

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Thiogamma Turbo-Set  
infúzny intravenózný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna infúzna fľaša s obsahom 50 ml infúzneho roztoku obsahuje 1167,70 mg meglumínovej soli kyseliny tioktovej (zodpovedá 600 mg kyseliny tioktovej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny intravenózný roztok.

Žltozelený číry roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek sa používa na liečbu diabetickej polyneuropatie spojenej s poruchami citlivosti a bolesťou.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pri ťažkých poruchách citlivosti sprevádzajúcich ťažkú diabeticnú polyneuropatiu sa podáva denne 600 mg kyseliny tioktovej (toto množstvo zodpovedá obsahu jednej infúznej fľaše Thiogamma Turbo-Set) po dobu 2 - 4 týždňov.

V počiatočnej fáze liečby sa počas 2 - 4 týždňov podáva liek parenterálne. Pri intravenózne aplikácii sa podáva pomaly ako krátkodobá infúzia po dobu najmenej 30 minút. Infúzia sa podáva priamo z infúznej fľaše, ktorá je chránená pred svetlom priloženým ochranným obalom, za použitia štandardnej infúznej súpravy. Vzhľadom na citlivosť liečiva na svetlo sa odporúča vybrať infúznu fľašu z papierovej škatule tesne pred aplikáciou. Musí sa dodržať dĺžka infúzie, táto nesmie byť kratšia ako 30 min.

Po počiatočnej fáze liečba pokračuje perorálne podávaním 600 mg kyseliny tioktovej. Základnou podmienkou liečby diabetickej polyneuropatie je optimálna kontrola cukrovky.

#### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

#### Poznámka:

Deťom a dospievajúcim sa liek nepodáva pre nedostatok klinických skúseností.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas liečby kyselinou tioktovou boli hlásené prípady inzulínového autoimunitného syndrómu (IAS). Na vznik IAS pri liečbe kyselinou tioktovou sú náchylnejší pacienti s ľudským leukocytovým antigénovým genotypom, ako sú alely HLA-DRB1\*04:06 a HLA-DRB1\*04:03. Alela HLA-DRB1\*04:03 (náchylnosť na IAS, pomer rizika: 1,6) sa nachádza najmä u belošskej rasy, s vyšším výskytom v južnej Európe v porovnaní so severnou Európou, a alela HLA-DRB1\*04:06 (náchylnosť na IAS, pomer rizika: 56,6) sa nachádza najmä u japonských a kórejských pacientov.

IAS treba zväžiť pri diferenciálnej diagnostike spontánnej hypoglykémie u pacientov užívajúcich kyselinu tioktovú (pozri časť 4.8).

V súvislosti s parenterálnym podávaním Thiogammy Turbo-Set bol hlásený výskyt alergických reakcií vrátane anafylaktického šoku (pozri časť 4.8).

Preto pacienti musia byť náležite sledovaní. V prípade výskytu včasných príznakov alergickej reakcie (napr. svrbenie, nauzea, nepokoj) sa musí liečba okamžite prerušiť a ak je to potrebné, musia sa prijať iné terapeutické opatrenia.

V ojedinelých prípadoch sa môže v súvislosti s používaním Thiogammy Turbo-Set u pacientov s dekompenzovanou alebo nedostatočne kontrolovanou cukrovkou a zlým celkovým zdravotným stavom vyskytnúť závažná anafylaktická reakcia.

Pozri časť 6.2 Inkompatibility.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súčasné podávanie Thiogammy Turbo-Set a cisplatiny môže viesť k zníženiu účinku cisplatiny. Antihyperglykemický účinok inzulínu, príp. perorálnych antidiabetík, môže byť zvýšený. Preto je v počiatočných fázach liečby potrebná častejšia kontrola glykemického profilu. V ojedinelých prípadoch je potrebné na zabránenie výskytu prejavov hypoglykémie znížiť dávkovanie inzulínu alebo perorálneho antidiabetika.

#### Poznámka:

Pravidelná konzumácia alkoholu je výrazným rizikovým faktorom vzniku a progresie klinického obrazu neuropatie a môže byť prekážkou v úspechu liečby s Thiogammou Turbo-Set. Preto sa odporúča pacientom s diabetickou polyneuropatiou, aby sa v čo najväčšej miere vyhli konzumácii alkoholu. Toto odporúčanie sa týka aj obdobia, kedy sa liek nepodáva.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Všeobecnou zásadou farmakoterapie je, že liek sa počas gravidity a dojčenia môže používať po dôkladnom vyhodnotení pomeru rizika a prínosu.

Preto tehotné a dojčiace ženy môžu podstúpiť liečbu kyselinou tioktovou, ak lekár zväží ich striktnú indikáciu, aj keď reprodukčné toxikologické štúdie nepreukázali nežiaduci vplyv na fertilitu a skorý vývoj embrya a nezistili sa u lieku embryotoxické vlastnosti.

Nie je známe, či sa liek vylučuje do ľudského mlieka.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tento liek môže v ojedinelých prípadoch vyvolať diplopiu, ktorá môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Pri posudzovaní nežiaducich účinkov sa používa nasledovný popis frekvencie výskytu:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )  
Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )  
Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ),  
Neznáme (z dostupných údajov)

#### Poruchy nervového systému

Veľmi zriedkavé: zmeny alebo poruchy chuti

#### Poruchy imunitného systému

Neznáma frekvencia: inzulínový autoimunitný syndróm (pozri časť 4.4)

#### Celkové nežiaduce účinky

Po rýchlom podaní infúzie sa ojedinele vyskytol pocit tlaku v hlave a ťažkosti pri dýchaní, ktoré ustúpia spontánne.

Taktiež sa môžu vyskytnúť v mieste vpichu infúznej ihly lokálne prejavy kožných alergických reakcií - urtikária, svrbenie, ekzém a vyrážky ako aj celkové reakcie, ktorých následkom môže byť šok.

V ojedinelých prípadoch boli pozorované po intravenóznom podaní krčce, diplopia, purpura a trombocytopenia.

Zlepšenie využitia glukózy môže v ojedinelých prípadoch spôsobiť pokles glykémie, pričom boli popísané príznaky, ktorými sa prejavuje hypoglykémia ako je vertigo, potenie, bolesť hlavy a poruchy videnia.

#### Poznámka:

V prípade predávkovania sa u pacientov vyskytla nauzea, vomitus a bolesť hlavy.

#### Lokálna znášanlivosť.

V placebom kontrolovanej štúdií sa potvrdilo, že podanie krátkodobej infúzie 50 ml infúzneho roztoku, ktorý obsahoval jednu ampulku Thiogammy 600 Injekt (1167,7 mg meglumínovej soli kyseliny tioktovej, makrogolu, vody na injekciu) a 30 ml 0,9 % izotonického roztoku NaCl v trvaní viac ako 30 minút je lokálne veľmi dobre znášaný. Záver z tejto štúdie je veľmi dobrá lokálna znášanlivosť Thiogammy Turbo-Set.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania sa u pacientov vyskytla nauzea, vomitus a bolesť hlavy.

Po neúmyselnom alebo suicidálnom príjme perorálnej dávky 10 až 40 g kyseliny tioktovej spolu s alkoholom sa pozorovali závažné intoxikácie, niektoré s letálnym koncom. Na začiatku sa predávkovanie klinicky prejavuje psychomotorickým nepokojom alebo zastretým vedomím a následne sa typicky pridružujú generalizované krčce a laktátová acidóza. Ako následok intoxikácie vysokými dávkami kyseliny tioktovej bola popísaná hypoglykémia, šok, rabdomyolýza, hemolýza, stav diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, depresia kostnej drene a multiorgánové zlyhanie.

#### Terapeutické opatrenia v prípade intoxikácie:

Aj pri podozrení na závažnú intoxikáciu kyselinou tioktovou (napr. u dospelých > 10 tabliet po 600 mg a u detí > 50 mg/kg telesnej hmotnosti) je potrebná hospitalizácia pacienta a prijatie všeobecných terapeutických opatrení na elimináciu jedu (napr. vyvolanie vracania, výplach žalúdka, podávanie aktívneho uhlia atď.). Liečba generalizovaných krčcov, laktátovej acidózy a iných život ohrozujúcich následkov intoxikácie sa musí vykonávať v súlade s princípmi intenzívnej starostlivosti a podľa príznakov. Použitie hemodialýzy, hemoperfúzie alebo filtračných techník na urýchlenú elimináciu kyseliny tioktovej nebolo dostatočne preukázané.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX01

Kyselina tioktová je látka podobná vitamínom, ktorá sa syntetizuje v organizme endogénne a zúčastňuje sa ako koenzým pri oxidatívnej dekarboxylácii alfa-ketokyselín.

Výsledkom hyperglykémie vyvolanej cukrovkou je kumulácia glukózy na bielkovinovom matrice krvných ciev a tvorba tzv. „advanced glycosylation end products“. Tento proces vedie k poklesu endoneurálneho krvného prietoku a endoneurálnej hypoxii/ischémií, ktorý je spojený so zvýšenou tvorbou voľných kyslíkových radikálov s poškodením periférneho nervu. V periférnom nerve bol zistený nedostatok antioxidantov ako je glutatión.

V pokusoch uskutočnených na potkanoch kyselina tioktová interaguje s tými biochemickými procesmi, ktoré sú spúšťané streptozocínom indukovanou cukrovkou - znížením tvorby „advanced glycosylation end products“, zlepšením endoneurálneho prietoku krvi, zvýšením fyziologických hladín antioxidantu glutatiónu a pôsobí ako antioxidant proti voľným kyslíkovým radikálom v nerve diabetika.

Tieto účinky pozorované v experimentálnych podmienkach ukazujú, že funkcia periférneho nervu môže byť kyselinou tioktovou zlepšená. Týka sa to senzorických porúch diabetickej polyneuropatie, ktoré sa môžu manifestovať samostatne ako dysestézie a parestézie, ako sú napr. pocity pálenia, bolesť, trpnutie alebo pichanie.

Doplnením doterajších klinických poznatkov symptomatickej liečby diabetickej polyneuropatie podávaním kyseliny tioktovej bola multicentrická, placebom kontrolovaná štúdia uskutočnená v roku 1995, ktorá potvrdila priaznivý účinok kyseliny tioktovej na skúmané symptómy ako je pálenie, parestézie, trpnutie a bolesť.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U ľudí je plazmatický polčas cca 25 minút, kým celkový plazmatický klírens je 10-15 ml/min/kg. Po podaní 30 minútovej infúzie 600 mg je plazmatická hladina cca 20 µg/ml. Za pomoci rádioaktívneho značenia sa na pokusoch u zvierat (psy, potkany) zistilo, že exkrécia prebieha hlavne renálne v 80 – 90 % vo forme metabolitov. Aj u ľudí sa eliminuje minimálne množstvo intaktnej látky v moči.

Biotransformácia sa uskutočňuje oxidatívnym skrátením bočných reťazcov ( $\beta$  oxidácia) a/alebo S-metyláciou príslušných tiolov.

*In vitro* reaguje kyselina tioktová s komplexami kovových iónov (napr. cisplatinou). S molekulami cukrov tvorí ťažko rozpustné komplexy.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Akútna a chronická toxicita

Toxický profil je charakterizovaný príznakmi, ktoré ovplyvňujú vegetatívny aj centrálny nervový systém. Po opakovanej aplikácii toxických dávok sú ďalšími cieľovými orgánmi hlavne pečeň a obličky.

#### Mutagénny a tumorogénny potenciál

Výskumy na mutagénny potenciál neposkytli údaje o génovej a chromozómovej mutácii. V štúdiu na kancerogenitu, kde sa perorálne podávala potkanom kyselina tioktová nepriniesli údaje o tumorogénnom potenciáli. Štúdia na tumorogénny účinok kyseliny listovej v spojitosti s karcinogénnou látkou N-nitrozo-dimetylamínom (NDEA) bola negatívna.

### Reprodukčná toxicita

Kyselina tioktová nemá u potkanov vplyv na fertilitu alebo skorý vývin embrya, ktorým sa podávali maximálne skúmané perorálne dávky až do 68,1 mg/kg. Po intravenózne inžekcii u králikov sa nezistila tvorba deformít, kde ich matkám podávali toxické dávky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

meglumín, makrogol 300, voda na inžekcie

### **6.2 Inkompability**

*In vitro* kyselina tioktová reaguje s komplexami kovových iónov (napr. cisplatinou). S molekulami cukrov (napr. roztok levulózy) tvorí ťažko rozpustné komplexy. Thiogamma Turbo-Set nie je kompatibilná s roztokom glukózy, s Ringerovým roztokom ako aj s roztokmi, o ktorých je známe, že reagujú s SH-skupinami, príp. s disulfovými mostíkmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Liek uchovajte pri teplote 15 °C – 25 °C, v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pretože kyselina tioktová je citlivá na svetlo, infúzny roztok musí byť chránený svetlo neprepúšťajúcim obalom, ktorý je súčasťou balenia.

Infúzne fľaše sa smú vybrať z papierovej škatule len bezprostredne pred ich použitím a ihneď ich treba chrániť ochranným svetlo neprepúšťajúcim obalom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

1 infúzna fľaša s obsahom 50 ml infúzneho roztoku a 1 ochranný svetlo neprepúšťajúci obal.  
10 infúznych fliaš s obsahom 50 ml infúzneho roztoku a 10 ochranných svetlo neprepúšťajúcich obalov.

Klinické balenie:

10, 50\*, 100\*, 200\* infúznych fliaš s obsahom 50 ml infúzneho roztoku a s príslušným počtom ochranných obalov (\*ako zbalený balík).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

87/0280/02-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 31. december 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. jún 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2022