

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



### **1. IME LEKA**

Thiogamma® 600 oral, 600 mg, film tableta

INN: tioktinska kiselina

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

Jedna film tableta sadrži 600 mg tioktinske kiseline.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Duguljaste film tablete, slabog sjaja, žute boje sa beličastim mrljama, sa glatkim omotačem i podeonom linijom sa obe strane.

Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

### **4. KLINIČKI PODACI**

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

Terapija simptoma periferne (senzomotorne) dijabetesne polineuropatije.

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

##### Doziranje:

Jedna film tableta leka Thiogamma 600 oral (što odgovara dozi od 600 mg tioktinske kiseline), koju treba uzeti 30 minuta pre prvog obroka. Ako su čulni poremećaji izraženi, terapija se može započeti primenom infuzionog oblika tioktinske kiseline.

##### Način primene:

Tabletu treba uzeti celu, nesažvakanu sa dosta tečnosti na prazan stomak, jer istovremeno uzimanje hrane može da oteža resorpciju tioktinske kiseline. Zbog ovoga je veoma važno da pacijenti koji imaju otežano pražnjenje creva, tabletu uzimaju 30 minuta pre doručka.

Kako je dijabetesna polineuropatija hronična bolest, biće neophodna terapija u dužem vremenskom periodu.

Regulisanje dijabetesa predstavlja osnov za terapiju dijabetesne polineuropatije.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Primena leka Thiogamma 600 oral je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na tioktinsku kiselinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka.

Thiogamma 600 oral se ne sme davati deci i adolescentima, jer nema kliničkih iskustava kod primene leka u ovim starosnim grupama.

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

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

HLA-DRB1\*04:03 alel (*odds ratio* za susceptibilnost ka IAS: 1,6) se uglavnom nalazi kod pripadnika bele rase, sa većom prevalencom na jugu u odnosu na sever Evrope, dok je HLA-DRB1\*04:06 alel (*odds ratio* za susceptibilnost ka IAS: 56,6) uglavnom prisutan kod pacijenata japanskog i korejskog porekla.

IAS je potrebno uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi spontane hipoglikemije kod pacijenata koji koriste tioktinsku kiselinu (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

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

Upotreba leka Thiogamma 600 oral, film tableta može izazvati smanjenje ili izostanak dejstva cisplatina. Tioktinska kiselina sa metalima gradi helate, pa se ne treba primenjivati istovremeno sa jedinjenjima metala (npr. preparatima gvožđa, magnezijuma ili sa mlečnim proizvodima, s obzirom na to da sadrže kalcijum). Ako se ukupna dnevna doza leka Thiogamma 600 oral uzme 30 minuta pre doručka, preparati koji sadrže gvožđe ili preparati magnezijuma mogu se uzeti u vreme ručka ili večere.

Istovremena primena tioktinske kiseline i insulina ili oralnih antidijabetika dovodi do značajnog smanjenja nivoa šećera u krvi. Zbog toga se preporučuje striktno praćenje nivoa šećera u krvi, posebno na početku terapije tioktinskom kiselinom. U cilju sprečavanja hipoglikemije, može biti neophodno, u pojedinim slučajevima, smanjenje doze insulina ili oralnih antidijabetika.

Konzumiranje alkohola se smatra značajnim faktorom rizika u razvoju i progresu neuropatskih bolesti, te može umanjiti efikasnost terapije lekom Thiogamma 600 oral. Iz tog razloga pacijentima sa dijabetesnom polineuropatijom treba savetovati da nikako ne konzumiraju alkohol. Ovo se odnosi i na period kada ne uzimaju terapiju.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Generalno, propisivanje lekova pacijentkinjama koje su u periodu trudnoće i dojenja treba vršiti tek nakon pažljive procene rizika i koristi.

Tioktinska kiselina se može propisati u periodu trudnoće i dojenja samo ukoliko lekar proceni da je njena primena striktno indikovana, iako u sprovedenim studijama reproduktivne toksičnosti nije zabeležen uticaj na plodnost ili razvoj embriona u ranoj fazi niti embriotoksična svojstva.

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

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

Ne zahtevaju se posebne mere opreza.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su navedena prema sledećim kategorijama učestalosti:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

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

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



Veoma retko (<1/10000) uključujući izolovane slučajeve  
Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

*Gastrointestinalni poremećaji:*

Veoma retko: mučnina, povraćanje, gastrointestinalni bol i dijareja

*Poremećaji imunskog sistema:*

Veoma retko: Alergijske reakcije kao što su osip, koprivnjača i svrab  
Nepoznata učestalost: autoimunski insulinski sindrom (videti odeljak 4.4.)

*Poremećaji nervnog sistema:*

Veoma retko: Promene i/ili poremećaji čula ukusa

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:*

Veoma retko: zbog povećanog iskorišćavanja glukoze, dolazi do pada nivoa šećera u krvi. Opisani su simptomi slični simptomima hipoglikemije kao što su vertigo, znojenje, glavobolja i izmenjena vizuelna percepcija.

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 visokim dozama tioktinske kiseline opisani su slučajevi hipoglikemije, šoka, rabdomiolize, hemolize, diseminovane intravaskularne koagulacije krvi (DIK), depresije koštane srži i multiorganskih oštećenja.

Terapijske mere u slučajevima intoksikacije:

Čak i kada se samo sumnja na intoksikaciju lekom Thiogamma 600 oral (npr. > od 10 tableta od 600 mg kod odraslih i > 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.). Terapija generalizovanih napada, laktatne acidoze i svih drugih po život opasnih posledica intoksikacije, 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 slična vitaminu ali nastaje endogeno i ispoljava koenzimsku funkciju u procesu oksidativne dekarboksilacije alfa-keto kiselina.

Hiperglikemija, uzrokovana dijabetes melitusom, dovodi do akumulacije glukoze na proteinima matriksa krvnih sudova i formiranja takozvanih "dodatnih završnih produkata 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 uočeno je smanjenje antioksidanasa, kao što je glutathion, u perifernim nervima.

U ispitivanjima na pacovima, dijabetes je indukovao uglavnom streptozotocinom, koji je imao za posledicu gore opisane biohemijske procese. Tioktinska kiselina je bila uključena u ove biohemijske procese, dovodeći do smanjenog stvaranja "dodatnih završnih produkata glikozilacije", poboljšanja endoneuralnog protoka krvi, povećanja nivoa fiziološkog antioksidansa glutathiona, i kao antioksidans za slobodne kiseonične radikale u dijabetesnom nervu.

Ovi efekti, zabeleženi u eksperimentalnim uslovima ukazuju da se funkcija perifernih nerava može poboljšati tioktinskom kiselinom. Ovo se odnosi na senzorne poremećaje u dijabetesnoj polineuropatiji, koji se mogu manifestovati kao disestezija i parestezija u vidu osećaja pečenja, bola, utrnulosti i bockanja.

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

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Tioktinska kiselina se brzo resorbuje nakon oralne primene. Zbog izraženog efekta prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost (u poređenju sa i.v. primenom) oralno primenjene tioktinske kiseline iznosi 20%. Usled brze distribucije u tkivu, poluvreme eliminacije tioktinske kiseline iz plazme iznosi približno 25 minuta. U poređenju sa oralnim rastvorima, relativna bioraspoloživost tioktinske kiseline nakon oralne primene čvrstih farmaceutskih oblika iznosi više od 60%. Maksimalna koncentracija u plazmi od približno 4 mikrograma/mL zabeležena je 30 minuta nakon oralne primene 600 mg tioktinske kiseline. U eksperimentima na životinjama (pacovi, psi) radioaktivnim obeležavanjem utvrđeno je da se tioktinska kiselina pretežno (80-90 %) ekskretuje putem bubrega, tj. u obliku metabolita. Takođe i kod ljudi, vrlo male količine intaktne supstance se izlučuju urinom. Biotransformacija se pretežno odvija putem oksidativnog skraćivanja bočnih lanaca ( $\beta$ -oksidacije) i/ili S-metilacije odgovarajućih tiola.

*In vitro* je pokazano da tioktinska kiselina reaguje sa metal – jon kompleksima (npr. sa cisplatinom). Tioktinska kiselina gradi teško rastvorljiva kompleksa jedinjenja 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 upotrebe, uočeno je da su jetra i bubrezi ciljni organi.

### b) Mutagenost i karcinogeni potencijal

Ispitivanja mutagenog potencijala nisu pokazala postojanje genetskih ili hromozomskih mutacija.



Studije o karcinogenosti na pacovima pri oralnoj administraciji nisu ukazale na postojanje tumorogenog potencijala tioktinske kiseline. Studijom o tumor-produkujućem efektu tioktinske kiseline, u sprezi sa karcinogenim N-nitrozo-dimetilaminom (NDEA) dobijeni su negativni rezultati.

*c) Reproductivna toksičnost*

Tioktinska kiselina ne utiče na fertilitet ili rani embrionalni razvoj pacova do maksimalne oralne test doze od 68,1 mg/kg.

Nakon intravenske injekcije kod kunića, sve do doznog opsega maternalne toksičnosti nije ustanovljeno da tioktinska kiselina izaziva pojavu deformiteta.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Jezgro tablete:

hipromeloza;  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
celuloza, mikrokristalna;  
laktoza, monohidrat;  
karboksimetilceluloza-natrijum;  
talk;  
dimetikon;  
magnezijum-stearat.

Film tablete:

makrogol 6000;  
hipromeloza;  
talk;  
natrijum-laurilsulfat.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

Lek ne treba koristiti nakon isteka roka upotrebe.

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

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Thiogamma 600 oral, 3 x 10 film tableta:*

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Al blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

*Thiogamma 600 oral, 6 x 10 film tableta:*

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Al blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG (NOVI BEOGRAD), Bulevar Zorana  
Dindića 65/III, Beograd-Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

*Thiogamma 600 oral, 3 x 10 film tableta*: 515-01-02442-16-001

*Thiogamma 600 oral, 6 x 10 film tableta*: 515-01-02443-16-001

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

Datum prve dozvole: 02.10.2006.

Datum poslednje obnove dozvole:

*Thiogamma 600 oral, 3 x 10 film tableta*: 09.01.2017.

*Thiogamma 600 oral, 6 x 10 film tableta*: 09.01.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar 2017.