



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**  
Neurium® 600 mg/24 ml injekt, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Thioctsäure (als Thioctsäure-Ethan-1,2-diamin-Salz)

1 Ampulle mit 24 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 600 mg Thioctsäure (als Thioctsäure-Ethan-1,2-diamin-Salz).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Neurium 600 mg/24 ml injekt ist eine klare grünlich-gelb gefärbte Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Bei stark ausgeprägten Missempfindungen einer diabetischen Polyneuropathie wird bei Erwachsenen die intravenöse Applikation in einer Dosierung von 1 Ampulle Neurium 600 mg/24 ml injekt pro Tag (entsprechend 600 mg Thioctsäure/Tag) empfohlen.

**Art der Anwendung**

Die gebrauchsfertige Infusionslösung wird intravenös appliziert.

Die intravenöse Gabe soll, nachdem der Inhalt von Neurium 600 mg/24 ml injekt mit 250 ml Natriumchloridlösung 0,9 % gemischt wurde, über mindestens 30 Minuten als Kurzinfusion erfolgen. Wegen der Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffs soll die Kurzinfusion erst kurz vor der Anwendung zubereitet werden. Die Infusionslösung ist mit Alufolie gegen Licht zu schützen. Die lichtgeschützte Infusionslösung ist ca. 6 Stunden haltbar. Es ist sicherzustellen, dass die Mindestinfusionsdauer von 30 Minuten eingehalten wird.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen in der Anfangsphase der Behandlung angewendet.

Als weiterführende Therapie werden 300 mg bis 600 mg Thioctsäure in Darreichungsformen zur oralen Einnahme angewendet.

Grundlage der diabetischen Polyneuropathie-Therapie ist die optimale Diabetes-Einstellung.

**4.3 Gegenanzeigen**

Neurium 600 mg/24 ml injekt ist absolut kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**Hinweis**

Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit Neurium 600 mg/24 ml injekt auszunehmen, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Im Zusammenhang mit der parenteralen Anwendung von Neurium 600 mg/24 ml injekt wurden Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zu anaphylaktischen Schockreaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind daher entsprechend zu überwachen. Im Falle des Auftretens von Frühsymptomen (z. B. Juckreiz, Übelkeit, Unwohlsein, etc.) ist die Therapie sofort zu beenden; ggf. sind weitere Therapiemaßnahmen erforderlich.

Nach Anwendung von Neurium 600 mg/24 ml injekt kann ein veränderter Geruch des Urins wahrgenommen werden, der keine klinische Relevanz hat.

Während der Behandlung mit Thioctsäure wurden Fälle eines Insulinautoimmunsyndroms (IAS) berichtet. Patienten mit einem gewissen HLA (Humanes Leukozytenantigen-System)-Genotyp wie z. B. den Allelen HLA-DRB1\*04:06 und HLA-DRB1\*04:03 sind bei einer Behandlung mit Thioctsäure anfälliger für das Auftreten von IAS. Das HLA-DRB1\*04:03-Allel (Odds Ratio für Anfälligkeit für IAS: 1,6) ist vorwiegend bei Kaukasern zu finden, wobei die Prävalenz in Südeuropa höher ist als in Nordeuropa; das HLA-DRB1\*04:06-Allel (Odds Ratio für Anfälligkeit für IAS: 56,6) findet sich vorwiegend bei Patienten aus Japan und Korea.

Das IAS sollte bei der Differenzialdiagnose einer spontanen Hypoglykämie bei Patienten, die Thioctsäure erhalten, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wirkungsverlust von Cisplatin bei gleichzeitiger Behandlung mit Neurium 600 mg/24 ml injekt.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin bzw. oralen Antidiabetika kann verstärkt werden. Daher ist insbesondere im Anfangsstadium der Thioctsäure -Thera-

pie eine engmaschige Blutzuckerkontrolle angezeigt. In Einzelfällen kann es zur Vermeidung von Unterzuckerungserscheinungen erforderlich werden, die Insulindosis bzw. die Dosis des oralen Antidiabetikums zu reduzieren.

**Hinweis**

Der regelmäßige Genuss von Alkohol stellt einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung und Progression neuropathischer Krankheitsbilder dar und kann dadurch auch den Erfolg einer Behandlung mit Neurium 600 mg/24 ml injekt beeinträchtigen. Daher wird Patienten mit diabetischer Polyneuropathie grundsätzlich empfohlen, den Genuss von Alkohol weitestgehend zu vermeiden. Dies gilt auch für therapiefreie Intervalle.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es entspricht den allgemeinen Grundsätzen der Pharmakotherapie, während der Schwangerschaft und Stillzeit Arzneimittel nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

Schwangere und Stillende sollten sich einer Behandlung mit Thioctsäure nur unter strikter Indikationsstellung durch den Arzt unterziehen, wengleich die reproduktionstoxikologischen Untersuchungen keinerlei Anhaltspunkte ergeben haben, die eine Beeinflussung der Fertilität und der frühen Embryonalentwicklung betreffen und sich ferner fruchtschädigende Eigenschaften nicht feststellen ließen.

Über einen möglichen Übertritt von Thioctsäure in die Muttermilch ist nichts bekannt.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Neurium 600 mg/24 ml injekt hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

*Sehr selten* wurden nach intravenöser Gabe von Thioctsäure Purpura und Thrombopathien beobachtet.



**Erkrankungen des Immunsystems**

Häufigkeit nicht bekannt: Insulinautoimmunsyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

**Erkrankungen des Nervensystems**

*Gelegentlich:* Veränderung bzw. Störung des Geschmackempfindens (metallischer Geschmack)

*Sehr selten* wurden nach intravenöser Gabe von Thioctsäure Krampfanfälle sowie Doppelptsehen beobachtet.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Allergische Reaktionen der Haut mit Urtikaria, Juckreiz, Ekzem und Hautausschlag sowie auch systemisch bis hin zum Schock können auftreten.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Gelegentlich:* Übelkeit und Erbrechen

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Häufig* treten nach rascher intravenöser Injektion Kopfdruck und Atembeklemmung auf, die spontan abklingen.

*Sehr selten* wurde über Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet.

Aufgrund einer verbesserten Glukoseutilisation kann sehr selten der Blutzuckerspiegel absinken. Dabei wurden hypoglykämieartige Beschwerden mit Schwindel, Schwitzen, Kopfschmerzen und Sehstörungen beschrieben.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auftreten.

Nach akzidenteller oder suizidaler Einnahme oraler Dosen zwischen 10 und 40 g Thioctsäure in Verbindung mit Alkohol sind schwerwiegende Intoxikationen, teilweise mit letalem Ausgang beobachtet worden. Das klinische Vergiftungsbild kann sich zu-

nächst in psychomotorischer Unruhe oder Bewusstseinstörung äußern und geht im weiteren Verlauf typischerweise mit generalisierten Krampfanfällen und der Ausbildung einer Laktatazidose einher. Des Weiteren wurden Hypoglykämie, Schock, Rhabdomyolyse, Hämolyse, disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), Knochenmarksdepression und Multiorganversagen als Folgen der Intoxikation mit hohen Thioctsäure-Dosen beschrieben.

**Therapiemaßnahmen bei Intoxikation**

Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit Neurium 600 mg/24 ml injekt (z. B. > 10 Einheiten zu 600 mg bei Erwachsenen und > 50 mg/kg KG bei Kindern) ist eine unverzügliche Klinikeinweisung und die Einleitung von Maßnahmen gemäß den allgemeinen Behandlungsgrundsätzen von Vergiftungsfällen indiziert (z. B. induziertes Erbrechen, Magenspülung, Aktivkohle etc.). Die Behandlung generalisierter Krampfanfälle, der Laktatazidose und aller anderen vital bedrohlichen Folgen einer Intoxikation müssen sich an den Grundsätzen der modernen Intensivtherapie orientieren und symptomatisch erfolgen. Der Nutzen des Einsatzes von Hämodialyse, Hämo-perfusions- oder Filtrationstechniken in der forcierten Elimination von Thioctsäure ist derzeit nicht gesichert.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuro-pathiepräparate  
ATC-Code: N07XB01

Durch die beim Diabetes mellitus verursachte Hyperglykämie kommt es zur Anlagerung der Glukose an die Matrixproteine der Blutgefäße und zur Bildung der so genannten „Advanced Glycosylation End Products“. Dieser Prozess führt zu einer Verminderung des endoneuralen Blutflusses und zu einer endoneuralen Hypoxie/Ischämie, was mit einer erhöhten Produktion von freien Sauerstoffradikalen verbunden ist, die den peripheren Nerv schädigen. Auch konnte im peripheren Nerv eine Depletion von Antioxidantien wie Glutathion festgestellt werden.

In Untersuchungen an Ratten interagiert Thioctsäure mit diesen bei Streptozotocin-induziertem Diabetes ausgelösten biochemischen Prozessen durch Verminderung der Bildung von Advanced Glycosylation End Products, Verbesserung des endoneuralen Blutflusses, Erhöhung des physiologischen Antioxidantienspiegels von Glutathion sowie als Antioxidans für freie Sauerstoffradikale im diabetischen Nerv. Diese in der experimentellen Situation be-

obachteten Wirkungen sprechen dafür, dass die Funktionalität der peripheren Nerven durch Thioctsäure verbessert werden kann. Das betrifft sensorische Störungen bei diabetischer Polyneuropathie, die sich durch Dysästhesien, Parästhesien wie z. B. Brennen, Schmerzen, Taubheitsgefühl, Ameisenlaufen, äußern können. Ergänzend zu den bisherigen klinischen Erkenntnissen in der symptomatischen Behandlung der diabetischen Polyneuropathie mit Thioctsäure wurden in einer 1995 durchgeführten multizentrischen, placebo-kontrollierten Studie günstige Wirkungen von Thioctsäure auf die untersuchten Symptome Brennen, Parästhesien, Taubheitsgefühl und Schmerzen gefunden.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Thioctsäure unterliegt einem hohen First-pass-Effekt in der Leber. Es bestehen erhebliche interindividuelle Schwankungen in der systemischen Verfügbarkeit von Thioctsäure. Durch Oxidation der Seitenkette und Konjugation wird Thioctsäure biotransformiert und überwiegend renal eliminiert.

Die Plasmahalbwertszeit von Thioctsäure beträgt beim Menschen ca. 25 Minuten und die totale Plasma-Clearance 10-15 ml/min/kg. Am Ende einer 30minütigen Infusion von 600 mg finden sich Plasmaspiegel von ca. 20 µg/ml.

Durch radioaktive Markierung konnte im Tierexperiment (Ratte, Hund) mit 80-90 % ein überwiegend renaler Ausscheidungsweg gezeigt werden, und zwar in Form von Metaboliten. Auch beim Menschen finden sich nur geringe Mengen intakt ausgeschiedener Substanz im Urin.

Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich durch oxidative Seitenkettenverkürzung (beta-Oxidation) und/oder durch S-Methylierung der entsprechenden Thiole.

Thioctsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin). Thioctsäure geht mit Zuckermolekülen schwerlösliche Komplexverbindungen ein.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

**a) Akute und chronische Toxizität**

Das Toxizitätsprofil ist charakterisiert durch Symptome, die sowohl das vegetative Nervensystem als auch das zentrale Nervensystem betreffen. Nach wiederholter Applikation sind weitere Zielorgane toxischer Dosen hauptsächlich die Leber und die Niere.

**b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**

Untersuchungen zum mutagenen Potential ergaben keine Anhaltspunkte für Gen- oder Chromosomenmutatio-



nen. Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential von Thioctsäure ließen sich aus einer Kanzerogenitätsstudie nach oraler Gabe an Ratten nicht ableiten. Eine Studie über einen tumorpromovierenden Effekt von Thioctsäure im Zusammenhang mit dem Kanzerogen N-Nitroso-Dimethylamin (NDEA) verlief negativ.

**c) Reproduktionstoxizität**

Thioctsäure besitzt keinen Einfluss auf die Fertilität und frühe Embryonalentwicklung bei der Ratte bis zu einer maximal geprüften oralen Dosis von 68,1 mg/kg/KG. Bis in den maternal-toxischen Dosisbereich finden sich nach intravenöser Injektion am Kaninchen keine Missbildung erzeugende Eigenschaften.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Thioctsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin). Thioctsäure geht mit Zuckermolekülen (z. B. Lävuloselösung) schwerlösliche Komplexverbindungen ein. Neurium 600 mg/24 ml injekt ist inkompatibel mit Glukoselösung, Ringer-Lösung sowie mit Lösungen, von denen bekannt ist, dass sie mit SH-Gruppen bzw. Disulfid-Brücken reagieren.

Als Trägerlösung für eine Infusionsanwendung von Neurium 600 mg/24 ml injekt ist ausschließlich physiologische Kochsalzlösung zu verwenden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Im unversehrten Behältnis 3 Jahre.

Die Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnen mit physiologischer Kochsalzlösung beträgt lichtgeschützt 6 Stunden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

Nicht über 25 °C lagern.

Zu den Lagerbedingungen für das gebrauchsfertige Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packungen mit 5 Ampullen mit je 24 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Packungen mit 10 Ampullen mit je 24 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 4.2.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
 Industriestraße 25  
 83607 Holzkirchen  
 Telefon: (08024) 908-0  
 Telefax: (08024) 908-1290  
 E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

41517.01.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

*Datum der Erteilung der Zulassung*  
 04. Mai 1999

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung*  
 31. März 2004

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig