

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Liponsäure-ratiopharm® 600 mg p.i.**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Ampulle mit 24 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 755 mg alpha-Liponsäure, Ethylenbis(azan)-Salz (entsprechend 600 mg alpha-Liponsäure).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Hinweis zur Anwendung:

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf ausschließlich als Infusion in isotonischer Natriumchlorid-Lösung verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.2).

Bei stark ausgeprägten Missempfindungen einer diabetischer Polyneuropathie wird bei Erwachsenen einmal täglich die Infusion von 600 mg alpha-Liponsäure (entsprechend 1 Ampulle **Liponsäure-ratiopharm® 600 mg p.i.**) in 250 ml isotonischer Natriumchlorid-Lösung empfohlen.

**Liponsäure-ratiopharm® 600 mg p.i.** wird in der Anfangsphase der Behandlung über einen Zeitraum von 2–4 Wochen angewendet.

Die intravenöse Gabe soll, nachdem der Inhalt von **Liponsäure-ratiopharm® 600 mg p.i.** mit 250 ml Natriumchlorid-Lösung 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.

Als weiterführende Therapie nach der Anwendung von **Liponsäure-ratiopharm® 600 mg p.i.** werden 300–600 mg alpha-Liponsäure täglich in Darreichungsformen zur oralen Einnahme angewendet.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen alpha-Liponsäure oder einen der sonstigen Bestandteile.

Hinweis:

Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit alpha-Liponsäure auszunehmen, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

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

Im Zusammenhang mit der parenteralen Anwendung von alpha-Liponsäure 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.

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).

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

Wirkungsverlust von Cisplatin bei gleichzeitiger alpha-Liponsäure Behandlung.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin bzw. oralen Antidiabetika kann durch alpha-Liponsäure verstärkt werden. Daher ist insbesondere im Anfangsstadium der alpha-Liponsäure-Therapie eine engmaschige Blutzuckerkontrolle erforderlich. In Einzelfällen kann es zur Vermeidung von Hypoglykämien 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 alpha-Liponsäure beeinträchtigen. Daher wird Patienten mit diabetischer Polyneuropathie grundsätzlich empfohlen, den Genuss von Alkohol weitestgehend zu vermeiden. Dies gilt auch für therapiefreie Intervalle.

**4.6 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, wenn gleich 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**

Nicht zutreffend

**4.8 Nebenwirkungen**

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 – < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1000 – < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 – < 1/1000
<b>sehr selten</b>	≤ 1/10.000 oder unbekannt

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von alpha-Liponsäure Purpura und Thrombopathien beobachtet.

**Erkrankungen des Immunsystems**

Häufigkeit nicht bekannt: Insulinautoimmunsyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr selten treten Geschmacksstörungen auf.

Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von alpha-Liponsäure Krampfanfälle sowie Doppelbildersehen, 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.

**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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auftreten.

# Liponsäure-ratiopharm® 600 mg p.i.

ratiopharm  
GmbH

Nach akzidenteller oder suizidaler Einnahme oraler Dosen zwischen 10 und 40 g alpha-Liponsäure in Verbindung mit Alkohol sind 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 intravasculäre Gerinnung (DIC), Knochenmarkdepression und Multiorganversagen als Intoxikationsfolgen hoher alpha-Liponsäure-Dosen beschrieben.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation: Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit alpha-Liponsäure (z.B. > 6000 mg bei Erwachsenen und > 50 mg/kg KG bei Kindern) ist eine unverzügliche Klinikweisung und die Einleitung von Maßnahmen 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 alpha-Liponsäure ist derzeit nicht gesichert.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuro-pathiepräparate  
ATC-Code: N07XB01

Alpha-Liponsäure ist eine vitaminähnliche, aber endogen gebildete Substanz mit Coenzymfunktion bei der oxidativen Decarboxylierung von alpha-Ketosäuren.

Durch die beim Diabetes mellitus verursachte Hyperglykämie kommt es zur Anlagerung der Glucose an die Matrix-Proteine 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 Antioxidanzien, wie Glutathion, festgestellt werden.

In Untersuchungen an Ratten interagiert alpha-Liponsäure 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 Antioxidanzienpiegels von Glutathion sowie als Antioxidanz für freie Sauerstoffradikale im diabetischen Nerv. Diese in der experimentellen Situation beobachteten Wirkungen sprechen dafür, dass

die Funktionalität der peripheren Nerven durch alpha-Liponsäure 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 alpha-Liponsäure wurden in einer 1995 durchgeführten multizentrischen, placebo-kontrollierten Studie günstige Wirkungen von alpha-Liponsäure auf die untersuchten Symptome Brennen, Parästhesien, Taubheitsgefühl und Schmerzen gefunden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Aufgrund einer raschen Gewebsverteilung beträgt die Plasmahalbwertszeit von alpha-Liponsäure beim Menschen ca. 25 Minuten und die totale Plasma-Clearance 10–15 ml/min/kg. Am Ende einer 30-minütigen Infusion von 600 mg alpha-Liponsäure 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.

Alpha-Liponsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z.B. mit Cisplatin). alpha-Liponsäure 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 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 an Ratten nicht ableiten. Eine Studie über einen tumormotivierenden Effekt von alpha-Liponsäure im Zusammenhang mit dem Kanzerogen N-Nitroso-Dimethylamin (NDEA) verlief negativ.

#### Reproduktions-toxizität

Alpha-Liponsäure besitzt keinen Einfluss auf die Fertilität und frühe Embryonalentwicklung bei der Ratte bis zu einer maximal getesteten oralen Dosis von 68,1 mg/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

alpha-Liponsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z.B. mit Cisplatin). alpha-Liponsäure geht mit Zuckermolekülen (z.B. Lävuloselösung) schwer lösliche Komplexverbindungen ein.

Ferner ist **Liponsäure-ratiopharm® 600 mg p.i.** inkompatibel mit Glukose-Lösungen, Ringer-Lösung sowie mit Lösungen, von denen bekannt ist, dass sie mit SH-Gruppen bzw. Disulfidbrücken reagieren.

Als Trägerlösung für **Liponsäure-ratiopharm® 600 mg p.i.** ist ausschließlich isotonische Natriumchlorid-Lösung zu verwenden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung beträgt lichtgeschützt ca. 6 Stunden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen zu 24 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Packung mit 10 Ampullen zu 24 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Packung mit 20 Ampullen zu 24 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Großpackung\* mit 10 x 10 Ampullen zu 24 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

\* zur Anwendung an mehr als einem Patienten

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

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

41526.01.00

**ratiopharm**  
GmbH

# Liponsäure-ratiopharm® 600 mg p.i.

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

4. Mai 1999

Datum der Verlängerung der Zulassung:

24. Mai 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt