

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thiogamma 600 Oral potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: acidum thiocticum 600 mg v 1 potahované tabletě.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žluté podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Parestezie při diabetické polyneuropatii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování jednorázové nebo denní

Při diskomfortu u diabetické polyneuropatie je doporučené dávkování u dospělých:

Denní dávka je 1 potahovaná tableta přípravku Thiogamma 600 Oral (odpovídá 600 mg kyseliny thioktové) jako jedna dávka přibližně 30 minut před prvním jídlem.

Při silné dysestezii v souvislosti s těžkou diabetickou polyneuropatií lze nejprve použít terapii infuzí kyseliny thioktové.

Způsob a délka užívání

Tablety se užívají nalačno, nerozkousané a je třeba je zapít dostatečným množstvím tekutin. Současný příjem potravy může snížit resorpci. Proto je u pacientů s prodlouženým vyprazdňováním žaludku zvláště důležité užívat tablety půl hodiny před snídaní.

Diabetická polyneuropatie je chronickým doprovodným onemocněním, proto je někdy nutná dlouhodobá terapie.

Základní podmínkou léčby diabetické polyneuropatie je optimální úprava diabetu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících do 18 let věku nebyla stanovena.

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 600 Oral u těchto pacientů používán s opatrností.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při léčbě kyselinou thioktovou byly hlášeny případy inzulinového autoimunitního syndromu (IAS). Ke vzniku IAS jsou při léčbě kyselinou thioktovou náchylnější 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 náchylnost k 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 náchylnost k IAS: 56,6) mají především japonští a korejští pacienti.

U pacientů léčených kyselinou thioktovou je IAS nutno zvážit při diferenciální diagnóze spontánní hypoglykemie.

Obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání přípravku Thiogamma 600 Oral vede ke snížení účinnosti cisplatiny.

Kyselina thioktová je chelatačním činidlem. Zásadně se proto nemá podávat současně se sloučeninami kovů (např. s přípravky obsahujícími železo, hořčík, a vzhledem k obsahu vápníku ani s mléčnými výrobky). Užívá-li se celá denní dávka 30 minut před snídaní, lze přípravky s obsahem železa či hořčíku užívat v poledne nebo večer.

Protože může být zesílen hypoglykemizující účinek insulínu a perorálních antidiabetik, doporučuje se, zejména v počátečním období terapie kyselinou thioktovou, provádět pravidelné kontroly glykemie. V ojedinělých případech může být zapotřebí snížit dávku insulínu 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. Pacientům s diabetickou polyneuropatií je proto z principu doporučeno alkohol nekonzumovat. To platí také v období bez léčby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

Proto těhotné a kojící ženy smějí být léčeny kyselinou thioktovou pouze pokud je léčba nezbytná, a to i přes to, že reprodukční toxikologické studie nepotvrdily ovlivnění fertility a vývoje plodu a přípravek neprokázal embryotoxické vlastnosti.

Není známo, zda kyselina thioktová prochází do mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány s následující frekvencí:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

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

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

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Gastrointestinální poruchy

Velmi vzácné: nauzea, zvracení, bolest břicha a průjem

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: alergické kožní reakce, jako je vyrážka, kopřivka a svědění

Není známo: inzulinový autoimunitní syndrom (viz bod 4.4)

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné: změny a/nebo poruchy chuti

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: 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 vidění.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Při předávkování se může dostavit nauzea, zvracení a bolesti 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 provázána 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 indikována 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 substance podobná vitamínům s funkcí koenzymu, endogenně produkovaná vyššími živočichy při oxidativní dekarboxylaci α -ketokyseliny.

Hyperglykemie způsobená diabetem mellitem vede k hromadění glukózy v matrixových proteinech krevních cév a k tvorbě konečných produktů pokročilé glykosylace („advanced glycosylation end products“). Následkem tohoto procesu se snižuje endoneurální perfuze 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 u potkanů kyselina thioktová interaguje s výše uvedenými biochemickými pochody, vyvolanými streptozotocinem-indukovaným diabetem, tak, že zlepšuje endoneurální perfuzi, zvyšuje hladinu fyziologického antioxidantu glutathionu a sama jako antioxidant snižuje množství volných kyslíkových radikálů v nervu postiženém diabetickou polyneuropatií.

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 dysestéziemi a parestéziemi, jako je pálení, bolest, necitlivost a 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, parestézie, necitlivost a bolest.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina thioktová se po perorálním podání člověku rychle resorbuje. Podléhá vysokému efektu prvního průchodu játry, a tak je absolutní biologická dostupnost (ve srovnání s intravenózním podáním) přibližně 20%. Jako výsledek rychlé distribuce do tkání je plazmatický poločas kyseliny thioktové u člověka přibližně 25 minut. Relativní biologická dostupnost při požití pevné lékové formy perorálně je více než 60% při srovnání s perorálním podáním roztoku. Maximální plazmatická hladina, měřená asi 0,5 hodiny po perorálním podání 600 mg kyseliny thioktové, je přibližně 4 $\mu\text{g/ml}$. Při použití radioaktivního značení bylo při pokusech na zvířatech dokázáno (potkani, psi), že hlavní exkretční cestou je vylučování ledvinami ve formě metabolitů – 80 – 90%. Také u člověka bylo močí vylučováno pouze malé množství nezměněné substance. Biotransformace

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

Kyselina thioktová reaguje *in vitro* s kovovými iontovými komplexy (např. cisplatina).

Kyselina thioktová tvoří s molekulami cukrů těžko rozpustné komplexní sloučeniny.

5.3 Předklinické 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.

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. Výsledky studie, která zkoumala, zda kyselina thioktová nemá vlastnosti promotoru karcinogeneze v přítomnosti karcinogenu N-nitroso-dimethylaminu (NDEA), byly negativní.

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 králičím samicím nebyly ani při maternálně toxických dávkách zjištěny vlastnosti, jež by způsobovaly malformace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: hypromelosa, sodná sůl kroskarmelosy, dimetikon, mastek, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva: makrogol 6000, hypromelosa, mastek, natrium-lauryl-sulfát,

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/PVDC/Al, krabička

Velikost balení: 30, 60, 100 potahovaných tablet

nemocniční balení: 500, 1 000, 5 000 a 10 000 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/327/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10.5.1999
Datum posledního prodloužení: 13.3.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2018