

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Thioctacid T *direkt***

Injektionslösung mit 600 mg Thioctsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

50 ml Injektionslösung enthält 952,3 mg Thioctsäure, Trometamol Salz (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 50 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 soll langsam erfolgen (d.h. nicht schneller als 50 mg Thioctsäure \pm 4,2 ml Injektionslösung pro Minute). Außerdem kann die intravenöse Applikation mittels Perfusor erfolgen, wobei die Injektionszeit von mindestens 12 Minuten einzuhalten ist.

Wegen der Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffs soll die Injektionsflasche erst kurz vor der Anwendung der Faltschachtel entnommen werden.

Hinweis zur Infusionsanwendung:

Die Applikation kann unter Verwendung des beiliegenden oder eines anderen Standard-Infusionsbestecks erfolgen. Hierbei ist sicherzustellen, dass die Mindest-Infusionsdauer von 12 Minuten nicht unterschritten 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 T *direkt* ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

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

Hinweis:

Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit Thioctacid T *direkt* auszunehmen,

da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit der parenteralen Anwendung von Thioctacid T *direkt* 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 T *direkt* kann ein veränderter Geruch des Urins wahrgenommen werden, der keine klinische Relevanz hat.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsverlust von Cisplatin bei gleichzeitiger Behandlung mit Thioctacid T *direkt*.

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 T *direkt* 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 gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Thioctacid T *direkt* sollte in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung 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 T *direkt* 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 T *direkt* 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 ($\geq 1/10$)

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, Ekzem und Juckreiz; anaphylaktische Reaktionen

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 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 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, 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 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 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 Thioctacid T *direkt* (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 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: 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 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 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 wurde durch Streptozotocin Diabetes induziert, der die o. g. biochemischen Prozesse auslöste. Thioctsäure interagierte mit diesen Prozessen, resultierend in Verminderung der Bil-

dung von Advanced Glycosylation End Products, Verbesserung des endoneuralen Blutflusses, Erhöhung des physiologischen Antioxidantienpiegels 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 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 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 (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 tumor erzeugendes Potential

Untersuchungen zum mutagenen Potential ergaben keine Anhaltspunkte für Gen- oder Chromosomenmutationen. Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential von Thioctsäure ließen sich aus einer Kanzerogenitätsstudie nach oraler Gabe an Ratten nicht ableiten. Eine Studie über einen tumor-

promovierenden 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. 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**

Trometamol, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Thioctsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin), Thioctsäure geht mit Zuckermolekülen (z. B. Lävuloselösung) schwer lösliche Komplexverbindungen ein. Thioctacid T *direkt* 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 Thioctacid T *direkt* ist ausschließlich physiologische Kochsalzlösung zu verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Behältnis

Braunglasinjektionsflaschen 50 ml, Glasart II und Stopfen (Brombutylkautschuk grau)

Packungsgrößen

Originalpackung mit 5 Injektionsflaschen **N 1** mit 50 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 5 Injektionsflaschen **N 1** mit 50 ml Injektionslösung + Infusionsbesteck

Originalpackung mit 10 Injektionsflaschen **N 2** mit 50 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 10 Injektionsflaschen **N 2** mit 50 ml Injektionslösung + Infusionsbesteck

Klinikpackungen mit 50 (5 × 10) Injektionsflaschen mit 50 ml Injektionslösung

Klinikpackungen mit 50 (5 × 10) Injektionsflaschen mit 50 ml Injektionslösung + Infusionsbesteck

Musterpackung mit 1 Injektionsflasche mit 50 ml Injektionslösung

Musterpackung mit 1 Injektionsflasche mit 50 ml Injektionslösung + Infusionsbesteck

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Telefon: (06172) 888-01
Telefax: (06172) 888-2740
E-Mail: medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6059826.00.00

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

20/10/2003

10. STAND DER INFORMATION

05/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt