

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Thiogamma Turbo Set 600 mg**  
infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: meglumini thioctas 1 167,70 mg (odpovídá acidum thiocticum 600 mg) v 50 ml infuzního roztoku v 1 injekční lahvičce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Popis přípravku: nažloutlý až zelenavě žlutý čirý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Parestézie při diabetické polyneuropatii

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

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

Infuzní roztok je při zahájení léčby podáván intravenózně po dobu 2 – 4 týdnů.

Při pokračování léčby se používá 300 – 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 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 Turbo Set 600 mg u těchto pacientů používán s opatrností.

#### Způsob podání

Intravenózně se přípravek podává pomalu jako krátká infuze po dobu nejméně 30 minut. Infuze se aplikuje přímo z lahvičky při použití standardního infuzního vybavení a přiloženého obalu chránícího před světlem. Vzhledem k fotosenzitivitě léčivé látky musí být lahvička vytažena z krabičky až těsně před použitím. Minimální čas 30 minut podání musí být zajištěn.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na kyselinu thioktovou nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Děti a dospívající nesmějí být přípravkem léčeni, jelikož s touto skupinou pacientů nejsou klinické zkušenosti.

V souvislosti s parenterálním podáním přípravku Thiogamma Turbo Set 600 mg byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktického šoku (viz bod 4.8.). Proto musí být pacient přiměřeně sledován.

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

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 hypoglykémie.

V ojedinělých případech se u pacientů s dekompenzovaným nebo neadekvátně kontrolovaným diabetem a špatným celkovým stavem mohou při léčbě přípravkem Thiogamma Turbo Set 600 mg vyvinout závažné anafylaktické reakce.

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

Přípravek Thiogamma Turbo Set 600 mg snižuje při současné léčbě účinek cis-platiny.

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

#### 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 thioktovou kyselinou 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 se kyselina thioktová/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

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

Používání přípravku nemá 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 ( $\geq 1/100$  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 vpichu.

Není známo: po rychlém intravenózním podání se může objevit pocit tlaku v hlavě a dýchací potíže.

Tyto problémy 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: po intravenózním podání thioktové kyseliny byly pozorovány případy svalových křečí.

##### **Poruchy oka**

Velmi vzácné: po intravenózním podání thioktové kyseliny byly pozorovány případy diplopie.

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

Velmi vzácné: po intravenózním podání thioktové kyseliny byly pozorovány případy purpury 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 hypoglykemií, jako je vertigo, diaforéza, bolest hlavy a změněné vidění.

##### Další poznámky:

Místní snášenlivost: V placebem kontrolované studii bylo prokázáno, že krátká infuze 50 ml infuzního roztoku obsahujícího Thiogamma Turbo Set 600 mg (1167,7 mg megluminové soli kyseliny thioktové, makrogol, voda na injekci) a 30 ml 0,9% fyziologického roztoku, trvajících déle než 30 minut, je místně

snášena velmi dobře. Z toho lze vyvodit, že přípravek Thiogamma Turbo Set 600 mg je místně velmi dobře snášen.

#### **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 dostavit nauzea, zvracení a bolesti hlavy.

Po náhodném nebo sebevražedném 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 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, různá léčiva

ATC kód: A16AX01

Kyselina thioktová je substance podobná vitamínům s funkcí koenzymu, endogenně produkovaná vyššími živočichy při oxidativní dekarboxylaci  $\alpha$ -ketokyseliny.

Hyperglykemie způsobená diabetes mellitus 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,

zvysuje hladinu fyziologickeho antioxidantu glutathionu a sama jako antioxidant snizuje mnozstvi volnych kyslikovych radikalů v diabetickem nervu.

Tyto ucinky, pozorovane v experimentálních podmínkách, naznacují, že prostřednictvím kyseliny thioktové lze zlepšit funkčnost periferních nervů. Ta souvisi se senzoricými 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 podléhá vysokému efektu prvního průchodu játry. V systémové biologické dostupnosti kyseliny thioktové existují významné individuální rozdíly. Díky oxidaci postranního řetězce a konjugaci je kyselina thioktová vylučována především ledvinami.

Plazmatický poločas kyseliny thioktové u člověka přibližně 25 minut a celková plazmatická clearance je 10 – 15 ml/min/kg. Na konci 30minutové infuze 600 mg kyseliny thioktové jsou plazmatické hladiny přibližně 20 µg/ml. Při použití radioaktivního značení bylo při pokusech na zvířatech dokázáno (potkan, psi), že hlavní exkreční 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.

## **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. 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 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 na injekci.

## **6.2 Inkompatibilit**

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 600 mg je inkompatibilní s roztokem glukózy, Ringerovým roztokem, a s roztoky, o nichž je známo, že reagují se sulfhydrylovými skupinami popřípadě s disulfidickými můstky.

Jako rozpouštědlo při přípravě infuze Thiogamma Turbo Set 600 mg musí být použit fyziologický roztok.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Přípravek nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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 lahvička vyndána z obalu až bezprostředně před jejím použitím! Obal chránící před světlem musí být na lahvičku nasazen okamžitě.

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z hnědého skla, s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým krytem.

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

10 injekčních lahviček obsahujících 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

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

87/003/14-C

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

2.1.2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

1.12.2015