

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alpha-Lipon Aristo® 600 mg Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge:

Wirkstoff:

Thioctsäure, Ethan-1,2-diamin-Salz (1 : 1)

100 ml Infusionslösung enthalten 754,0 mg Thioctsäure, Ethan-1,2-diamin-Salz (1 : 1) (entsprechend 600 mg Thioctsäure).

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 und Art der Anwendung

Bei stark ausgeprägten Missempfindungen einer diabetischen Polyneuropathie wird bei Erwachsenen die intravenöse Applikation in einer Dosierung von 100 ml Infusionslösung 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 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 Lichtschutz-Aufhängebeutels. Wegen der Lichtempfindlichkeit soll die Injektionsflasche erst kurz vor Anwendung der Faltschachtel entnommen werden. 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

Alpha-Lipon Aristo® 600 mg Infusionslösung ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Thioctsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### Hinweis:

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit der parenteralen Anwendung von Alpha-Lipon Aristo®

600 mg Infusionslösung 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 Behandlung mit Alpha-Lipon Aristo® 600 mg Infusionslösung.

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 Alpha-Lipon Aristo® 600 mg Infusionslösung beeinträchtigen. Daher wird Patienten mit diabetischer Polyneuropathie grundsätzlich empfohlen, den Genuss von Alkohol weitgehend zu vermeiden. Dies gilt auch für therapiefreie Intervalle.

### 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 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

Nicht zutreffend.

### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: > 1/10

Häufig: > 1/100, < 1/10

Gelegentlich: > 1/1000, < 1/100

Selten: > 1/10000, < 1/1000

Sehr selten: < 1/10000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### 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.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Insulinautoimmunsyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

#### 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.

Einzelfälle von Hypoglykämie wurden infolge eines durch Thioctsäure induzierten Insulinautoimmunsyndroms (hoch positiver Test auf Insulinautoantikörper) vorwiegend bei Patienten asiatischer Herkunft berichtet.

### 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 akzidentieller 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 Bewusstseinstörung 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 Dosen von Thioctsäure beschrieben.

#### Therapiemaßnahmen bei Intoxikation

Bereits bei Verdacht auf eine substanzintelle Intoxikation mit Alpha-Lipon Aristo® 600 mg Infusionslösung (z. B. > 10 Einheiten 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

Thioctsäure ist eine vitaminähnliche, aber endogen gebildete Substanz mit Koenzymfunktion bei der oxidativen Dekarboxylierung von alpha-Ketosäuren.

ATC-Code: N07XB01

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, plazebo-kontrollierten Studie günstige Wirkungen von Thioctsäure auf die untersuchten Symptome Brennen, Parästhesien, Taubheitsgefühl und Schmerzen gefunden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Thioctsäure unterliegt einem hohen Firstpass-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 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 Thioctsäure ließen sich aus einer Kanzerogenitätsstudie nach oraler Gabe an Ratten nicht ableiten. Eine Studie über einen tumorpromovierenden Effekt von Thioctsäure im Zusammenhang mit dem Kanzerogen N-Nitrosodiethylamin (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 Kanin-

chen keine Missbildungen erzeugenden Eigenschaften.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylendiamin, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff, Argon

Osmolarität: 289 mOsm/l  
pH-Wert: 8,0–8,4

### 6.2 Inkompatibilitäten

Thioctsäure reagiert *in vitro* mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin). Thioctsäure geht mit Zuckermolekülen (z. B. Lävulose-lösung) schwerlösliche Komplexverbindungen ein. Alpha-Lipon Aristo® 600 mg Infusionslösung ist inkompatibel mit Glukoselösung, Ringer-Lösung sowie mit Lösungen, von denen bekannt ist, dass sie mit SH-Gruppen bzw. Disulfid-Brücken reagieren.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Nach Anbruch sofort verbrauchen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor Licht schützen und nicht über +25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Injektionsflasche mit Gummistopfen und Kombikappe, Lichtschutz-Aufhängebeutel

Packungen mit 5 × 100 ml N 1  
Bündelpackungen mit 2 × (5 × 100 ml) N 2  
Packungen mit 10 × 100 ml N 2

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8–10  
13435 Berlin  
Tel.: +49 30 71094-4200  
Fax: +49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

49979.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19.11.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
07.03.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst
------------------------

Postfach 11 01 71

10831 Berlin