

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Alpha-Lipogamma® 600 mg Filmtabletten**

Wirkstoff: alpha-Liponsäure 600 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Alpha-Liponsäure
1 Filmtablette enthält 600 mg Alpha-Liponsäure

Sonstige Bestandteile: Laktose
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette mit Bruchkerbe
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Missemphindungen bei diabetischer Polyneuropathie

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Tagesdosis beträgt 1 Filmtablette Alpha-Lipogamma® 600 mg (entsprechend 600 mg alpha-Liponsäure), die als Einzeldosis etwa 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit eingenommen werden soll.

Bei stark ausgeprägten Missemphindungen kann initial eine Infusionstherapie mit alpha-Liponsäure erfolgen.

Art der Anwendung

Alpha-Lipogamma® 600 mg Filmtabletten 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 Diabeteseinstellung.

4.3 Gegenanzeigen

Alpha-Lipogamma® 600 mg Filmtabletten sind absolut kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen alpha-Liponsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit alpha-Liponsäure 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 alpha-Liponsäure anfälliger für das Auftre-

ten 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).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit Alpha-Lipogamma® 600 mg Filmtabletten auszunehmen, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Alpha-Lipogamma® 600 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

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 Filmtabletten beeinträchtigen. Daher wird Patienten mit diabetischer Polyneuropathie grundsätzlich empfohlen, den Genuss von Alkohol weitestgehend zu vermeiden. Dies gilt auch für therapiefreie Intervalle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Alpha-Liponsäure 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-Lipogamma® 600 mg Filmtabletten 30 Minuten vor dem Frühstück können Eisen- und Magnesiumpräparate mittags oder abends eingenommen werden.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin bzw. oralen Antidiabetika kann verstärkt werden. Daher ist insbesondere im Anfangsstadium der alpha-Liponsäuretherapie eine engmaschige Blutzuckerkontrolle angezeigt. In Einzelfällen kann es zur Vermeidung von Unterzuckerungserscheinungen erforderlich werden, die Insulindosis bzw. die Dosis des oralen Antidiabetikums zu reduzieren.

4.6 Fertilität, 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 reproduktions-

toxikologischen 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

Alpha-Lipogamma® 600 mg Filmtabletten haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von 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)

Gastrointestinale Störungen

Sehr selten: Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Magen-, Darm-schmerzen und Diarrhoe.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Insulinautoimmunsyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Überempfindlichkeitsreaktionen

Sehr selten: Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria und Juckreiz.

Störungen des Nervensystems

Sehr selten: Veränderung bzw. Störung des Geschmacksempfindens.

Allgemeine Nebenwirkungen

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

Meldung von 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 über das nationale Meldesystem 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 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 Folge einer Intoxikation mit hohen alpha-Liponsäure-Dosen beschrieben.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation:

Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit Alpha-Lipogamma® 600 mg Filmtabletten (z.B. > 10 Filmtabletten zu 600 mg bei Erwachsenen und > 50 mg/kg KG bei Kindern) ist eine unverzügliche Klinkenweisung 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, Hämooperfusions- oder Filtrationstechniken in der forcierten Elimination von alpha-Liponsäure ist derzeit nicht gesichert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuropathiepräparat
ATC-Code: N07XB01

Alpha-Liponsäure ist eine vitaminähnliche, aber endogen gebildete Substanz mit Koenzymfunktion bei der 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 interagierten alpha-Liponsäure 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 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 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 alpha-Liponsäure ca. 20%. Aufgrund einer raschen Gewebsverteilung beträgt die Plasmahalbwertszeit von alpha-Liponsäure beim Menschen ca. 25 Minuten. Die relative Bioverfügbarkeit von alpha-Liponsäure bei 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 alpha-Liponsäure gemessen. 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

Toxikologische Eigenschaften

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 Embryonalent-

wicklung 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

Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Simeticon, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Macrogol 6000, Talkum, Natriumdodecylsulfat, mikrokristalline Cellulose und hochdisperses Siliciumdioxid. Glutenfrei, enthält Lactose.

Hinweis für Diabetiker:

1 Filmtablette enthält weniger als 0,0041 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C und vor Licht geschützt lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackung in Faltschachtel.
30 Filmtabletten, 60 Filmtabletten,
100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörlag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Tel.: 07031/620 4-0
Fax: 07031/620 4-31
E-Mail: info@woerlagpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6297879.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

29.04.2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt