

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thioctacid 600 mg - Injektionsflaschen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Injektionsflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält: Alpha-Liponsäure, Trometamolsalz 952,3 mg (entspr. 600 mg Alpha-Liponsäure (Thioctsäure))

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 51,14 mg (2,2 mmol) Natrium pro Injektionsflasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, gelbliche Injektionslösung (pH 8,1 – 8,6)
Osmolalität: 410 bis 420 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung der diabetischen Polyneuropathie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Bei schwerer diabetischer Polyneuropathie wird bei Erwachsenen die intravenöse Applikation in einer Dosierung von 1 Injektionsflasche Thioctacid 600 mg Lösung pro Tag (entsprechend 600 mg Alpha-Liponsäure/Tag) empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Thioctacid 600 mg-Injektionsflaschen werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Die Injektionslösung wird intravenös appliziert.

Die intravenöse Gabe soll langsam erfolgen (d.h. nicht schneller als 50 mg Alpha-Liponsäure, entsprechend 4,2 ml Thioctacid 600 mg-Injektionslösung pro Minute).

Außerdem kann die intravenöse Applikation mittels Perfusor erfolgen, wobei die Injektionszeit von mindestens 12 Minuten einzuhalten ist.

Wegen der Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffes soll die Injektionsflasche erst kurz vor der Anwendung aus der Faltschachtel genommen werden.

Dauer der Anwendung

Intravenöse Applikation für 2 bis 4 Wochen in der Anfangsphase der Behandlung. Als weiterführende Behandlung sollte sich die orale Einnahme von Alpha-Liponsäure Filmtabletten anschließen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thioctacid 600 mg-Injektionslösung darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden, auch sind paravenöse Injektionen unter allen Umständen zu vermeiden.

Während der Behandlung mit Thioctacid 600 mg-Lösung ist strikte Alkoholkarenz einzuhalten. Dies resultiert aus einer zu erwartenden Abschwächung der therapeutischen Wirkung von Thioctacid 600 mg-Lösung durch Alkohol und seine Metaboliten.

Im Zusammenhang mit der parenteralen Anwendung von Thioctacid 600 mg-Lösung 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 Thioctacid 600 mg-Lösung kann ein veränderter Geruch des Urins wahrgenommen werden, der keine klinische Relevanz hat.

Während der Behandlung mit Thioctacid 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 Thioctacid 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 Thioctacid erhalten, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält 130 mg Natriumchlorid. Das entspricht 51,14mg (2,2 mmol) Natrium pro Dosis, entsprechend 2,56 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist nicht auszuschließen, dass die gleichzeitige Anwendung von Thioctacid 600 mg-Lösung zum Wirkungsverlust von Cisplatin führt.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin bzw. oralen Antidiabetika kann verstärkt werden. Daher ist insbesondere im Anfangsstadium der Therapie mit Thioctacid 600 mg-Lösung 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 Thioctacid 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 Alpha-Liponsäure 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 Alpha-Liponsäure in die Muttermilch ist nichts bekannt.

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

Thioctacid 600 mg-Lösung kann Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Nebenwirkungen wie z.B. Schwindel oder andere zentralnervöse Störungen auftreten, sollten Tätigkeiten unterlassen werden, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern - z.B. die Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen bzw. gefährlichen Werkzeugen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wird folgendes Häufigkeitsschema verwendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Insulinautoimmunsyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Sehr selten: Abdominelle Schmerzen, Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten: erhöhte Leberenzymwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: Allergische Reaktionen wie z.B. Urticaria, Pruritus, Dermatitis

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel

Sehr selten: Gleichgewichtsstörungen, Ängstlichkeit, Erregung, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Geschmacksstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort::

Sehr selten: Hitzewallungen, Schwitzen; aufgrund einer verbesserten Glukoseverwertung kann in Einzelfällen der Blutzuckerspiegel absinken. Gelegentlich treten nach rascher intravenöser Injektion Kopfdruck und Atembeklemmung auf, die spontan abklingen.

Allergische Reaktionen lokal an der Injektionsstelle mit Juckreiz und Rötung als auch den ganzen Körper betreffend bis zum Schock können auftreten. In Einzelfällen wurden nach intravenöser Gabe anderer Salze der Alpha-Liponsäure, Krämpfe, Doppelbildersehen, Purpura und Thrombopathien sowie anaphylaktoide Reaktionen und Laryngospasmus beobachtet. Krämpfe, Doppelbildersehen und Thrombopathien wurden bisher beim Trometamolsalz der Alpha-Liponsäure (Thioctacid 600 mg-Ampullen/Injektionsflaschen) nicht berichtet.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax. +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auftreten.

Darüber hinaus wurden im Zusammenhang mit der intravenösen Anwendung von Thioctacid 600 mg-Lösung bislang nicht über Vergiftungserscheinungen durch beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung berichtet.

Bei Thioctacid-Filmtabletten sind in Einzelfällen nach akzidenteller oder suizidaler Einnahme oraler Dosen zwischen 10 und 40 g Alpha-Liponsäure in Verbindung mit Alkohol schwerwiegende Intoxikationen, teilweise mit letalem Ausgang, beobachtet worden. Das klinische Vergiftungsbild kann sich zunächst in psychomotorischer Unruhe oder Bewusstseinsstrübung äußern und geht im weiteren Verlauf typischerweise mit generalisierten Krampfanfällen und der Ausbildung einer Laktatazidose einher. Des Weiteren wurden Hypoglykämie, Schock, Rhabdomyolyse, Hämolyse, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Knochenmarksdepression und Multiorganversagen als Intoxikationsfolgen hoher Alpha-Liponsäure-Dosen beschrieben.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation

Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit Thioctacid (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 nach 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, Hämoperfusions- oder Filtrationstechniken in der forcierten Elimination von Alpha-Liponsäure ist derzeit nicht gesichert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alimentäres System und Stoffwechsel
ATC-Code: A16AX01

Alpha-Liponsäure ist eine physiologisch im Säugetierorganismus vorkommende Substanz, die die Funktion eines Co-Enzyms in mitochondrialen Multienzymkomplexen besitzt.

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.

Alpha-Liponsäure interagiert mit diesen biochemischen Prozessen, die zu einer diabetischen Polyneuropathie führen, folgendermaßen:

1. Alpha-Liponsäure verhindert die Bildung der Advanced Glycosylation End Products.
2. Alpha-Liponsäure normalisiert den endoneuralen Blutfluss.
3. Alpha-Liponsäure neutralisiert als physiologisches Antioxidans die freien Sauerstoffradikale im diabetischen Nerv.
4. Alpha-Liponsäure normalisiert den physiologischen Antioxidantienspiegel von Glutathion, der im diabetischen Nerv erniedrigt ist.

Diese Eigenschaften führen dazu, dass die Funktionalität der peripheren Nerven erhalten bleibt. Bei experimenteller diabetischer Polyneuropathie normalisiert Alpha-Liponsäure die Nervenleitgeschwindigkeit, die bei der diabetischen Polyneuropathie erniedrigt ist. Alpha-Liponsäure verbessert sensorische Funktionsstörungen des peripheren Nerven. Auch erhöht Alpha-Liponsäure die durch Diabetes reduzierte Glukoseaufnahme und den

Energiespiegel im peripheren Nerv. Neben diesen neuroprotektiven Eigenschaften besitzt Alpha-Liponsäure auch neuroregenerative Eigenschaften. So induziert Alpha-Liponsäure einen Anstieg des Nervenwachstumsfaktors im peripheren Nerv. Der Nervenwachstumsfaktor ist für die Nervenfasernregeneration essentiell. Bei experimentellem Diabetes verbessert die Gabe von Alpha-Liponsäure die Glukoseaufnahme.

Alpha-Liponsäure erhöht die Glukoseoxidation sowie die Glykogensyntheserate.

Alpha-Liponsäure aktiviert analog wie Insulin die Glukoseaufnahme via Phosphatidylinositol-3-Kinase, die ein wichtiger Baustein in der Signaltransportkette zwischen den Insulinrezeptoren und dem Glukosetransportersystem ist. Durch diesen Prozess wird das Glukosetransportersystem mit Alpha-Liponsäure aktiviert. Bei experimentellem Diabetes normalisiert Alpha-Liponsäure die hepatische Glukoneogenese.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmahalbwertszeit von Alpha-Liponsäure beträgt beim Menschen ca. 20 Minuten und die totale Plasma-Clearance 10-15 ml/min/kg. Am Ende einer 12-minütigen Infusion von 600 mg finden sich Plasmaspiegel von ca. 47 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 (β -Oxidation) und/oder durch S-Methylierung der entsprechenden Thiole.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute und chronische Toxizität:

Alpha-Liponsäure wird von Nagern und Nicht-Nagern nach einmaliger oraler und parenteraler Gabe relativ gut vertragen. 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. (Anstieg spezifischer Enzym- und Substratparameter).

Die niedrigste letale Dosis beträgt bei der Ratte > 125 mg/kg KG nach intravenöser Gabe und liegt zwischen 350 und 500 mg/kg KG nach oraler Gabe.

Am Hund wurden 72 mg/kg KG als niedrigste letale Dosis nach intravenöser und > 400 mg/kg KG nach oraler Gabe ermittelt.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Untersuchungen zum mutagenen Potential ergaben keine Anhaltspunkte für Gen- oder Chromosomenmutationen.

Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Alpha-Liponsäure ließen sich aus einer Kanzerogenitätsstudie nach oraler Gabe nicht ableiten. Eine Studie über einen Tumorpromovierenden Effekt von Alpha-Liponsäure im Zusammenhang mit dem Kanzerogen N-Nitroso-Dimethylamin (NDEA) verlief negativ.

c) Reproduktionstoxizität:

Alpha-Liponsäure 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-erzeugenden Eigenschaften.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Alpha-Liponsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z.B. mit Cisplatin). Alpha-Liponsäure geht mit Zuckermolekülen (z.B. Laevuloselösung) schwerlösliche Komplexverbindungen ein. Ferner ist die Infusionslösung inkompatibel mit Glukose-Lösungen, Ringer-Lösung sowie mit Lösungen, von denen bekannt ist, dass sie mit SH-Gruppen bzw. Disulfidbrücken reagieren.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nur zur Einmalentnahme, Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 und 10x50 ml Braunglasdurchstechflasche/n (hydrolytische Klasse II) mit Brombutylkautschukstopfen und einer Schutzkappe aus Aluminium.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Applikation kann unter Verwendung eines Standard-Infusionsbestecks erfolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viartis Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-23435

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Dezember 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Juni 2016

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig.