

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Alpha-Lipon AL 600
Thioctsäure 600 mg pro Filmtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 600 mg Thioctsäure.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 289 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Filmtablette
Gelbe, oblongförmige Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie bei Erwachsenen
Die Tagesdosis beträgt 1 Filmtablette Alpha-Lipon AL 600 (entspr. 600 mg Thioctsäure), die als Einmaldosis etwa 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit eingenommen werden soll.

Bei stark ausgeprägten Missempfindungen kann initial eine Infusionstherapie mit Thioctsäure erfolgen.

Alpha-Lipon AL 600 Filmtabletten sollen unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung kann die Resorption behindern. Daher ist es insbesondere bei Patienten, die zusätzlich eine verlängerte Magenentleerungszeit aufweisen, wichtig, dass die Einnahme 30 Minuten vor dem Frühstück erfolgt.

Dauer der Anwendung

Da es sich bei der diabetischen Polyneuropathie um eine chronische Erkrankung handelt, kann eine Dauertherapie notwendig sein. Grundlage der diabetischen Polyneuropathie-Therapie ist die optimale Diabetes-einstellung.

4.3 Gegenanzeigen

Alpha-Lipon AL 600 ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Thioctsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hinweis:

Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit Alpha-Lipon AL 600 auszunehmen, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Kaukasiern 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).

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 Alpha-Lipon AL 600 beeinträchtigen. Daher wird Patienten mit diabetischer Polyneuropathie grundsätzlich empfohlen, den Genuss von Alkohol weitestgehend zu vermeiden. Dies gilt auch für therapiefreie Intervalle.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Alpha-Lipon AL 600 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsverlust von Cisplatin bei gleichzeitiger Behandlung mit Thioctsäure.

Thioctsäure ist ein Metallchelator und sollte daher aus grundsätzlichen Überlegungen nicht gleichzeitig mit Metallverbindungen (z.B. Eisenpräparate, Magnesiumpräparate, Milchprodukte aufgrund des Calciumgehaltes) gegeben werden. Bei Einnahme der gesamten Tagesdosis von Alpha-Lipon AL 600 30 Minuten vor dem Frühstück können Eisen- und Magnesiumpräparate mittags oder abends eingenommen werden.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin bzw. oralen Antidiabetika kann verstärkt werden. Daher ist insbesondere im Anfangsstadium der Thioctsäure-Therapie eine engmaschige Blutzuckerkontrolle angezeigt. In Einzelfällen kann es zur Vermeidung von Unterzuckerungserscheinungen erforderlich werden, die Insulindosis bzw. die Dosis des oralen Antidiabetikums zu reduzieren.

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, wenngleich 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

Alpha-Lipon AL 600 hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten können allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria und Juckreiz auftreten.

Nicht bekannt: Insulinautoimmunsyndrom (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Veränderung bzw. Störung des Geschmacksempfindens.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr selten wurde über gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Magen- und Darmschmerzen und Diarrhö berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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 g und 40 g Thioctsäure in Verbindung mit Alkohol sind schwerwiegende Intoxikationen, teilweise mit letalem Ausgang beobachtet worden. Das klinische Vergiftungsbild kann sich zunächst in psychomotorischer Unruhe oder Bewusstseinstrübung äußern und geht im weiteren Verlauf typischerweise mit genera-

lisierten Krampfanfällen und der Ausbildung einer Laktatazidose einher. Des Weiteren wurden Hypoglykämie, Schock, Rhabdomyolyse, Hämolyse, disseminierte intravasculäre Gerinnung (DIC), Knochenmarksdepression und Multiorganversagen als Intoxikationsfolgen hoher Thioctsäure-Dosen beschrieben.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation

Bereits bei Verdacht auf eine substanzielle Intoxikation mit Thioctsäure (z.B. >10 Tabletten 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 Intoxikationsfolgen 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: Andere Mittel für das Nervensystem, Neuropathiepräparate.

ATC-Code: N07XB01

Thioctsäure ist eine vitaminähnliche, aber endogen gebildete Substanz mit Koenzymfunktion bei der oxidativen Decarboxylierung von alpha-Ketosäuren.

Durch die beim Diabetes mellitus verursachte Hyperglykämie kommt es zur Anlagerung der Glukose an die Matrixproteine der Blutgefäße und zur Bildung der sogenannten „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 beobachteten 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, placebokontrollierten Studie günstige Wirkungen von Thioctsäure auf die untersuchten Symptome Brennen, Parästhesien, Taubheitsgefühl und Schmerzen gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Thioctsäure wird nach oraler Gabe beim Menschen rasch resorbiert. Infolge eines ausgeprägten *First-Pass*-Effektes beträgt die absolute Bioverfügbarkeit (Vergleich zu einer *i.v.* Gabe) von *per os* eingenommener Thioctsäure ca. 20%. Aufgrund einer raschen Gewebsverteilung beträgt die Plasmahalbwertszeit von Thioctsäure beim Menschen ca. 25 Minuten.

Die relative Bioverfügbarkeit von Thioctsäure und Gabe fester Darreichungsformen *per os* beträgt im Verhältnis zu Trinklösungen mehr als 60%.

Maximale Plasmaspiegel von ca. 4 µg/ml werden ca. 30 Minuten nach oraler Gabe von 600 mg Thioctsäure gemessen.

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 schwer lösliche Komplexverbindungen ein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Untersuchungen zum mutagenen Potenzial ergaben keine Anhaltspunkte für Gen- oder Chromosomenmutationen. Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potenzial 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.

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. Bis in den maternal-toxischen Dosisbereich finden sich nach intravenöser Injektion am Kaninchen keine Missbildung erzeugenden Eigenschaften.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), mikrokristalline Cellulose, Cellulosepulver, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Macrogol 6000, Povidon (K 25), Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure, Talkum, Chinolingelb (E 104), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung

Originalpackung mit 30, 60 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

40895.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:

24. September 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

16. Dezember 2005

10. Stand der Information

Januar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin