



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Alpha-Lipogamma® 600 mg Fertiginfusion

Wirkstoff: alpha-Liponsäure, Megluminsalz
1167,70 mg
(entsprechend 600 mg alpha-Liponsäure)
Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:

Eine Infusionsflasche mit 50 ml Infusionslösung enthält 1167,70 mg alpha-Liponsäure-Megluminsalz (entsprechend 600 mg alpha-Liponsäure).

[1 ml Infusionslösung enthält 23,35 mg alpha-Liponsäure-Megluminsalz (entsprechend 12,0 mg alpha-Liponsäure)]

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Bei stark ausgeprägten Missempfindungen einer diabetischen Polyneuropathie wird bei Erwachsenen die intravenöse Applikation in einer Dosierung von 600 mg alpha-Liponsäure pro Tag (entsprechend 1 Infusionsflasche **Alpha-Lipogamma® 600 mg Fertiginfusion**) empfohlen.

Art und Dauer der Anwendung

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

Die intravenöse Gabe soll langsam erfolgen, indem der Inhalt über mindestens 30 Minuten als Kurzinfusion verabreicht wird. Die Infusion erfolgt direkt aus der Flasche unter Verwendung eines Standardinfusionsbestecks und des beiliegenden Lichtschutzaufhängebeutels. Wegen der Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffs soll die Infusionsflasche erst kurz vor der Anwendung der Falt-schachtel entnommen werden. Die lichtgeschützte Infusionslösung ist ca. 6 Stunden haltbar. Es ist sicherzustellen, dass die Mindest-Infusionsdauer von 30 Minuten eingehalten wird.

Als weiterführende Therapie werden 300 mg bis 600 mg alpha-Liponsäure in Darreichungsformen zur oralen Einnahme angewendet.

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

4.3 Gegenanzeigen

Alpha-Lipogamma® 600 mg Fertiginfusion ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen

alpha-Liponsäure oder einen der sonstigen Bestandteile von **Alpha-Lipogamma® 600 mg Fertiginfusion**.

Hinweis:

Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit **Alpha-Lipogamma® 600 mg Fertiginfusion** 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.

In Einzelfällen wurde bei Patienten mit dekompensiertem Diabetes oder schlecht einstellbarem Diabetes bei gleichzeitig schlechtem Allgemeinzustand bei Anwendung von Alpha-Lipogamma® 600 mg Fertiginfusion das Auftreten besonders schwerwiegender anaphylaktischer Reaktionen beobachtet.

Während der Behandlung mit alpha-Liponsäure wurden Fälle eines Insulinautoimmunsyndroms (IAS) berichtet. Patienten mit einem gewissen HLA (Humanes Leukozyten-antigen-System)-Genotyp wie z. B. den Allelen HLA-DRB1*04:06 und HLA-DRB1*04:03 sind bei einer Behandlung mit alpha-Liponsäure 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 alpha-Liponsäure erhalten, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsverlust von Cisplatin bei gleichzeitiger **Alpha-Lipogamma® 600 mg Fertiginfusion**-Behandlung.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin bzw. oralen Antidiabetika kann verstärkt werden. Daher ist insbesondere im Anfangsstadium der alpha-Liponsäure-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 **Alpha-Lipogamma® 600 mg Fertiginfusion** 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, 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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 10 %)
Häufig (≥ 1 % – < 10 %)
Gelegentlich (≥ 0,1 % – < 1 %)
Selten (≥ 0,01 % – < 0,1 %)
Sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt)

Reaktionen am Applikationsort

Sehr selten wurde über Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Insulinautoimmunsyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

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 alpha-Liponsäure Krampfanfälle sowie Doppeltsehen beobachtet.

Blut und Blutgefäße

Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von alpha-Liponsäure 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: <http://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 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 Bewusstseinsstörung 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 Folgen der Intoxikation mit hohen alpha-Liponsäure-Dosen beschrieben.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation:

Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit alpha-Liponsäure (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 alpha-Liponsäure ist derzeit nicht gesichert.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuro-pathiepräparat
ATC-Code: N07XB01

Alpha-Liponsäure 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 Glycation End Products“. Dieser Prozess führt zu einer Ver-

minderung 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 interagierte alpha-Liponsäure mit diesen, bei durch Streptozotocin-induziertem Diabetes ausgelösten biochemischen Prozessen durch Verminderung der Bildung von Advanced Glycation End Products, Verbesserung des endoneuralen Blutflusses, Erhöhung des physiologischen Antioxidantienspiegels 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 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 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.

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

Alpha-Liponsäure reagiert *in vitro* mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin). Alpha-Liponsäure 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 alpha-Liponsäure ließen sich aus einer Kanzerogenitätsstudie nach oraler Gabe an Ratten nicht ableiten. Eine Studie über einen tumor-promovierenden 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. 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

Meglumin, Macrogol 300 und Wasser für Injektionszwecke.

Physikalische Angaben zum Arzneimittel

Osmolarität: 480–520 mosmol/l
pH-Wert: 7,7–8,5

6.2 Inkompatibilitäten

Alpha-Liponsäure reagiert *in vitro* mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin). Alpha-Liponsäure geht mit Zuckermolekülen (z. B. Lävuloselösung) schwerlösliche Komplexverbindungen ein.

Alpha-Lipogamma® 600 mg Fertiginfusion

ist inkompatibel mit Glucoselösung, Ringerlösung sowie mit Lösungen, von denen bekannt ist, daß sie mit SH-Gruppen bzw. Disulfidbrücken reagieren.

Als Trägerlösung für eine Infusionsanwendung von **Alpha-Lipogamma® 600 mg Fertiginfusion** ist ausschließlich physiologische Kochsalzlösung zu verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses:

Nach Anbruch sofort verbrauchen!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel nicht über 25 °C lagern.

Da alpha-Liponsäure sehr stark lichtempfindlich ist, muss die Infusionslösung durch die beiliegende Lichtschutzhülle geschützt werden!

Wegen der Lichtempfindlichkeit von alpha-Liponsäure sollten die Infusionsflaschen erst direkt vor der Anwendung aus der Falt-schachtel genommen werden! Danach ist



sofort der Lichtschutz-Aufhängebeutel über die Infusionsflasche zu ziehen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Durchstechflaschen (N2) mit 50 ml Infusionslösung und 10 Lichtschutzbeutel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung zu beachten.

Sonstige Hinweise zur Handhabung: siehe Abschnitt 6.4

7. Inhaber der Zulassung

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Straße 7
71034 Böblingen
Tel.: 07031/ 6204-0
Fax: 07031/ 6204-31
E-Mail: info@woerwagpharma.de

8. Zulassungsnummer(n)

50898.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

12/06/2003

10. Stand der Information

Dezember 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt