

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

alpha-Vibolex® 300 mg Kapseln, Weichkapseln
 alpha-Vibolex® 600 mg HRK Kapseln, Weichkapseln
 alpha-Vibolex® Ampulle 600, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln: Wirkstoff: Thioctsäure
 alpha-Vibolex® Ampulle 600: Wirkstoff: Thioctsäure, Ethan-1,2-diamin-Salz (1 : 1)

alpha-Vibolex® 300 mg Kapseln:
 1 Weichkapsel enthält 300 mg Thioctsäure.

alpha-Vibolex® 600 mg HRK Kapseln:
 1 Weichkapsel enthält 600 mg Thioctsäure.

alpha-Vibolex® Ampulle 600:
 1 Ampulle mit 24 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 755 mg Thioctsäure, Ethan-1,2-diamin-Salz (1 : 1) (entsprechend 600 mg Thioctsäure).

Sonstige Bestandteile:

alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln:
 Enthält Amaranth und Sorbitol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln:

Weichkapseln

Längliche, pinkfarbene Weichkapseln

alpha-Vibolex® Ampulle 600:

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, grünlich-gelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie bei Erwachsenen:

alpha-Vibolex® 300 mg Kapseln:

Die Tagesdosis beträgt 2 Weichkapseln alpha-Vibolex® 300 mg (entsprechend 600 mg Thioctsäure), die als Einmaldosis etwa 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit eingenommen werden soll.

alpha-Vibolex® 600 mg HRK Kapseln:

Die Tagesdosis beträgt 1 Weichkapsel alpha-Vibolex® 600 mg HRK (entsprechend 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-Vibolex® Weichkapseln 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 wichtig, die zusätzlich eine verlängerte Magenentleerungszeit aufweisen, dass die Einnahme eine halbe Stunde vor dem Frühstück erfolgt.

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.

alpha-Vibolex® Ampulle 600:

Bei stark ausgeprägten Missempfindungen einer diabetischen Polyneuropathie wird bei Erwachsenen die intravenöse Applikation in einer Dosierung von 1 alpha-Vibolex® Ampulle 600 pro Tag (entsprechend 600 mg Thioctsäure/Tag) empfohlen.

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

Die intravenöse Gabe soll, nachdem der Inhalt von alpha-Vibolex® Ampulle 600 mit 250 ml Natriumchloridlösung 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 werden 300 mg bis 600 mg Thioctsäure in Darreichungsformen zur oralen Einnahme angewendet. Grundlage der diabetischen Polyneuropathie-Therapie ist die optimale Diabetes-Einstellung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Zusätzlich für alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln: Überempfindlichkeit gegenüber Amaranth.

Hinweis:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln:

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln nicht einnehmen.

alpha-Vibolex® Ampulle 600:

Im Zusammenhang mit der parenteralen Anwendung von Thioctsäure 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsverlust von Cisplatin bei gleichzeitiger Thioctsäure-Behandlung.

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.

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-Vibolex® Kapseln 30 Minuten vor dem Frühstück können Eisen- und Magnesiumpräparate mit tags oder abends eingenommen werden.

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-Vibolex® 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 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-Vibolex® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln:

Gastrointestinale Störungen

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Störungen des Nervensystems

Sehr selten: Veränderung bzw. Störung des Geschmacksempfindens

Allgemeine Nebenwirkungen

Aufgrund einer verbesserten Glukoseutilisation kann sehr selten der Blutzuckerspiegel absinken. Dabei wurden hypoglykämieartige Beschwerden mit Schwindel, Schwitzen, Kopfschmerzen und Sehstörungen beschrieben.

Amaranth kann allergische Reaktionen hervorrufen.

alpha-Vibolex® Ampulle 600:

Reaktionen am Applikationsort

Sehr selten wurde über Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergische Reaktionen der Haut mit Urtikaria, Juckreiz, Ekzem und Hautausschlag sowie auch systemisch bis hin zum Schock können auftreten.

Störungen des Nervensystems

Sehr selten: Veränderung bzw. Störung des Geschmacksempfindens.

Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von Thioctsäure Krampfanfälle sowie Doppeltsehen beobachtet.

Blut und Blutgefäße

Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von Thioctsäure Purpura und Thrombopathien beobachtet.

Allgemeine Nebenwirkungen

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 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 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 generalisierten 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 substantielle Intoxikation mit alpha-Vibolex® (z. B. > 10 Kapseln 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 muss 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

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 durch Streptozotocin-induziertem Diabetes ausgelösten biochemischen Prozessen, durch Verminderung der Bildung 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 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. 0,5 h nach oraler Gabe von 600 mg Thioctsäure gemessen. Die totale Plasma-Clearance beträgt 10–15 ml/min/kg. Am Ende einer 30 minütigen Infusion von 600 mg 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.

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 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 Kanzerogenitätsstudie nach oraler Gabe an Ratten nicht ableiten. Eine Studie über einen tumor-promovierenden Effekt von Thioctsäure im Zusammenhang mit dem Kanzerogen N-Nitroso-Diethylamin (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

alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln:

Hartfett, mittelkettige Triglyceride, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.), Glycerol 85 %, Gelatine, Titandioxid (E 171), Amarant (E 123)

alpha-Vibolex® Ampulle 600:

Ethylendiamin, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

alpha-Vibolex® Ampulle 600:

Thioctsäure reagiert in vitro mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin), Thioctsäure geht mit Zuckermolekülen (z. B. Lävulose-lösung) schwerlösliche Komplexverbindungen ein. alpha-Vibolex® Ampulle 600 ist inkompatibel mit Glukoselösung, Ringer-Lösung sowie mit Lösungen, von denen bekannt ist, dass sie mit SH-Gruppen bzw. Disulfidbrücken reagieren.

Als Trägerlösung für eine Infusionsanwendung von alpha-Vibolex® Ampulle 600 ist ausschließlich physiologische Kochsalzlösung zu verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln:

3 Jahre

alpha-Vibolex® Ampulle 600:

Im unversehrten Behältnis: 3 Jahre
Zubereitete Infusionslösung: lichtgeschützt ca. 6 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln:

Nicht über 25 °C lagern.

alpha-Vibolex® Ampulle 600:

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Zubereitete Infusionslösungen ebenfalls vor Licht schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

alpha-Vibolex® 300 mg/-600 mg HRK Kapseln:

Blisterpackung

alpha-Vibolex® 300 mg Kapseln sind in Packungen zu 30 [N 1] und 100 [N 3] Weichkapseln erhältlich.

alpha-Vibolex® 600 mg HRK Kapseln sind in Packungen zu 30 [N 1] und 100 [N 3] Weichkapseln erhältlich.

alpha-Vibolex® Ampulle 600:

Braunglasampulle

alpha-Vibolex® Ampulle 600 ist in Packungen mit 5 [N 1] und 10 [N 2] Ampullen zu je 24 ml erhältlich.

Infusions-Set mit 1 alpha-Vibolex® Ampulle 600 zu 24 ml, 1 Infusionsbeutel zu 250 ml 0,9 % Natriumchlorid-Lösung, 1 Einmalspritze zu 30 ml plus Kanüle, 1 Infusionsgerät mit bakterien dichtem Luftfilter, 1 Sicherheits-Venenpunktionsbesteck, Lichtschutzbeutel.

alpha-Vibolex® Ampulle 600 ist in Packungen mit 5 [N 1] und 10 [N 2] Infusions-Sets erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CNP Pharma GmbH
Marienplatz 10-12
94081 Fürstentzell
Tel.: 08502/9184-200
Fax: 08502/9184-491

8. ZULASSUNGNUMMERN

alpha-Vibolex® 300 mg Kapseln:
6135444.00.00

alpha-Vibolex® 600 mg HRK Kapseln:
40132.00.00

alpha-Vibolex® Ampulle 600:
6063756.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

alpha-Vibolex® 300 mg Kapseln:
25.02.2005

alpha-Vibolex® 600 mg HRK Kapseln:
04.12.1998/01.12.2003

alpha-Vibolex® Ampulle 600:
05.12.2003

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt