

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Thiogamma 600 mg filmsko obložene tablete
tioktinska kislina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta zdravila Thiogamma 600 mg vsebuje 600 mg tioktinske kisline.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 49 mg laktoze monohidrat, kar ustreza 46,55 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rumena podolgovata filmsko obložena tableta z razdelilno zarezo na obeh straneh. Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje nenavadnih občutij v koži (parestezij) pri diabetični nevropatiji.
Zdravilo Thiogamma 600 mg tablete je indicirano pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli:

V primeru nenavadnih občutij v koži, ki so povezani z diabetično nevropatijo, za odrasle priporočamo naslednji dnevni odmerek:

Dnevni odmerek je 600 mg tioktinske kisline, ki jo vzamemo kot enkratni odmerek približno 30 minut pred prvim obrokom.

Sočasno jemanje filmsko obloženih tablet s hrano lahko poslabša absorpcijo tioktinske kisline.

Maksimalni dnevni odmerek je 600 mg tioktinske kisline ali 1 filmsko obložena tableta.

Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, če je pozabil vzeti prejšni odmerek.

V primeru hudih nenavadnih občutij v koži lahko zdravljenje uvedemo sprva v obliki infuzije tioktinske kisline.

Način uporabe in trajanje zdravljenja

Zdravilo Thiogamma 600 mg filmsko obložene tablete zaužijemo celo in z zadostno količino tekočine na prazen želodec. Sočasno uživanje hrane lahko oslabi absorpcijo. Zato je posebej pomembno pri bolnikih s podaljšanim časom praznjenja želodca, da tablete vzamejo pol ure pred zajtrkom.

Ker je diabetična nevropatija kronična bolezen, bo lahko potrebno dolgoročno zdravljenje. Osnovni pogoj pri zdravljenju diabetične nevropatije je optimalno zdravljenje sladkorne bolezni.

Pediatrična populacija:

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj pri otrocih in mladostnikih se zdravilo Thiogamma 600 mg pri tej starostni skupini ne sme uporabljati.

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z okvarami ledvic:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z okvarami jeter:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter so izkušnje omejene. Zato je treba pri teh bolnikih zdravilo Thiogamma 600 mg uporabljati previdno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino tioktinska kislina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj pri otrocih in mladostnikih se zdravilo Thiogamma 600 mg pri tej starostni skupini ne sme uporabljati.

Uporaba zdravila Thiogamma 600 mg lahko povzroči spremembo vonja urina, ki pa ni klinično pomembna.

Med zdravljenjem s tioktinsko kislino so poročali o primerih insulinskega avtoimunega sindroma (IAS). Bolniki z genotipom humanega levkocitnega antigena, kot sta alela HLA-DRB1*04:06 in HLA-DRB1*04:03, so bolj dovzetni za nastanek IAS med zdravljenjem s tioktinsko kislino. Alel HLA-DRB1*04:03 (razmerje obetov za dovzetnost za IAS: 1,6) je prisoten zlasti pri belcih, z večjo razširjenostjo v južni Evropi kot v severni, alel HLA-DRB1*04:06 (razmerje obetov za dovzetnost za IAS: 56,6) pa je zlasti prisoten pri japonskih in korejskih bolnikih.

IAS je treba upoštevati pri diferencialni diagnozi spontane hipoglikemije pri bolnikih, ki uporabljajo tioktinsko kislino (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cisplatin: Izguba učinkovitosti cisplatina pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Thiogamma 600 mg.

Tioktinska kislina je kelator kovinskih ionov in se zato ne sme uporabljati sočasno s spojinami, ki vsebujejo kovinske ione (npr. pripravki z železom, magnezijem ter mlečnimi izdelki zaradi vsebnosti kalcija). Če se celotni dnevni odmerek zdravila Thiogamma 600 mg zaužije 30 minut pred zajtrkom, se lahko pripravke z železom ali magnezijem zaužije pozneje ob kosilu ali večerji.

Okrepi se lahko učinek insulina in drugih peroralnih antidiabetikov na zniževanja glukoze v krvi. Zato je treba skrbno nadzorovati ravni krvnega sladkorja, zlasti na začetku zdravljenja s tioktinsko kislino. Za preprečevanje simptomov hipoglikemije je morda v posameznih primerih potrebno zmanjšati odmerek insulina ali odmerek peroralnih antidiabetikov.

Uživanje alkohola med zdravljenjem:

Redno uživanje alkohola predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj in napredovanje nevropatične klinične slike in lahko negativno vpliva na uspeh zdravljenja z zdravilom Thiogamma 600 mg. Bolnikom z diabetično nevropatijo se zato svetuje, da se načeloma, kolikor je le mogoče, izogibajo uživanju alkohola. To se nanaša tudi na obdobja, ko bolnik ne jemlje zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Ustreznih podatkov iz eksperimentalnih in kliničnih študij o učinku tioktinske kisline na plodnost pri ljudeh ni.

Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi tioktinske kisline pri nosečnicah ni. Študije toksičnosti so bile izvedene samo na živalih. V študijah niso opazili vpliva tioktinske kisline na plodnost samic ali zgodnji razvoj ploda, prav tako študije niso pokazale, da bi imelo zdravilo škodljive učinke na plod. Možni učinki za človeka niso znani. Zaradi pomanjkanja podatkov pri človeku se zdravilo Thiogamma 600 mg filmsko obložene tablete ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se tioktinska kislina izloča v materino mleko. Iz previdnostnih razlogov se zdravilo Thiogamma 600 mg med dojenjem ne uporablja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Thiogamma 600 mg nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pri vrednotenju neželenih učinkov uporabljamo naslednje navedbe pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni imunskega sistema

– neznana pogostnost:

Preobčutljivostne reakcije: Pojavijo se lahko lokalne in sistemske alergijske reakcije, na primer koprivnica, ekcem ali anafilaktični šok.

Insulinski avtoimuni sindrom (glejte poglavje 4.4).

Presnovne in prehranske motnje

– neznana pogostnost: Zaradi izboljšane izrabe glukoze lahko v posameznih primerih pride do padca ravni krvnega sladkorja, pri čemer se lahko pojavijo hipoglikemiji podobni simptomi kot vrtoglavica, znojenje, glavobol in motnje vidnega zaznavanja.

Bolezni živčevja

– pogosti: omotica

– zelo redki: sprememba občutka za okus

– neznana pogostnost: Na začetku zdravljenja se lahko pojavi začasno poslabšanje nevropatičnih simptomov (npr. parestezija, pekoč občutek).

Bolezni prebavil

- pogosti: navzea
- zelo redki: želodčno-črevesne težave: bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in črevesju.

Bolezni kože in podkožja

- zelo redki: alergijske reakcije, na primer izpuščaj, koprivnica in srbenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja lahko bolniki izkusijo navzeo, bruhanje in glavobole.

Po nenamernem ali namernem zaužitju peroralnih odmerkov med 10 in 40 g tioktinske kisline skupaj z alkoholom so opazili primere hude intoksikacije, nekatere tudi s smrtnim izidom. Klinični toksikološki profil se lahko v začetku odraža s psihomotoričnim nemirom ali zameglitvijo zavesti, v nadaljevanju pa je značilno povezan z generaliziranimi krči in pojavom laktacidoze. Poročali so tudi o pojavu hipoglikemije, šoka, rabdomiolize, hemolize, diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC), depresije kostnega mozga in odpovedi več organov kot posledice zastrupitve z visokimi odmerki tioktinske kisline.

Terapevtski ukrepi v primerih zastrupitve:

Tudi če obstaja zgolj sum na večjo zastrupitev s tioktinsko kislino (npr. > 6000 mg pri odraslih in > 50 mg/kg telesne mase pri otrocih), je treba bolnika takoj hospitalizirati in uvesti splošne ukrepe zdravljenja, ki veljajo za primere zastrupitve (npr. izzvanje bruhanja, izpiranje želodca, uporaba aktivnega oglja itd.). Zdravljenje generaliziranih krčev, laktacidoze in vseh drugih življenje ogrožajočih posledic zastrupitve mora biti izvedeno v skladu s sodobnimi smernicami intenzivnega zdravljenja in v skladu s simptomi. Prednosti uporabe hemodialize, hemoperfuzije ali filtracijskih tehnik za prisilno izločanje tioktinske kisline niso bile dokazane.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove; razna zdravila za bolezni prebavil in presnove – tioktinska kislina, oznaka ATC: A16AX01

Mehanizem delovanja:

Tioktinska kislina je vitaminom podobna, vendar endogeno tvorjena snov s koencimskim delovanjem v oksidativni dekarboksilaciji alfa-ketokislin in močan antioksidant.

Farmakodinamski učinki:

Tioktinska kislina je naravna ditiolna spojina, ki se encimsko sintetizira v mitohondriju iz oktanojske kisline. Tioktinska kislina je potreben kofaktor za mitohondrijsko α -ketoglutarat dehidrogenazo in igra ključno vlogo pri mitohondrijskem energijskem metabolizmu. Poleg nastajanja s sintezo se tioktinska kislina nespremenjena absorbira tudi iz prehranskih virov in se prehodno kopiči v številnih tkivih. Tioktinska kislina deluje močno antioksidativno, prestreza kisikove proste radikale, redukcijsko-oksidacijsko sodeluje z drugimi antioksidanti in znižuje peroksidacijo lipidov. Za tioktinsko kislino je značilna visoka reaktivnost v odnosu do prostih radikalov in sposobnost regeneracije vitaminov C in E. Poleg tega dviguje raven GSH v tkivih. Drugo pomembno vlogo ima tioktinska kislina na področju prevajanja celičnih signalov. Tioktinska kislina v svoji reducirani obliki akutno aktivira receptorje za insulin (IR), kar vodi v kaskado fosforilacije substrata, ki sproži translokacijo glukoznih transporterjev (GLUT) iz citoplazme na površje celice. Tioktinska kislina sodeluje tudi pri uravnavanju jedrnih faktorjev kappa B (NF- κ B) in signalne poti Akt. Za NF- κ B je znano, da ima pomembno vlogo pri regulaciji transkripcije genov za vnetne mediatorje in nadzor celičnega ciklusa, ki so vpleteni v pojav ateroskleroze in odpornosti na insulin. Za te ugodne antioksidativne, protivnetne, metabolne in endotelijske lastnosti velja, da so podlaga učinkovitosti tioktinske kisline pri diabetični nevropatiji.

Klinična učinkovitost in varnost:

Tioktinsko kislino so za indikacijo zdravljenja diabetične nevropatije obsežno preučevali. O učinku tioktinske kisline na diabetično nevropatijo je bilo opravljenih 11 prospektivnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij, v katere je bilo vključenih več kot 1500 bolnikov. Študije so bile izvedene tako s peroralno kot z intravensko obliko tioktinske kisline. V štirih študijah so preučevali učinkovitost po peroralnem vnosu. Študije kažejo, da lahko tioktinska kislina v odmerku 600 mg na dan zmanjša simptome (pekoč občutek, parestezije, otrplost, bolečina) in nevrološke motnje, povezane z diabetično nevropatijo. Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana, multicentrična študija SYDNEY 2 s štirimi vzporednimi skupinami, v kateri je sodelovalo 181 bolnikov, je pokazala, da je peroralna tioktinska kislina v odmerkih 600 mg, 1200 mg in 1800 mg učinkovito zmanjšala nevrološke simptome diabetične distalne simetrične nevropatije (DSP) po 5 tednih zdravljenja. Učinkovitost so določili na podlagi skupne ocene simptomov (>50-odstotno zmanjšanje). Število bolnikov, ki jih je bilo treba zdraviti, da se preprečijo nevrološki simptomi (NNT – number needed to treat) (95-odstotni interval zaupanja), je bilo 2,7 (1,8 do 5,8), 4,1 (2,3 do 20,2), oziroma 3,2 (2,0 do 8,6). Poročali so o neželenih učinkih, vključno z navzeo, bruhanjem in vrtoglavico, vendar najpogosteje pri odmerkih 1200 mg in 1800 mg tioktinske kisline. Na splošno neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s 600 mg tioktinske kisline, niso bistveno odstopali od neželenih učinkov za placebo, vendar je bilo pri odmerkih 1200 mg in 1800 mg tioktinske kisline število bolnikov, ki jih je bilo treba zdraviti, da se je pri enem bolniku pojavil neželeni učinek (NNH – number needed to harm) (95-odstotni interval zaupanja), 4,5 (2,4 do 31,0) oziroma 3,0 (1,9 do 7,1). Dokazano je, da lahko tioktinska kislina izboljša občutljivost na insulin in zniža ravni krvnega sladkorja pri posameznikih s sladkorno boleznijo tipa II. Posamezniki, ki jemljejo zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, morajo nadzorovati ravni glukoze v krvi.

Pediatrična populacija:

Otroci in mladostniki ne smejo prejemati zdravila Thiogamma 600 mg filmsko obložene tablete zaradi odsotnosti kliničnih izkušenj za to starostno skupino.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tioktinska kislina se po peroralnem vnosu pri človeku hitro absorbira. Zaradi izrazitega učinka prvega prehoda je absolutna biološka uporabnost (v primerjavi z intravensko uporabo) peroralno zaužite tioktinske kisline približno 20 %. Najvišje plazemske vrednosti, ki znašajo približno 4 μ g/ml, so izmerili približno 0,5 ure po zaužitju 600 mg odmerka tioktinske kisline. Pri zdravih posameznikih je bila proporcionalnost (plazemske vrednosti tioktinske kisline) z odmerkom za oba

enantiomera dokazana pri i.v. odmerjanju 200-1200 mg in p.o. odmerjanju 50-600 mg. Uživanje hrane je pomembno zmanjšalo biološko uporabnost tioktinske kisline pri zdravih posameznikih. V primerih, ko je bilo zdravilo zaužito med jutranjim obrokom, so zabeležili 25-odstotno zmanjšanje biološke uporabnosti. Pri sladkornih bolnikih so opazili znatno upočasnjeno praznjenje želodca – po peroralnem vnosu so bile vrednosti AUC zmanjšane za približno 30-40 % za oba enantiomera.

Porazdelitev

Po hitrem privzemu v prebavila se tioktinska kislina primarno, vendar prehodno, kopiči v jetrih, srcu in skeletnih mišicah, najdemo pa jo tudi v drugih tkivih. Izkazalo se je, da tioktinska kislina prehaja krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Tioktinska kislina je podvržena hitremu in obsežnemu prvemu prehodu skozi jetra. Biotransformacija poteka pretežno preko β -oksidacije stranske verige karboksilne kisline in S-metilacije strukturenega dela ditiolana. Ne glede na vrsto preučevanih živali so bili najpogostejši presnovki tioktinske kisline bisnorlipoat, tetranorlipoat, β -hidroksi-bisnorlipoat ali bis-metilirani merkapto derivati teh spojin. Poleg tega se tioktinska kislina hitro reducira do dihidro lipoične kisline (DHLLA).

Izločanje

Pri človeku se tioktinska kislina izloči v urin v 24 urah po vnosu enkratnega peroralnega ali parenteralnega odmerka. Srednje vrednosti 12,4 % uporabljenega odmerka (600 mg) so zaznali v urinu po 24 urah, kot seštevke tioktinske kisline in njenih presnovkov. Upoštevati je treba tudi izločanje z žolčem, nadaljnje elektrokemijsko neaktivne razgradne produkte in izrabo celotne tioktinske kisline kot primarni substrat v endogenem metabolizmu.

Razpolovni čas izločanja iz seruma po peroralnem vnosu odmerka 600 mg je hiter in znaša $34,79 \pm 8,74$ min na prvi dan ter $31,90 \pm 7,47$ min na četrti dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke lastnosti:

Toksičnost po enkratnem in po ponovljenih odmerkih:

Profil toksičnosti se odraža s simptomi, ki vplivajo tako na vegetativno kot na osrednje živčevje. Po ponovljenem odmerjanju so drugi tarčni organi toksičnih odmerkov predvsem jetra in ledvice.

Mutageni in kancerogeni potencial (Genotoksičnost in kancerogenost):

Študije mutagenosti niso potrdile genskih ali kromosomskih mutacij. Študija kancerogenosti po uporabi peroralnih odmerkov tioktinske kisline pri podganah ni odkrila nobenih znakov, ki bi kazali na kancerogeni potencial tioktinske kisline. Negativni so bili tudi rezultati študije tumorogenih učinkov tioktinske kisline v povezavi s kancerogeno substanco N-nitrozodimetil-amin (NDEA).

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Preučevani peroralni odmerki tioktinske kisline do največ 68,1 mg/kg niso vplivali na plodnost ali zgodnji razvoj zarodkov pri podganah. Po intravenskem injiciranju odmerkov pri kuncih niso opazili neželenih učinkov na razvoj ploda vse do velikosti odmerkov, ki povzročajo maternalno toksičnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

hipromeloza (E464)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
natrijev karmelozat (E466)
smukec (E553b)
dimetikon (silikonsko olje)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete:

makrogol 6000
hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/Al pretisni omot.

Pakiranja:

30 filmsko obloženih tablet (3 x 10 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu)
60 filmsko obloženih tablet (6 x 10 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu)
100 filmsko obloženih tablet (10 x 10 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/01526/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. 5. 2012

Datum zadnjega podajšanja: 20. 6. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 10. 2021