

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Thiogamma<sup>®</sup> Turbo-Set, 600 mg/50 mL, rastvor za infuziju

INN: tioktinska kiselina

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica od 50 mL rastvora za infuziju sadrži 600 mg tioktinske kiseline u obliku 1167,7 mg meglumin soli tioktinske kiseline.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za infuziju.

Bistar sterilni vodeni rastvor za infuziju, žute do žuto-zelene boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Terapija simptoma periferne (senzomotorne) dijabetesne polineuropatije.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Kod teških (veoma izraženih) simptoma dijabetesne polineuropatije, kod odraslih se preporučuje intravenska primena 600 mg tioktinske kiseline/dan (što odgovara jednoj bočici leka Thiogamma Turbo-Set).

##### Način primene i dužina trajanja terapije

Kod odraslih, u početnoj fazi terapije tokom perioda od 2-4 nedelje, preporučuje se primena rastvora za infuziju jednom dnevno, parenteralno (intravenska infuzija).

Intravenska primena infuzije je spora i sadržaj je potrebno primeniti u trajanju od najmanje 30 minuta. Primena infuzije se vrši direktno iz bočice sa rastvorom za infuziju pomoću standardnog infuzionog seta uz upotrebu priložene kesice za zaštitu od svetlosti. Zbog osetljivosti aktivne supstance na svetlost, bočicu sa rastvorom za infuziju treba izvaditi iz kartonske kutije tek neposredno pre primene. Potrebno je osigurati da je vreme trajanja infuzije najmanje 30 minuta.

Nakon završetka infuzione terapije, za nastavak terapije preporučuje se uzimanje dnevne doze od 300 mg do 600 mg tioktinske kiseline u vidu oralnih farmaceutskih oblika.

Optimalna terapija dijabetesa predstavlja osnovnu terapiju dijabetesne polineuropatije.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Primena leka Thiogamma Turbo-Set je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na tioktinsku kiselinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek Thiogamma Turbo-Set nije namenjen za primenu kod dece i adolescenata, jer nema kliničkih iskustava o primeni leka u ovim uzrasnim grupama.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Prijavljene su reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, povezane sa paraneuralnom primenom leka Thiogamma Turbo-Set (videti odeljak 4.8), usled čega pacijente na terapiji ovim lekom treba pažljivo pratiti. U slučaju pojave ranih simptoma (svrab, mučnina, osećaj slabosti, itd.) terapija se mora odmah prekinuti i mogu biti potrebne dodatne terapijske mere.

U izuzetnim slučajevima kod pacijenata sa dekompenzovanim ili slabo kontrolisanim dijabetesom i sa lošim opštim zdravstvenim stanjem, mogu se pojaviti teške anafilaktičke reakcije povezane sa upotrebom leka Thiogamma Turbo-Set.

Slučajevi autoimunskog insulinskog sindroma (engl. Insulin Autoimmune Syndrome, IAS) prijavljeni su tokom terapije tioktinskom kiselinom. Pacijenti sa genotipom humanog leukocitnog antigena (HLA) poput HLA-DRB1\*04:06 i HLA-DRB1\*04:03 alela, podložniji su pojavi IAS tokom terapije tioktinskom kiselinom.

HLA-DRB1\*04:03 alel (odnos verovatnoće pojave ka IAS: 1,6) se uglavnom nalazi kod pripadnika bele rase, sa većom učestalošću u južnoj u odnosu na severnu Evropu; HLA-DRB1\*04:06 alel (odnos verovatnoće pojave ka IAS: 56,6) je uglavnom prisutan kod pacijenata japanskog i korejskog porekla.

IAS je potrebno uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi spontane hipoglikemije kod pacijenata koji su na terapiji tioktinskom kiselinom (videti odeljak 4.8).

Inkompatibilnosti navedene u odeljku 6.2 se moraju poštovati.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Pri istovremenoj primeni leka Thiogamma Turbo-Set i cisplatina, može doći do gubitka dejstva cisplatina.

Tioktinska kiselina može pojačati efekat insulina ili oralnih antidijabetika na smanjenje koncentracije šećera u krvi. Zbog toga se preporučuje striktno praćenje koncentracije šećera u krvi, posebno na početku terapije tioktinskom kiselinom. U pojedinim slučajevima može biti neophodno smanjenje doze insulina ili oralnih antidijabetika u cilju sprečavanja hipoglikemije.

Redovno konzumiranje alkohola predstavlja značajan faktor rizika u razvoju i progresiji neuropatskih bolesti, te može umanjiti efikasnost terapije lekom Thiogamma Turbo-Set. Iz tog razloga pacijente sa dijabetesnom polineuropatijom treba savetovati da nikako ne bi trebalo da konzumiraju alkohol. Ovo se odnosi i na periode kada nisu na terapiji.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

U skladu sa opštim principima farmakoterapije, lekove treba koristiti tokom trudnoće i dojenja tek nakon pažljive procene rizika i koristi.

Kod trudnica i dojilja terapija tioktinskom kiselinom se može sprovoditi samo ukoliko lekar proceni da je njena primena striktno indikovana, iako u sprovedenim studijama reproduktivne toksičnosti nije zabeležen uticaj na plodnost ili rani razvoj embriona; osim toga nije bilo moguće utvrditi teratogena svojstva.

Nije poznato da li se tioktinska kiselina izlučuje u majčino mleko.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu potrebne posebne mere opreza.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Za procenu učestalosti neželjenih dejstava korišćene su sledeće kategorije učestalosti:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Veoma retko ( $< 1/10000$ )

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

##### ***Poremećaji krvi i limfnog sistema***

*Veoma retka neželjena dejstva:*

Purpura i trombopatije nakon intravenske primene tioktinske kiseline.

##### ***Poremećaji imunskog sistema***

*Neželjena dejstva nepoznate učestalosti:*

Autoimuni insulinski sindrom (videti odeljak 4.4).

Reakcije preosetljivosti: Mogu se javiti alergijske reakcije na koži, koje uključuju urtikariju, svrab, ekcem i osip, kao i sistemske alergijske reakcije, uključujući i šok.

##### ***Poremećaji nervnog sistema***

*Veoma retka neželjena dejstva:*

Promene ili poremećaji čula ukusa, epileptični napadi i diplopija nakon intravenske primene tioktinske kiseline.

##### ***Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene***

*Česta neželjena dejstva:*

Nakon brze intravenske infuzije obično se mogu javiti pritisak u glavi i teškoće sa disanjem, koji prolaze spontano.

*Veoma retka neželjena dejstva:*

Reakcije na mestu primene.

Usled poboljšanog iskorišćavanja glukoze, koncentracija glukoze u krvi se, u veoma retkim slučajevima, može smanjiti. U ovakvim slučajevima opisani su simptomi hipoglikemije kao što su vrtoglavica, znojenje, glavobolja i poremećaj vida.

##### **Prijavljivanje neželjenih reakcija**

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja mogu biti mučnina, povraćanje i glavobolja.

Nakon slučajnog ili suicidalnog uzimanja oralne doze od 10 do 40 g tioktinske kiseline u kombinaciji sa alkoholom, može doći do ozbiljne intoksikacije, nekada sa smrtnim ishodom. Klinički simptomi trovanja se u početku manifestuju psihomotornim nemirom ili poremećajima svesti, koji su obično praćeni generalizovanim napadima i pojavom laktatne acidoze. Kao posledica intoksikacije velikim dozama tioktinske kiseline opisani su slučajevi hipoglikemije, šoka, rabdomiolize, hemolize, diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), depresije koštane srži i multiorganskih oštećenja.

#### Terapijske mere u slučaju trovanja

Čak i kada se samo sumnja na intoksikaciju tioktinskom kiselinom (npr. više od 10 tableta od 600 mg kod odraslih i više od 50 mg/kg telesne mase kod dece), neophodan je momentalan prijem u bolnicu uz primenu opštih mera u slučajevima trovanja (npr. izazivanje povraćanja, ispiranje želuca, primena aktivnog uglja i sl., u slučaju trovanja izazvane tabletama).

Terapija generalizovanih epileptičnih napada, laktatne acidoze i svih drugih po život opasnih posledica trovanja, mora se sprovoditi u skladu sa principima savremene intenzivne nege, i u skladu sa simptomima pacijenata. Korist od hemodijalize, hemoperfuzije ili filtracione tehnike u forsiranoj eliminaciji tioktinske kiseline nije još u potpunosti razjašnjena.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Različiti proizvodi koji deluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma

**ATC šifra:** A16AX01

Tioktinska kiselina je vitaminu slična ali endogeno stvorena supstanca koja ispoljava koenzimsku funkciju u procesu oksidativne dekarboksilacije alfa-keto kiseline.

Hiperglikemija, uzrokovana dijabetes melitusom, dovodi do akumulacije glukoze na proteinima matriksa krvnih sudova i formiranja takozvanih "završnih produkata napredne glikozilacije". Rezultat ovog procesa je smanjenje endoneuralnog protoka krvi i endoneuralne hipoksije/ishemije, koja je povezana sa povećanom proizvodnjom slobodnih kiseoničnih radikala koji oštećuju periferne nerve. Pored toga je takođe uočeno smanjenje koncentracije antioksidanasa, kao što je glutation, u perifernim nervima.

U ispitivanjima sprovedenim na pacovima, dijabetes je indukovano uglavnom streptozocinom, koji je imao za posledicu gore opisane biohemijske procese. Tioktinska kiselina je bila uključena u ove biohemijske procese, dovodeći do smanjenog stvaranja "završnih produkata napredne glikozilacije", poboljšanja endoneuralnog protoka krvi, povećanja fiziološke antioksidativne vrednosti glutationa, i delujući kao antioksidans za slobodne kiseonične radikale u dijabetesnom nervu.

Ovi efekti, uočeni u eksperimentalnim uslovima ukazuju da se funkcija perifernih nerava može poboljšati tioktinskom kiselinom. Ovo se odnosi na senzorne poremećaje kod dijabetesne polineuropatije, koji se mogu manifestovati kao disestezije i parestezije u vidu osećaja peckanja, bola, utrnulosti, bockanja i mravinjanja.

Pored prethodnih kliničkih nalaza u vezi sa simptomatskom terapijom dijabetesne polineuropatije tioktinskom kiselinom, multicentričnom, placebo kontrolisanom studijom sprovedenom 1995. godine utvrđen je koristan efekat tioktinske kiseline na proučavane simptome kao što su osećaj pečenja, parestezije, utrnulosti i bola.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Tioktinska kiselina podleže izraženom efektu prvog prolaska kroz jetru. Postoje interindividualne razlike između pacijenata u sistemskoj dostupnosti tioktinske kiseline. Tioktinska kiselina se biotransformiše oksidacijom bočnog lanca i potom konjugacijom, i uglavnom se eliminiše renalnim putem.

Poluvreme eliminacije tioktinske kiseline u plazmi kod ljudi iznosi približno 25 minuta, a totalni plazma klirens 10-15 mL/min/kg. Nakon primene 30-minutne infuzije doze od 600 mg tioktinske kiseline koncentracije u plazmi su približno 20 mikrograma/mL. Korišćenjem radioaktivnog obeležavanja, pokazano

je da se 80 - 90% tioktinske kiseline kod eksperimentalnih životinja (pacov, pas) predominantno izlučuje putem bubrega u obliku metabolita. Takođe i kod ljudi, samo male količine nepromenjene supstance se izlučuju urinom. Biotransformacija se odigrava uglavnom preko oksidativnog skraćivanja bočnih lanaca (beta-oksidacija) i/ili S-metilacijom odgovarajućih tiola.

Tioktinska kiselina *in vitro* reaguje sa kompleksima jona metala (npr. sa cisplatinom). Tioktinska kiselina formira slabo rastvorljive komplekse sa molekulima šećera.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

#### **a) Akutna i hronična toksičnost**

Toksikološki profil se karakteriše pojavom simptoma koji podjednako zahvataju vegetativni i centralni nervni sistem.

Posle ponovljene primene uočeno je da su drugi ciljani organi toksičnih doza uglavnom jetra i bubrezi.

#### **b) Mutagenost i karcinogeni potencijal**

Ispitivanja mutagenog potencijala nisu pokazala postojanje genetskih ili hromozomskih mutacija.

Ispitivanja karcinogenosti sprovedena na pacovima pri oralnoj primeni nisu ukazala na postojanje tumorogenog potencijala tioktinske kiseline. Ispitivanjem efekta tioktinske kiseline na podsticanje tumora, u vezi sa karcinogenim N-nitrozo-dimetilaminom (NDEA) dobijeni su negativni rezultati.

#### **c) Reproductivna toksičnost**

Tioktinska kiselina ne utiče na plodnost ili rani embrionalni razvoj pacova do maksimalne oralne test doze od 68,1 mg/kg. Nakon intravenske primene koja je obuhvatila do opsega doza maternalne toksičnosti nije ustanovljeno da tioktinska kiselina izaziva pojavu deformiteta kod kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Meglumin;  
Makrogol 300;  
Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Tioktinska kiselina *in vitro* reaguje sa kompleksima jona metala (npr. sa cisplatinom), sa molekulima šećera (npr. rastvor levuloze) formira slabo rastvorljiva kompleksna jedinjenja.

Lek Thiogamma Turbo-Set je inkompatibilan sa rastvorom glukoze, ringerovim rastvorom i rastvorima za koje se zna da reaguju sa SH grupama ili disulfidnim mostovima.

Lek Thiogamma Turbo-Set se može razblažiti samo fiziološkim rastvorom, kada se primenjuje kao infuzija.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Upotrebiti odmah.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Rastvor za infuziju treba upotrebiti odmah nakon otvaranja i zaštititi od svetlosti pomoću kese za zaštitu od svetlosti koja je priložena u pakovanju.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka**

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla smeđe boje (tip II – Ph.Eur.), zatvorena brombutil čepom, aluminijumskom kapicom i belim PP plastičnim poklopcem, koja sadrži 50 mL rastvora za infuziju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica sa po 50 mL rastvora za infuziju (10 x 50 mL), sa odgovarajućim brojem kesa za zaštitu od svetlosti i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG (NOVI BEOGRAD),  
Bulevar Zorana Đinđića 81, sprat 4, stan 10, Beograd-Novi Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole: 515-01-02264-20-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 18.04.2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2022.