

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thiogamma Turbo Set 600 mg infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 50 ml infuzního roztoku obsahuje acidum thiocticum 600 mg (jako meglumini thioctas 1 167,70 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Popis přípravku: nažloutlý až zelenavě žlutý čirý roztok.

pH 7,0 – 8,5

Osmolalita 480 – 520 mosmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Parestezie při diabetické polyneuropatii.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Při těžkých paresteziích při pokročilé diabetické polyneuropatii u dospělých je doporučeno podat intravenózně 600 mg kyseliny thioctové denně (odpovídá 1 injekční lahvičce přípravku Thiogamma Turbo Set).

Při zahájení léčby se podává infuzní roztok intravenózně po dobu 2 – 4 týdnů.

Při pokračování léčby se používá 600 mg kyseliny thioctové perorálně. Základní podmínkou léčby diabetické polyneuropatie je optimální úprava diabetu.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny.

Nejsou dostupné žádné údaje.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná úprava dávkování.

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

S léčbou pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené zkušenosti. Proto má být přípravek Thiogamma Turbo Set u těchto pacientů používán s opatrností.

### Způsob podání

Přípravek se podává jako pomalá intravenózní infuze po dobu nejméně 30 minut. Infuze se podává přímo z injekční lahvičky při použití standardního infuzního vybavení a přiloženého obalu chránícího před světlem. Vzhledem k fotosenzitivitě léčivé látky musí být lahvička vyjmuta z krabičky až těsně před použitím. Minimální čas podání je 30 minut .

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek není indikován k léčbě dětí a dospívajících. S léčbou této skupiny pacientů nejsou klinické zkušenosti.

V souvislosti s parenterálním podáním přípravku Thiogamma Turbo Set byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktického šoku (viz bod 4.8.). Proto musí být pacient adekvátně monitorován.

Při výskytu raných příznaků (např. svědění, nauzea, slabost) se musí léčba okamžitě přerušit a v případě nutnosti musejí být zavedena léčebná opatření.

V ojedinělých případech se u pacientů s dekompenzovaným nebo neadekvátně kontrolovaným diabetem a špatným celkovým stavem mohou při léčbě přípravkem Thiogamma Turbo Set vyvinout závažné anafylaktické reakce. U těchto pacientů je třeba opatrnosti.

Při léčbě kyselinou thioktovou byly hlášeny případy inzulinového autoimunitního syndromu (IAS). Tendenci ke vzniku IAS při léčbě kyselinou thioktovou mají pacienti s genotypem lidských leukocytárních antigenů s alelami HLA-DRB1\*04:06 a HLA-DRB1\*04:03. Alelu HLA-DRB1\*04:03 (poměr šancí pro vznik IAS: 1,6) mají především osoby europoidní rasy, přičemž prevalence je vyšší v jižní Evropě než v severní. Alelu HLA-DRB1\*04:06 (poměr šancí pro vznik IAS: 56,6) mají především japonští a korejští pacienti.

U pacientů léčených kyselinou thioktovou je IAS nutno zvážit při diferenciální diagnóze spontánní hypoglykemie (viz bod 4.8).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přípravek Thiogamma Turbo Set snižuje při současné léčbě účinek cisplatiny.

Protože může být zesílen hypoglykemizující účinek inzulínu a perorálních antidiabetik, doporučuje se, zejména v počátečním období terapie kyselinou thioktovou, provádět pravidelné kontroly glykemie. V ojedinělých případech může být zapotřebí snížit dávku inzulínu nebo perorálních antidiabetik, aby se předešlo projevům hypoglykemie.

### Upozornění:

Pravidelná konzumace alkoholu znamená významný rizikový faktor vývoje a postupu neuropatického klinického obrazu a může zabránit účinku léčby kyselinou thioktovou. Pacienti s diabetickou polyneuropatií proto z principu alkohol nemají konzumovat. To platí také v období bez léčby.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Všeobecným principem farmakoterapie v těhotenství a v období kojení je předepsání léků pouze po pečlivém zvážení rizika a přínosu léčby.

#### Těhotenství

Údaje o podávání kyseliny thioktové těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Thiogamma Turbo Set v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

#### Kojení

Není známo, zda se kyselina thioktová nebo její metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Přípravek Thiogamma Turbo Set se nemá podávat v období kojení.

#### Fertilita

V preklinických studiích provedených na potkanech po perorálním podání neměla kyselina thioktová žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

Klinické údaje o účinku kyseliny thioktové na fertilitu nejsou k dispozici.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Thiogamma Turbo Set nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány s frekvencí:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

#### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Velmi vzácné: byly hlášeny reakce v místě aplikace.

Není známo: po rychlém intravenózním podání se může objevit pocit tlaku v hlavě a dýchací potíže. Tyto nežádoucí účinky odeznívají spontánně.

#### **Poruchy imunitního systému**

Velmi vzácné: mohou se objevit alergické kožní reakce s kopřivkou, svěděním, ekzémem a vyrážkou, i reakce systémové včetně šoku.

Není známo: inzulinový autoimunitní syndrom (viz bod 4.4)

#### **Gastrointestinální poruchy**

Velmi vzácné: změny nebo poruchy chuti.

#### **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Velmi vzácné: svalové spazmy.

#### **Poruchy oka**

Velmi vzácné: diplopie.

#### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Velmi vzácné: purpura a trombopatie.

## **Poruchy metabolismu a výživy**

Není známo: hypoglykemie.

Díky zlepšené utilizaci glukosy se může objevit pokles hladiny cukru v krvi. Byly popsány příznaky podobné hypoglykemii, jako je vertigo, diaforéza, bolest hlavy a poruchy zraku.

## **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Při předávkování se mohou objevit nauzea, zvracení a bolest hlavy.

Po náhodném nebo sebevražděním požití dávky 10 až 40 g kyseliny thioktové perorálně ve spojení s alkoholem byly pozorovány těžké intoxikace, některé končící smrtí. Intoxikace se zpočátku může klinicky manifestovat psychomotorickým neklidem nebo zastřeným vědomím. V dalším průběhu bývá typicky provázena generalizovanými konvulzemi a rozvojem laktátové acidózy. Jako další následky intoxikace vysokými dávkami kyseliny thioktové byly dále popsány: hypoglykemie, šok, rhabdomyolýza, hemolýza, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), myelosuprese a mnohočetné orgánové selhání.

### Terapeutická opatření při intoxikaci:

Při sebemenším podezření na výraznou intoxikaci kyselinou thioktovou (např. >10 šestisetmiligramových tablet u dospělých nebo > 50 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí) je nutná neprodlená hospitalizace a zahájení obecných terapeutických opatření obvyklých při intoxikaci (např. navození zvracení, gastrická laváž, podání aktivního uhlí atd.). Symptomatická terapie generalizovaných konvulzí, laktátové acidózy a jiných život ohrožujících následků intoxikace má být vedena podle zásad moderní intenzivní péče. Prospěšnost hemodialýzy, hemoperfuze či filtračních technik pro urychlení eliminace kyseliny thioktové doposud nebyla potvrzena.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva

ATC kód: A16AX01

Kyselina thioktová je látka podobná vitaminům, která je endogenně produkovaná vyššími živočichy. Kyselina thioktová působí jako koenzym při oxidativní dekarboxylaci  $\alpha$ -keto-kyselin..

### Klinická účinnost a bezpečnost

Hyperglykemie způsobená diabetem mellitem vede k hromadění glukózy uvnitř buněk, neenzymové glykaci matrixových proteinů krevních cév a k následné tvorbě konečných produktů pokročilé glykace („advanced glycation end products“). Následkem tohoto procesu se snižuje perfuze nervů a vzniká endoneurální hypoxie/ischemie, která je provázena zvýšenou tvorbou volných kyslíkových radikálů a

poškozením periferních nervů. Kromě toho byla v periferních nervech prokázána deplece antioxidantů, např. glutathionu.

Ve studiích provedených na potkanech se streptozotocinem-indukovaným diabetem interagovala kyselina thioktová s výše uvedenými biochemickými pochody tak, že zlepšovala perfuzi nervů, zvyšovala hladinu fyziologického antioxidantu glutathionu a sama jako antioxidant snižovala množství volných kyslíkových radikálů v zasaženém nervu.

Tyto účinky, pozorované v experimentálních podmínkách, naznačují, že prostřednictvím kyseliny thioktové lze zlepšit funkčnost periferních nervů. Ta souvisí se senzorickými poruchami při diabetické polyneuropatii, která se může manifestovat dysesteziemi a paresteziemi, s příznaky jako je pálení, bolest, necitlivost a pocit mravenčení.

Navíc, předchozí klinické zkušenosti se symptomatickou léčbou diabetické polyneuropatie kyselinou thioktovou v multicentrické placebem kontrolované studii provedené v roce 1995 prokázaly příznivé účinky na zkoumané příznaky jako je pálení, parestezie, necitlivost a bolest.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

V systémové biologické dostupnosti kyseliny thioktové existují významné individuální rozdíly. Na konci 30minutové infuze 600 mg kyseliny thioktové jsou plazmatické hladiny přibližně 20 µg/ml.

### Distribuce

Studie distribuce kyseliny thioktové ukázaly, že se vyskytuje v tkáních převážně vázaná na proteiny.

### Biotransformace

Po absorpci se kyselina thioktová rychle přemění na kyselinu dihydrolipoovou (DHLLA), která má výraznější antioxidační vlastnosti než kyselina thioktová.

Biotransformace probíhá především oxidativním zkrácením postranního řetězce (beta oxidace) a/nebo S-methylací thiolů.

### Eliminace

Kyselina thioktová podléhá vysokému efektu prvního průchodu játry. Plazmatický poločas kyseliny thioktové u člověka je přibližně 25 minut a celková plazmatická clearance je 10 – 15 ml/min/kg. V plazmatickém poločase po intravenózním podání 600 mg kyseliny thioktové nebyl pozorován klinicky významný rozdíl mezi zdravými jedinci a pacienty s diabetickou neuropatií ( $25,8 \pm 6,6$  min).

Díky oxidaci postranního řetězce a konjugaci je kyselina thioktová vylučována především ledvinami. Při použití radioaktivního značení bylo při pokusech na zvířatech dokázáno (potkani, psi), že hlavní exkreční cestou je vylučování ledvinami ve formě metabolitů – 80 – 90 %.

Také u člověka bylo močí vylučováno pouze malé množství nezměněné látky.

## 5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### Akutní a chronická toxicita:

Profil toxicity je charakterizován příznaky, jež zasahují rovným dílem vegetativní a centrální nervový systém.

Po opakovaném podávání bylo zjištěno, že cílovými orgány jsou játra a ledviny.

Akutní toxicita je u pokusných zvířat nepatrná. Letální dávka činí u potkanů asi 400-500 mg/kg po intravenózním podání, u psů 400-500 mg/kg po perorálním podání.

### Mutagenita a karcinogenita:

Studie zaměřené na mutagenní potenciál nezjistily žádné známky genových ani chromozomálních mutací.

Studie karcinogenity při perorální aplikaci potkanům nezjistila žádné známky tumorigenního potenciálu kyseliny thioktové. Kyselina thioktová neprokázala vlastnosti promotoru karcinogeneze v přítomnosti karcinogenu N-nitroso-dimethylaminu (NDEA).

#### Reprodukční toxicita:

Kyselina thioktová ani při maximální testované perorální dávce 68,1 mg/kg neměla u potkanů vliv na fertilitu ani na časný embryonální vývoj.

Po intravenózní injekci králíciím samicím nebyly ani při maternálně toxických dávkách zjištěny vlastnosti, jež by způsobovaly malformace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Meglumin, makrogol 300, voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Kyselina thioktová reaguje *in vitro* s komplexy kovových iontů (například s cisplatinou). Kyselina thioktová tvoří s molekulami sacharidů (například roztoky levulózy) těžce rozpustné komplexní sloučeniny.

Přípravek Thiogamma Turbo Set je nekompatibilní s roztokem glukózy, Ringerovým roztokem, a s roztoky, o nichž je známo, že reagují se sulfhydričovými skupinami, popřípadě s disulfidickými můstky.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Přípravek nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Kyselina thioktová je velmi citlivá na světlo, proto musí být infuzní roztok chráněn přiloženým ochranným obalem!

Vzhledem k citlivosti kyseliny thioktové na světlo musí být injekční lahvička vyjmuta z krabčky až bezprostředně před jejím použitím! Obal chránící před světlem musí být na injekční lahvičku nasazen okamžitě.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z hnědého skla třídy II se zátkou z bromobutylové pryže, hliníkovým uzávěrem a plastovým krytem.

1 injekční lahvička s 50 ml infuzního roztoku a 1 ochranný obal

10 injekčních lahviček s 50 ml infuzního roztoku a 10 ochranných obalů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Další informace o zacházení s přípravkem viz bod 6.4.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

87/003/14-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2.1.2014

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 7. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 10. 2021