

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thiogamma 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 600 mg Thioctsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 46,55 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, oblonge Filmtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten sowie einer Länge von 21,2 - 22,2 mm, einer Breite von 7,4 - 8,0 mm und einer Höhe von 5,0 - 6,1 mm.

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

Symptomatische Behandlung von Schmerzen und anderen Empfindungsstörungen bei leichter bis mäßiger peripherer diabetischer Polyneuropathie bei Erwachsenen.

Thioctsäure ist als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie für Diabetes Patienten mit Polyneuropathie anzuwenden, die gegebenenfalls auch Behandlungen gegen neuropathische Schmerzen (z. B. Antikonvulsiva, Trizyklika) und Maßnahmen zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung (pharmakologisch, Ernährung, Lebensstil etc.) umfasst.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Bei Empfindungsstörungen hervorgerufen durch diabetische Polyneuropathie beträgt die Tagesdosis bei Erwachsenen 600 mg Thioctsäure, eingenommen etwa 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit auf nüchternen Magen.

Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung kann die Resorption von Thioctsäure behindern (siehe Abschnitt 4.5). Daher wird empfohlen, die gesamte Tagesdosis eine halbe Stunde vor dem Frühstück einzunehmen, insbesondere bei Patienten, die eine verlängerte Verdauungszeit aufweisen.

Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit schwerer diabetischer Polyneuropathie ist nicht erwiesen. Bei Patienten, deren Symptome sich im Laufe der Zeit verschlimmern, ist der anhaltende Nutzen der Behandlung in regelmäßigen Abständen neu zu bewerten.

Bei stark ausgeprägten Empfindungsstörungen wird initial eine parenterale Therapie mit Thioctsäure empfohlen, sofern verfügbar.

Da es sich bei diabetischer Polyneuropathie um eine chronische Erkrankung handelt, kann eine Dauertherapie notwendig sein.

Die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie basiert auf einer optimalen Diabetes-Einstellung.

Versäumte Dosis

Wenn der Patient eine Dosis von Thiogamma vergisst, soll er die vergessene Dosis nicht einnehmen und stattdessen die nächste Dosis zur regulären Zeit am nächsten Tag einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Thiogamma bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen.

Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Thiogamma ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Filmtabletten sind unzerkaut und mit ausreichend Wasser auf nüchternen Magen einzunehmen.

Die Filmtabletten dürfen nicht zerkaut werden.

4.3. Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Anwendung von Thiogamma mit Cisplatin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Blutzuckerkontrolle wird empfohlen, insbesondere zu Beginn der Therapie (siehe auch Abschnitt 4.5).

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.).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Erfahrungen begrenzt. Daher ist Thiogamma bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht anzuwenden.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Thiogamma bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Studien zu dieser Personengruppe vor.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Cisplatin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiogamma reduziert sein (siehe Abschnitt 4.3).

Thioctsäure bildet Chelate mit Metallen und ist daher nicht gleichzeitig mit metallhaltigen Verbindungen (z. B. eisen- oder magnesiumhaltigen Arzneimitteln oder Milchprodukten aufgrund ihres Calciumgehaltes) anzuwenden. Bei Einnahme der gesamten Tagesdosis von Thiogamma 30 Minuten vor dem Frühstück können Eisen- und Magnesiumpräparate mittags oder abends eingenommen werden.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin bzw. oralen Antidiabetika kann durch Thioctsäure verstärkt werden. Daher wird insbesondere zu Beginn der Behandlung eine engmaschige Blutzuckerkontrolle empfohlen. In Einzelfällen kann es erforderlich sein, die Insulindosis bzw. die Dosis des oralen Antidiabetikums zu reduzieren, um Symptome einer Hypoglykämie zu vermeiden.

Hinweis:

Der regelmäßige Konsum von Alkohol stellt einen bedeutenden Risikofaktor für das Auftreten und die Progression von Neuropathie dar und kann daher die Wirksamkeit der Behandlung mit Thiogamma beeinträchtigen. Daher wird Patienten mit diabetischer Polyneuropathie grundsätzlich empfohlen, den Konsum von Alkohol weitestgehend zu vermeiden. Dies gilt auch für therapiefreie Intervalle. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass Alkohol dem Wirkmechanismus von Thiogamma entgegenwirken kann.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Thioctsäure bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Thiogamma ist während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Thioctsäure und der Nutzen für die Patientin überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Thioctsäure in die Muttermilch übergeht.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Thiogamma unterbrochen bzw. abgebrochen wird. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Thioctsäure beeinträchtigt die Fertilität in Ratten nicht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Thiogamma hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Häufigkeitsangabe	sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
MedDRA Systemorgan-klasse		
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (wie Ausschlag, Urtikaria und Pruritus)	Anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Angioödem Insulinautoimmunsyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Glukose im Blut verringert aufgrund einer verbesserten Glukoseutilisation. Dabei wurden hypoglykämieartige Beschwerden mit Schwindelgefühl, Hyperhidrosis, Kopfschmerzen und Sehstörungen beschrieben.	
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Schmerzen und Diarrhoe	
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberverletzung

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Symptome

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 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 intravaskuläre Gerinnung (DIC), Knochenmarkdepression, Thrombozytopenie und Multiorganversagen als Intoxikationsfolgen hoher Thioctsäure-Dosen beschrieben.

Therapiemaßnahmen

Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit Thioctsäure (z. B. > 10 Filmtabletten zu 600 mg bei Erwachsenen und > 50 mg/kg KG bei Kindern) ist eine unverzügliche Klinikeinweisung und die Einleitung von Maßnahmen 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 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 Präparate des Alimentären Systems und des Stoffwechsels, Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX01

Wirkmechanismus

Thioctsäure ist eine vitaminähnliche, aber endogen gebildete Substanz mit einer Coenzymfunktion bei der oxidativen Decarboxylierung von Alpha-Ketosäuren und ein Antioxidans. Außerdem kann die reduzierte Form von Thioctsäure, Dihydro-Liponsäure (DHLA), Ascorbinsäure direkt aus Dehydroascorbinsäure regenerieren und Vitamin E indirekt regenerieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Infolge der durch Diabetes mellitus verursachten Hyperglykämie kommt es zu einer Anreicherung der Glukose auf den Matrixproteinen der Blutgefäße und zur Bildung sogenannter "Endprodukte der fortgeschrittenen Glykosylierung". Dieser Prozess führt zu einer Verringerung des endoneuralen Blutflusses und einer endoneuralen Hypoxie/Ischämie, was mit der erhöhten Produktion von freien Sauerstoffradikalen verbunden ist, die den peripheren Nerv schädigen. Eine Erschöpfung von Antioxidantien wie Glutathion wurde auch im peripheren Nerv nachgewiesen.

In Versuchen an Ratten interagiert Thioctsäure mit diesen biochemischen Prozessen, indem sie die Bildung fortgeschrittener Glykosylierungsendprodukte verringert, den endoneuralen Blutfluss verbessert, die physiologischen Antioxidansspiegel von Glutathion erhöht und als Antioxidans für freie Sauerstoffradikale im diabetischen Nerv wirkt.

Diese in der experimentellen Situation beobachteten Effekte zeigen, dass die Funktionalität der peripheren Nerven durch Thioctsäure verbessert werden kann. Dies gilt für sensorische Störungen bei diabetischer Polyneuropathie, die sich in Dysästhesien und Parästhesien äußern können, wie z. B. Brennen, Schmerzen, Taubheitsgefühl und nadelstichähnliche Empfindungen. Darüber hinaus zeigten Patienten, die Thioctsäure erhielten, eine signifikante Verbesserung der Insulinempfindlichkeit.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Mehrere prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien und nachfolgende Metaanalysen mit bis zu 1160 Patienten zur Wirksamkeit oraler und intravenöser Thioctsäure bei Polyneuropathie (DN) wurden durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass Thioctsäure in beiden Darreichungsformen günstige Auswirkungen auf die untersuchten Symptome wie Brennen, Parästhesie, Taubheit und Schmerzen hat. Die Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen sind begrenzt. Die klinischen Studien zeigen jedoch eindeutig eine Wirkung von Thioctsäure auf die Symptome, nicht jedoch auf die Veränderung der Krankheit. Obwohl in einigen Hauptstudien Patienten mit schweren Symptomen ausgeschlossen wurden, war dies nicht bei allen Studien der Fall, und es liegen einige aussagekräftige Daten für die Gruppe der Patienten mit schweren Symptomen vor. Außerdem wäre es aus klinischer Sicht nicht vertretbar, von Patienten, die gut auf die Behandlung angesprochen haben, zu verlangen, dass sie die Behandlung absetzen, sobald ihr Zustand eine bestimmte Schwelle von „mäßig zu schwer“ überschreitet.

In mehr als 10 unkontrollierten Studien scheint Thioctsäure in den generell klinisch verschriebenen Dosierungen sicher zu sein. Das Nebenwirkungsprofil ist mit Ausnahme der hohen Dosen (≥ 1200 mg) mit Placebo vergleichbar und zeigt keine bestimmten Nebenwirkungen, die die Anwendung bei bestimmten Patienten einschränken könnten. Bisher wurde Thioctsäure in Dosen von bis zu 600 mg täglich gut vertragen. Zu den Nebenwirkungen zählen Hautreaktionen und gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sowie allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8). Zu Beginn der Therapie kann es zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Neuropathie kommen.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Thioctsäure wird beim Menschen schnell und fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Nach oraler Anwendung werden ca. 87% einer Thioctsäure-Dosis resorbiert. Infolge eines ausgeprägten First-Pass-Effektes beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 20-30% einer intravenösen Dosis. Die maximale Thioctsäure-Konzentration im Serum von $4,44 \pm 3,65 \mu\text{g} / \text{ml}$ tritt innerhalb von $0,31 \pm 0,1$ Stunden nach oraler Anwendung einer einzelnen 600-mg-Dosis auf. Die Nahrungsaufnahme verringerte die Bioverfügbarkeit von Thioctsäure signifikant. Die Dosisproportionalität für beide Enantiomere von Thioctsäure wurde nach p.o.-Dosen von 50-600 mg gezeigt.

Verteilung

Thioctsäure ist im Gewebe gut verteilt. In Studien mit entweder intraperitoneal oder oral angewendetem ^{14}C -markiertem Lipoat bei Ratten fanden sich die höchsten Konzentrationen im Urin als respiratorisches $^{14}\text{CO}_2$ und in den Geweben, wobei die höchsten Konzentrationen in Leber, Muskel, Darm und Nerven nachgewiesen wurden.

Biotransformation

Es wurde gezeigt, dass Thioctsäure weitgehend durch β -Oxidation der Valeriansäureseitenkette metabolisiert wird. Die wichtigsten identifizierten Metaboliten waren Bisnorliponsäure, Tetranorliponsäure und β -Hydroxybisnorliponsäure. Die Reduktion von exogener Liponsäure zu Dihydrolipoat erfolgt in unterschiedlichen Säugetierzellen und -geweben. Die Serumeliminationshalbwertszeit nach oraler Anwendung von 600 mg ist kurz, mit einem Wert von $34,79 \pm 8,74$ min am ersten Tag und $31,90 \pm 7,47$ min am vierten Tag.

Ausscheidung

Durch radioaktive Markierung zeigte sich im Tierexperiment (Ratte, Hund) mit 80-90 % ein überwiegend renaler Ausscheidungsweg. In Menschen durchgeführte pharmakokinetische Studien zeigten jedoch, dass die Ausscheidung von Thioctsäure und fünf seiner Hauptmetaboliten im Urin keine signifikante Rolle bei der Ausscheidung spielt. Daher sind die Gallenausscheidung, weitere elektrochemisch inaktive Abbauprodukte und die vollständige Verwendung von Thioctsäure als Primärsubstrat im endogenen Metabolismus in Betracht zu ziehen.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Das Toxizitätsprofil ist charakterisiert durch Symptome, die sowohl das vegetative Nervensystem als auch das zentrale Nervensystem betreffen.

Nach wiederholter Anwendung sind weitere Zielorgane toxischer Dosen hauptsächlich die Leber und die Niere.

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-Nitroso-Dimethylamin (NDEA) verlief negativ.

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

Tablettenkern

Hypromellose
hochdisperses Siliciumdioxid
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Dimeticon
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Macrogol 6000
Hypromellose
Talkum
Natriumdodecylsulfat

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC//Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 10, 30, 60, 100 Filmtabletten in einem Umkarton.
Unverkäufliches Muster mit 10 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Tel.: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
Deutschland

E-Mail: info@woerwagpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 141549

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Januar 2023

10. STAND DER INFORMATION

02.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.