

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thioctacid 600 T
Injektionslösung mit 600 mg Thioctsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Thioctsäure, Trometamolnatrium

24 ml Injektionslösung enthält 952,3 mg Thioctsäure, Trometamolnatrium (entsprechend 600 mg Thioctsäure)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei Missempfindungen einer diabetischen Polyneuropathie wird bei Erwachsenen die intravenöse Applikation in einer Dosierung von 24 ml Injektionslösung pro Tag (entsprechend 600 mg Thioctsäure/Tag) empfohlen.

Die Injektionslösung wird intravenös appliziert, und zwar über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen in der Anfangsphase der Behandlung.

Die intravenöse Gabe kann als unverdünnte Lösung mittels Injektionsspritze über mindestens 12 Minuten erfolgen.

Die intravenöse Gabe kann außerdem, nachdem der Inhalt von Thioctacid 600 T mit 100–250 ml Natriumchloridlösung 0,9% gemischt wurde, über mindestens 12 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 12 Minuten eingehalten wird.

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

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

Kinder und Jugendliche

Thioctacid 600 T ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Thioctacid 600 T ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Thioctsäure oder einen der sonstigen Bestandteile.

Hinweis:

Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit Thioctacid 600 T auszunehmen, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit der parenteralen Anwendung von Thioctacid 600 T wurden Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zu anaphylaktischen Schockreaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 T 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 Leukozytengenen-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 Thioctacid 600 T.

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.

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 600 T 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

Fertilität

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen ergaben keinerlei Anhaltspunkte, die eine Beeinflussung der Fertilität betreffen.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesund-

heitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Thioctacid 600 T sollte in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Thioctsäure/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Thioctacid 600 T verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Thioctacid 600 T 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 werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombopathien

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria, Ekzeme und Juckreiz; anaphylaktische Reaktionen

Häufigkeit nicht bekannt: Insulinautoimmunsyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hypoglykämie*

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Geschmacksstörungen

Sehr selten: Krampfanfälle, Kopfschmerzen*, Schwindelgefühl*, Hyperhidrosis*

Augenerkrankungen

Sehr selten: Doppelsehen, Sehstörungen*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Purpura

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Reaktionen an der Injektionsstelle

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

* Aufgrund einer verbesserten Glukoseutili-sation kann sehr selten der Blutzucker-spiegel absinken. Dabei wurden hypo-glykämieartige Beschwerden mit Schwin-del, Schwitzen, Kopfschmerzen und Seh-störungen beschrieben.

Meldung des Verdachts auf Neben-wirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung bei der deutschen Behörde anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung können Übelkeit, Erbre-chen und Kopfschmerzen auftreten.

Nach akzidenteller oder suizidaler Einnah-me 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 gene-ralisierten Krampfanfällen und der Ausbildung einer Laktatazidose einher. Des Weiteren wurden Hypoglykämie, Schock, Rhabdo-myolyse, Hämolyse, disseminierte intravas-kuläre Gerinnung (DIC), Knochenmarksde-pression und Multiorganversagen als Fol-gen der Intoxikation mit hohen Thioctsäure-Dosen beschrieben.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation:
Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit Thioctacid (z. B. > 10 Ta-bletten zu 600 mg bei Erwachsenen und > 50 mg/kg KG bei Kindern) ist eine unver-zügliche Klinikeinweisung und die Einlei-tung von Maßnahmen gemäß den allge-mei-nen Behandlungsgrundsätzen von Vergif-tungsfällen indiziert (z. B. induziertes Erbre-chen, Magenspülung, Aktivkohle etc.). Die Behandlung generalisierter Krampfanfälle, der Lactatazidose und aller anderen vital bedrohlichen Folgen einer Intoxikation müs-sen sich an den Grundsätzen der moder-nen Intensivtherapie orientieren und symp-tomatisch erfolgen. Der Nutzen des Ein-satzes von Hämodialyse, Hämo-perfusions-oder Filtrationstechniken in der forcierten Elimination von Thioctsäure ist derzeit nicht gesichert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel
Andere Mittel für das Nervensystem

ATC- Code: A16AX01/N07XB01

Thioctsäure ist eine vitaminähnliche, aber endogen gebildete Substanz mit Koenzym-funktion bei der oxidativen Decarboxilierung von alpha-Ketosäuren.

Durch die beim Diabetes mellitus verur-sachte Hyperglykämie kommt es zur Anla-gerung 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 Blutflus-ses und zu einer endoneuralen Hypoxie/Ischämie, was mit einer erhöhten Produk-tion von freien Sauerstoffradikalen verbun-den ist, die den peripheren Nerv schädigen. Auch konnte im peripheren Nerv eine De-pletion von Antioxidantien, wie Glutathion, festgestellt werden.

In Untersuchungen an Ratten wurde durch Streptozotocin Diabetes induziert, der die o. g. biochemischen Prozesse auslöste. Thioctsäure interagiert mit diesen Prozes-sen, resultierend in Verminderung der Bildung von Advanced Glycosylation End Products, Verbesserung des endoneuralen Blutflusses, Erhöhung des physiologischen Antioxidan-tienpiegels von Glutathion sowie als Anti-oxidans für freie Sauerstoffradikale im dia-betischen 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 dia-betischer Polyneuropathie, die sich durch Dysästhesien, Parästhesien wie z. B. Bren-nen, Schmerzen, Taubheitsgefühl, Ameisen-laufen, äußern können.

Ergänzend zu den bisherigen klinischen Erkenntnissen in der symptomatischen Be-handlung der diabetischen Polyneuropathie mit Thioctsäure wurden in einer 1995 durch-geführten multizentrischen, placebokon-trollierten Studie günstige Wirkungen von Thioctsäure auf die untersuchten Sympto-me 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 Thioct-säure. Durch Oxidation der Seitenkette und Konjugation wird Thioctsäure biotransfor-miert 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 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 Aus-scheidungsweg gezeigt werden, und zwar in Form von Metaboliten. Auch beim Men-schen finden sich nur geringe Mengen in-takt 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 Ner-vensystem als auch das zentrale Ner-vensystem 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 Chromosomenmutationen. Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Thioct-säure ließen sich aus einer Kanzerogeni-tätsstudie nach oraler Gabe an Ratten nicht ableiten. Eine Studie über einen tumor-pro-movierenden Effekt von Thioctsäure im Zu-sammenhang mit dem Kanzerogen N-Ni-troso-Dimethylamin (NDEA) verlief negativ.

c) Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Thioctsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin), Thioctsäure geht mit Zuckermolekülen (z. B. Lävulose-lösung) schwer lösliche Komplexverbin-dungen ein. Thioctacid 600 T ist inkompa-tibel mit Glukoselösung, Ringer-Lösung sowie mit Lösungen, von denen bekannt ist, dass sie mit SH-Gruppen bzw. Disulfid-Brücken reagieren.

Als Trägerlösung für eine Infusionsanwen-dung von Thioctacid 600 T ist ausschließ-lich physiologische Kochsalzlösung zu ver-wenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um die Lösung vor Licht zu schützen.

Eine mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellte und lichtgeschützte Infusions-lösung ist 6 Stunden haltbar.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Behältnis

Braunglasampullen 25 ml, hydrolytische Klasse I, mit Farbringcodierung verpackt in PS-Blister zu je 5 Ampullen, versiegelt mit PS-Folie, weiß, 500 µm

Packungsgrößen

Originalpackung mit 5 Ampullen **N 1** mit 24 ml Injektionslösung
 Originalpackung mit 10 Ampullen **N 2** mit 24 ml Injektionslösung
 Originalpackung mit 20 Ampullen **N 3** mit 24 ml Injektionslösung
 Klinikpackung mit 50 (10 × 5) Ampullen mit 24 ml Injektionslösung
 Musterpackungen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
 Lütticher Straße 5
 53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6460152.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23/12/1999 – 14/01/2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt