

Кратка характеристика на продукта

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-3983</u> / <u>19.01.09</u>
Одобрено: <u>26 / 11.11.08</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Thiogamma® 600 Injekt 600 mg/20 ml concentrate for solution for infusion

Тиогамма® 600 Инжект 600 mg/20 ml концентрат за инфузионен разтвор

Активно вещество в 20 ml концентрат за инфузионен разтвор: 1167,70 mg меглуминова сол на тиоктовата киселина (алфа-липоевата киселина), еквивалентна на 600 mg тиоктова киселина.

INN: Тиоктова киселина (*Thioctic acid*)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула с 20 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа: 1167,70 mg меглуминова сол на тиоктовата киселина, съответстваща на 600 mg тиоктова (алфа-липоева) киселина.

Активно вещество: тиоктова киселина 600 mg/20 ml.

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Concentrate for solution for infusion
Концентрат за инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сетивни нарушения при диабетна полиневропатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка с единични и дневни дози

При силни сетивни нарушения свързани с диабетна полиневропатия при възрастни, се препоръчва една ампула от 20 ml концентрат за приготвяне на инфузионен разтвор (еквивалентен на 600 mg тиоктова киселина) дневно, приложена интравенозно след разреждане.

Начин и продължителност на приложението

Интравенозно (след разреждане).

След като съдържанието на **Тиогамма 600 Инжект** се смеси с 50 – 250 ml 0,9 % физиологичен разтвор (0,9 %-ен разтвор на натриев хлорид), интравенозната доза трябва да се приложи за поне 30 минути, като кратка инфузия. Минималното време на инфузия от 30 минути трябва да бъде осигурено задължително.

Поради светлочувствителността на активната субстанция, разтворът за кратката инфузия трябва да се подготви непосредствено преди приложението. Инфузионните разтвори трябва



да се пазят от светлина посредством алуминиево фолио или светлозащитното пликче, приложено в картонената опаковка на продукта. Така защитен, приготвеният разтвор може да бъде съхраняван до 6 часа.

Продължителност на употреба

Тиогамма 600 Инжект се прилага интравенозно като разреден разтвор в началото на терапията, за период от 2 до 4 седмици.

Поддържащата терапията се провежда с перорален прием на 600 mg тиоктова (алфа-липоева) киселина дневно. Тъй като диабетната полиневропатия е хронично заболяване, може да е необходима дългосрочна терапия.

Важно изискване за терапията на диабетната полиневропатия е оптималният контрол над диабета.

Тиогамма 600 Инжект е противопоказан при деца (виж раздел 4.3).

4.3 Противопоказания

Тиогамма 600 Инжект е абсолютно противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към тиоктова (алфа-липоева) киселина или към някои от помощните вещества.

Указание:

При деца и юноши не трябва да се провежда лечение с **Тиогамма 600 Инжект**, поради липса на клиничен опит при тази възрастова група.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Във връзка с парентералното прилагане на **Тиогамма 600 Инжект** (виж раздел 4.8) са докладвани реакции на свръхчувствителност, включително анафилактичен шок. Затова пациентите трябва да бъдат наблюдавани. В случай на поява на ранни симптоми (като сърбеж, гадене, неразположение и др.) терапията трябва да бъде спряна незабавно и ако е необходимо да се предприемат други терапевтични мерки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на **Тиогамма 600 Инжект** води до намаляване ефекта на цисплатината.

Хипогликемичното действие на инсулина, респ. оралните антидиабетни средства може да се засили. Затова, особено в началния етап на лечение с тиоктова киселина, трябва през малки времеви интервали системно да се контролира нивото на кръвната захар. В отделни случаи може да се наложи намаляване на инсулиновите дози, респ. дозите на оралното антидиабетно средство, с цел предотвратяване на хипогликемични явления.

Указание:

Редовната употреба на алкохол представлява значителен рисков фактор за развитието и прогресията на невропатната клинична картина и следователно може да компроментира успеха на терапията с **Тиогамма 600 Инжект**.

Пациентите с диабетна полиневропатия са съветвани принципно да избягват употребата на алкохол. Това се отнася и за периодите, в които не се прилага терапия.

4.6 Бременност и кърмене

Според принципите на фармакотерапията, през периодите на бременност и кърмене лекарствените продукти се употребяват едва след внимателна оценка на рисковете и ползите от лечението.



Следователно, бременни и кърмачки трябва да се подложат на терапия с тиоктова киселина, само ако лекарят прецени, че е строго необходимо. Тези ограничения се препоръчват независимо от факта, че репродуктивните токсикологични изследвания не са показали данни свързани с ефекти върху плодовитостта и ранните стадии на ембрионално развитие и не са установени въздействия, които представляват риск за зародиша.

Не е известно тиоктовата киселина да преминава в майчиното мляко. Употребата по време на кърмене по принцип трябва да бъде избегната.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тиогамма 600 Инжект не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При оценяването на нежеланите лекарствени реакции са използвани следните данни за честотата на тяхното проявление:

Много чести:	($\geq 1/10$)
Чести:	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести:	($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
Редки:	($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
Много редки:	($< 1/10,000$), включително единични случаи.

Ефекти на мястото на приложение

Много редки - реакции на мястото на инжектирането.

Реакции на свръхчувствителност

Могат да настъпят алергични реакции, изразяващи се в: уртикария, сърбеж, екзема и кожен обрив; реакцията може да засегне цялото тяло, дори може да се достигне до шоково състояние.

Нарушения на нервната система

Много редки: промени или нарушения във вкусовите усещания.

Припадъци и двойно виждане са регистрирани много рядко след интравенозно прилагане на тиоктова киселина.

Нарушения на кръвта и кръвоносните съдове

Много рядко след интравенозно прилагане на тиоктова киселина са наблюдавани пурпура и тромбопатии.

Общи нарушения:

Чести:

След бързо интравенозно инжектиране може да се появи чувство за напрежение в главата и затруднено дишане, които отзвучават спонтанно.

Много редки:

Благодарение на подобреното усвояване на глюкозата, в единични случаи може да се понижи нивото на кръвната захар. Описани са хипогликемични симптоми като: замайване, изпотяване, главоболие и зрителни нарушения.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, при пациентите могат да се проявят гадене, повръщане и главоболие.



След случаен или умишлен (самоубийствен) прием на тиоктова киселина в перорална доза между 10 и 40 g, в комбинация с алкохол, са наблюдавани тежки интоксикации, някои от които и с летален изход. Клинико-токсикологичния профил може да се манифестира първоначално с психомоторно безпокойство или замъгляване на съзнанието, което е и типично, в съчетание с генерализирани припадъци и поява на лактатна ацидоза. Като последици от прием на високи дози тиоктова киселина са описани и хипогликемии, шок, рабдомиолиза, хемолиза и дисеминирана интерваскуларна коагулация (ДИК), супресия на костния мозък и мултиорганна недостатъчност.

Терапевтични мерки в случай на интоксикация:

В случай, дори само на съмнение за интоксикация с тиоктова киселина (например > 10 таблетки от 600 mg при възрастни и > 50 mg/kg телесно тегло при деца) пациентът трябва да бъде приет в клиника незабавно и да бъде започнато общо лечение на отравянето (например: предизвикване на повръщане, стомашни промивки, активен въглен и др.). Лечението на генерализираните припадъци, лактатната ацидоза и другите животозастрашаващи последици от интоксикацията трябва да бъде изпълнено съгласно принципите на съвременната спешна помощ и в зависимост от симптоматиката. Ползата от провеждане на хемодиализа, хемоперфузия и филтрационни техники за елиминиране на тиоктовата киселина не е категорично потвърдена (демонстрирана).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствен продукт за лечение на невропатии.

АТС код: N 07 XB 01

Тиоктовата киселина е витаминopodobна субстанция с коензимна функция при окислителното декарбоксилиране на алфа-кетоновите киселини. При високо развитите организми се произвежда ендогенно.

В резултат на хипергликемията, предизвикана от захарния диабет, върху матрикса на белтъците на кръвоносните съдове се натрупва глюкоза и се формират така наречените "крайни продукти на гликирането". Този процес води до редукция на ендоневралния кръвен приток и ендоневрална хипоксия/исхемия. Това е свързано с увеличено производство на свободни кислородни радикали, които увреждат периферния нерв. Също така е на лице изчерпване на антиоксидантите (напр. глутатиона).

В проучвания с плъхове е установено, че тиоктовата киселина въздейства върху биохимичните процеси, отключени от стрептозотоцин-индуциран диабет чрез: намаляване образуването на *крайните продукти на гликиране*, подобряване на ендотелния кръвоток, увеличаване физиологичните нива на антиоксиданта глутатион, и антиоксидантно действие върху свободните кислородни радикали в засегнатия от диабета нерв.

Тези ефекти, наблюдавани при експериментално предизвикани състояния сочат, че функционалността на нерва може да се подобри при лечение с тиоктова киселина. Това се отнася до сетивните нарушения при диабетна полиневропатия, които се манифестират с дизестезия и парестезия, като чувство за парене, болка, изтръпване и мравучкане.

Като допълнение към предишни клинични открития, свързани със симптоматичното лечение на диабетната полиневропатия с тиоктова киселина, в едно мултицентрово плацебо-контролирано проучване през 1995 тиоктовата киселина е доказала, че има благоприятни ефекти върху изследваните симптоми: парене, парестезии, изтръпване и болка.

5.2 Фармакокинетични свойства

Тиоктовата киселина има ефект на първо преминаване през черния дроб (first-pass effect). Съществуват значителни индивидуални вариации в системната наличност на тиоктовата киселина. Биотрансформацията се извършва чрез окисление на страничната верига и конюгация. Елиминира се основно чрез бъбреците.



Плазменият полуживот на тиоктовата киселина у човека е приблизително 25 минути, а тоталният плазмен клирънс е 10-15 ml/min/kg. В края на една 30-минутна инфузия на 600 mg тиоктова киселина плазмените нива са приблизително 20 µg/ml. Чрез използването на радиоактивни маркери в експерименти с животни (плъхове и кучета) е показано, че пътят на екскреция е предимно чрез бъбреците (80-90 %), под формата на метаболити. При хора, малко количество се екскретира непроменено чрез урината. Биотрансформацията се извършва предимно чрез скъсяване на страничната окислителна верига (β-окисление) и/или S-метиране на кореспондиращите тиоли.

Тиоктовата киселина *in vitro* реагира с метални йонни комплексни съединения (например цисплатина). Тя образува трудно разтворими комплексни съединения със захарни молекули.

5.3 Предклинични данни за безопасност

A) Остра и хронична токсичност

Токсичният профил се характеризира със симптоми, които повлияват вегетативната и централната нервна система. След повторно приложение, другите таргетни органи на токсичните дози са черния дроб и бъбреците.

B) Мутагенен и карциногенен потенциал

Изследвания върху мутагенния потенциал не са показали индикации за генни или хромозомни мутации. Проучването за карциногенност не е демонстрирало индикации за тумор-продуциращ потенциал след орален прием на тиоктова киселина от плъхове. Проучване за тумор-потенциращ ефект при тиоктова киселина с карциногенната субстанция N-nitroso-dimethyl amine (NDEA) е дало отрицателни резултати.

B) Репродуктивна токсичност

Тиоктовата киселина, до максимална изследвана перорална доза от 68,1 mg/kg, няма какъвто и да е ефект върху фертилитета или върху ранното развитие на ембриона при плъхове. При зайци, след венозно инжектиране до дози в рамките на токсичните за майката, не са наблюдавани деформиращи ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Меглумин, макрогол 300 и вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Тиоктовата киселина реагира *in vitro* с метални йонни съединения (например цисплатина). Тя формира трудно разтворими съединения с молекули на захари (например разтвор на левулоза).

Тиогамма 600 Инжект е несъвместима с глюкозен разтвор, Рингеров разтвор и разтвори, които реагират с SH-групи (сулфхидрилни групи) или дисулфидни мостове.

При инфузионно приложение на Тиогамма 600 Инжект като разтворител може да се използва само физиологичен разтвор!

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е отпечатан върху етикета на ампулата и вторичната картонена опаковка. Датата на изтичане на срока се отнася за последния ден от указания месец. Лекарственият продукт не трябва да се използва след тази дата.

Лекарственият продукт, съхраняван в неразпечатана опаковка, има годност 5 години. Готовият за употреба инфузионен разтвор може да се съхранява до 6 часа, ако е защитен от светлина.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място недостъпно за деца!

Да се съхранява при температура под 25° С, на място защитено от светлина. Съхранявайте ампулите в картонената опаковка, за да предпазите разтвора от светлина.

Поради светлочувствителността на тиоктовата киселина, ампулите трябва да се изваждат от опаковката само непосредствено преди употреба! След това разтворът веднага трябва да се защити от светлина (обвиване с алуминиево фолио или с приложеното в кутията светозащитно пликче)!

6.5 Данни за опаковката

Оригинални опаковки:

5 ампули с 20 ml концентрат за инфузионен разтвор и 1 светозащитно пликче;

10 ампули с 20 ml концентрат за инфузионен разтвор и 1 светозащитно пликче;

20 ампули с 20 ml концентрат за инфузионен разтвор и 1 светозащитно пликче.

6.6 Специални предпазни мерки

Няма специални указания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Strasse 7

71034 Böblingen

Германия

Тел.: +49 (0)7031-6204 0

Факс: +49 (0)7031-6204 31

e-mail: info@woerwagpharma.de

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020638

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

26.07.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2008

