FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Berlithion 300 ED 300 mg Infusionslösungskonzentrat
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 12 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 300 mg Thioctsäure als Thioctsäure-Ethan-1,2-diamin-Salz (1:1).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie

Berlithion ist bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Bei stark ausgeprägten Missempfindungen einer diabetischen Polyneuropathie wird bei Erwachsenen die intravenöse Anwendung nach Verdünnung (zur langsamen intravenösen Infusion nach Verdünnung) in einer Dosierung von 12 ml Berlithion 300 ED bis 24 ml Berlithion 300 ED - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - pro Tag (entsprechend 300 mg bis 600 mg Thioctsäure/Tag) empfohlen.

Art der Anwendung
Berlithion 300 ED wird über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen in der Anfangsphase der Behandlung als intravenöse Anwendung nach Verdünnung (zur langsamen intravenösen Infusion nach Verdünnung) angewendet.

Die intravenöse Gabe soll, nachdem der Inhalt von 1 Ampulle Berlithion 300 ED 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 Aluminiumfolie 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 täglich in Darreichungsformen zur oralen Einnahme angewendet.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten vor.

4.3 Gegenanzeigen

Berlithion 300 ED ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

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).

Kinder und Jugendliche:
Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit Berlithion 300 ED auszunehmen, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsverlust von Cisplatin bei gleichzeitiger Behandlung mit Berlithion 300 ED

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 Berlithion 300 ED beeinträchtigen. Daher wird Patienten mit diabetischer Polyneuropathie grundsätzlich empfohlen, den Genuss von Alkohol weitestgehend zu vermeiden. Dies gilt auch für therapiefreie Intervalle.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Reproduktionstoxikologische Untersuchungen ergaben keinerlei Anhaltspunkte, die eine Beeinflussung der Fertilität betreffen.

Schwangerschaft
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Berlithion 300 ED sollte in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Thioctsäure oder deren Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Berlithion 300 ED verzichtet werden soll/die Behandlung mit Berlithion 300 ED zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Berlithion 300 ED hat keinen oder vernachlässigbaren 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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von Thioctsäure Purpura und Thrombopathien beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Insulinautoimmunsyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Allergische Reaktionen der Haut mit Urtikaria, Juckreiz, Ekzem und Hautausschlag sowie auch systemisch bis hin zum Schock können auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr selten: Veränderung bzw. Störung des Geschmacksempfindens.
Sehr selten wurden nach intravenöser Gabe von Thioctsäure Krampfanfälle sowie Doppeltsehen beobachtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig treten nach rascher intravenöser Injektion Kopfdruck und Atembeklemmung auf, die spontan abklingen.
Sehr selten wurde über Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet.

Sehr selten: Aufgrund einer verbesserten Glukoseutilisation kann 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 intravaskuläre Gerinnung (DIC), Knochenmarksdepression und Multiorganversagen als Intoxikationsfolgen hoher Thioctsäure-Dosen beschrieben.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation:
Bereits bei Verdacht auf eine substantielle Intoxikation mit Thioctsäure (z. B. > 80 mg/kg KG bei Erwachsenen und > 50 mg/kg KG bei Kindern) ist eine unverzügliche Klinikeinweisung und die Einleitung von Maßnahmen nach den allgemeinen Behandlungsgrundsätzen von Vergiftungsfällen indiziert (z. B. induziertes Erbrechen, Magenspülung, Aktivkohle etc.). Die Behandlung generalisierter Krampfanfälle, der Lactatazidose und aller anderen vital bedrohlichen Intoxikationsfolgen müssen sich an den Grundsätzen der modernen Intensivtherapie orientieren und symptomatisch erfolgen. Der Nutzen des Einsatzes von Hämodialyse, Hämoperfusions- oder Filtrationstechniken in der forcierten Elimination von Thioctsäure ist derzeit nicht gesichert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem
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 interagierte Thioctsäure mit diesen, bei Streptozotocin-induziertem Diabetes ausgelösten biochemischen Prozessen durch Verminderung der Bildung von Advanced Glycosylation End Products, Verbesserung des endoneuralen Blutflusses, Erhöhung des physiologischen Antioxidantienspiegels von Glutathion. Es wirkt auch 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 unterliegt einem hohen First-pass-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 300 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 (β-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

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.

a) 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-Diethylamin (NDEA) verlief negativ.

b) 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

Wasser für Injektionszwecke; Propylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

Thioctsäure reagiert *in vitro* mit Metallionen-Komplexen (z. B. mit Cisplatin). Thioctsäure geht mit Zuckermolekülen schwerlösliche Komplexverbindungen ein.
Berlithion 300 ED ist inkompatibel mit Glucoselösungen, Ringer-Lösung sowie mit Lösungen, von denen bekannt ist, daß sie mit SH-Gruppen bzw. Disulfidbrücken reagieren.

Als Trägerlösung für eine Infusionsanwendung von Berlithion 300 ED ist ausschließlich physiologische Kochsalzlösung zu verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung beträgt lichtgeschützt 6 Stunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

12 ml-Braunglas-Ampullen
Packungsgrößen: Originalpackung mit 5, 10 oder 20 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Deutschland
Tel.: (030) 6707-0 (Zentrale)
Fax.: (030) 6707-2120
www.berlin-chemie.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3001045.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig