

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thioctacid HR, 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab toimeainena 600 mg alfa-lipoehapet (tiokthapet).
INN. *Acidum thiocticum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Perifeerse (sensomotoorse) diabeetilise polüneuropaatia sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Üldjuhul on üksikannuseks 1 tablett Thioctacid HR'i (vastab 600,0 mg lipoehappele) 1 kord ööpäevas pool tundi enne hommikusööki. Raske perifeerse diabeetilise polüneuropaatia korral on soovitatav ravi alustada parenteraalselt.

Tablett neelata tervelt, katki närimata koos piisava koguse veega. Toit vähendab alfa-lipoehappe imendumist, mistõttu tabletti on soovitatav võtta pool tundi enne hommikusööki, seda eriti aeglaselt tühjeneva maoga patsientidel.

Ravi kestus

Diabeetiline polüneuropaatia on krooniline haigus, mistõttu ravi võib kesta pikka aega. Diabeetilise polüneuropaatia ravi aluseks on diabeedi optimaalne kontroll.

Thioctacid HR on vastunäidustatud lastel (vt lõik 4.3).

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus alfa-lipoehappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Thioctacid HR'i ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna kliiniline kogemus sellel vanusegrupil on piiratud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pärast Thioctacid HR'i manustamist võib uriini lõhn olla teistsugune, kuid see pole kliiniliselt oluline.

Tiokthappe ravi ajal on teatatud insuliini autoimmuunsündroomi (IAS) juhtudest. Patsientidel, kellel on inimese leukotsüüdi antigeeni genotüübi alleel HLA-DRB1*04:06 või HLA-DRB1*04:03, võib ravi ajal tiokthappesega tekkida suurema tõenäosusega IAS. HLA-DRB1*04:03 alleeli (IASile vastuvõtlikkuse tõenäosuse suhtarv: 1.6) leidub eelkõige europiididel ning seda esineb rohkem Lõuna-

Euroopas kui Põhja-Euroopas. HLA-DRB1*04:06 alleeli (IASile vastuvõtlikkuse tõenäosuse suhtarv: 56.6) leidub eelkõige Jaapani ja Korea patsientidel.

IASi võimalust tuleb arvesse võtta tiokthapet saavatel patsientidel spontaanse hüpoglükeemia diferentsiaaldiagnostikas (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsisplatiini ja Thioctacid HR'i koosmanustamisel nõrgeneb tsisplatiini toime.

Alfa-lipoehappel on omadus moodustada metalliioonidega kelaate. Seepärast on soovitatav ravimi võtmise ajal vältida suure raua-, magneesiumi-, kaltsiumisisaldusega toiduaineid (nt piimatooted). Kui ravimit võetakse 30 minutit enne hommikusööki, siis suure raua- ja magneesiumisisaldusega toiduaineid on soovitatav tarbida mitte enne lõuna- või õhtusööki.

Thioctacid HR tablettide manustamisel võib suureneda insuliini ja suukaudsete antidiabeetiliste ravimite hüpoglükeemiline toime, mistõttu on soovitatav regulaarne veresuhkru taseme jälgimine, eriti Thioctacid HR ravi alguses. Üksikjuhtudel võib osutada vajalikuks insuliini ja suukaudsete antidiabeetikumide annuse vähendamise.

Ettevaatust:

Regulaarne alkoholi tarbimine soodustab neuropaatia sümptomite teket või haiguse progresseerumist ning võib nõrgendada Thioctacid HR'i toimet. Diabeetilise polüneuropaatiaga patsientidel on soovitatav hoiduda alkoholi tarbimisest, seda ka ravi vaheaegadel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Raseduse ja rinnaga toitmise ajal tohib alfa-lipoehapet kasutada ainult pärast ravist loodetava kasu ja võimaliku ohu suhte hoolikat kaalumist, kuigi reproduktiooni toksikoloogilistes uuringutes ei mõjutanud Thioctacid raseduse varajases staadiumis reproduktiivsust ega loote arengut.

Embrüotoksilist toimet ei leitud.

Seni puuduvad uuringud alfa-lipoehappe eritumise kohta rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pearingluse/peapöörituse teke võib mõjutada reaktsioonivõimet sellisel määral, et see võib mõjutada autojuhtimise, masinate käsitlemise ja/või ohtlikus keskkonnas töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete hindamisel lähtutakse järgmistest esinemissagedustest:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$)

Väga harv ($\leq 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: allergilised reaktsioonid.

Teadmata: insuliini autoimmuunsündroom (vt lõik 4.4).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: hüpoglükeemia.

Närvisüsteemi häired

Sage: vertiigo.

Väga harv: maitsetundlikkuse häired, peavalu ja liighigistamine.

Silma kahjustused

Väga harv: nägemise hägustumine.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus.

Väga harv: oksendamine, maovalu, kõhuvalu ja kõhulahtisus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: nõgestõbi, nahalööve ja sügelus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel võivad ilmneda iiveldus, oksendamine ja peavalu.

10...40 g alfa-lipoehappe suukaudsel manustamisel (kogemata või enesetapukatsel) koos alkoholiga täheldati raskeid mürgistussümptomeid, mis mõnikord osutusid fataalseks. Kliinilise mürgistuse sümptomid olid alguses psühhomotoorne rahutus või teadvuse hägustumine. Edasi tekkisid ulatuslikud krambid ja laktatsidoos. Viimases järjekorras tekkisid hüpotükeemia, šokk, rabdomüolüüs, hemolüüs, dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIC), luuüdi kahjustus ja hulgiorganpuudulikkus.

Ravi

Thioctacid HR'i üleannustamise (täiskasvanutel rohkem kui 10 tabletti, lastel rohkem kui 50 mg/kg kohta) vähimagi kahtluse korral on vajalik patsient kiiresti hospitaliseerida ja anda esmaabi (kutsuda esile oksendamine, tühjendada magu, anda aktiivsütt jne). Ulatuslike krampide, laktatsidoosi ja teiste mürgistusest tingitud eluohtlike sümptomite ravi on sümptomaatiline. Hemodialüüsi, hemoperfusiooni või filtratsiooni efektiivsus alfa-lipoehappe elimineerimisel organismist on kindlaks määramata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Erinevad seedetrakti ja ainevahetust mõjutavad ained
ATC-kood. A16AX01

Alfa-lipoehape on vitamiinile sarnane endogeenne aine, mis täidab alfa-ketohapete oksüdatiivsel dekarboksüleerimisel koensüümi funktsiooni.

Diabeediga kaasneva hüperglükeemia puhul kumuleerub glükoos veresoonte maatriksproteiinidele ja moodustuvad kaugelearenenud glükosüleerumise lõpp-produktid. Tagajärjeks on verevoolu hulga vähenemine ning seeläbi verevarustuse häire närvide piirkonnas, mille tulemusena suureneb vabade radikaalide tootmine, mis kahjustavad perifeerseid närve. Uuringutes tõestati ka antioksidandi glutatiooni hulga vähenemine perifeersetes närvides.

Uuringud rottidega näitasid, et alfa-lipoehape võtab osa nendest biokeemilistest protsessidest, mis on esile kutsutud streptozototsiinist põhjustatud diabeedist. Alfa-lipoehape soodustas verevarustust närvide piirkonnas, suurendas glutatiooni füsioloogilist taset ja toimis antioksidandina, vähendades vabade hapnikuradikaalide hulka kahjustatud närvirakus.

Kirjeldataud toimed viitavad alfa-lipoehappe efektiivsusele perifeersete närvide funktsiooni parandamisel kahjustunud piirkonnas.

Alfa-lipoehape vähendab diabeedist tingitud polüneuropaatia tundehäirete düsesteesia ja paresteesia sümptomeid nagu põletustunnet, valu, tuimust ja "sipelgate jooksmise" tunnet kahjustusest haaratud

piirkonnas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist imendub alfa-lipoehape kiiresti. Võrreldes veenisisesega manustamisega on suukaudselt manustatud alfa-lipoehappe absoluutne biosaadavus märkimisväärse esmase passaaži tõttu ligikaudu 20%. Alfa-lipoehappe kiire jaotumise tõttu kudede vahel on tema plasma poolväärtusaeg lühike, ligikaudu 25 minutit. Võrreldes suukaudsete lahustega on alfa-lipoehappe tahkete ravimvormide suukaudsel manustamisel suhteline biosaadavus üle 60%. Pärast alfa-lipoehappe 600 mg suukaudset manustamist mõõdeti 0,5 tunni pärast maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks ligikaudu 4 µg/ml. Loomkatsetel (rotid, koerad) kasutati radioaktiivseid markereid, et määrata peamiselt neerude kaudu erituva toimeaine hulka. Alfa-lipoehapet leiti loomade uriinis 80...90% ulatuses, peamiselt metaboliitidena. Ka inimese uriinist leiti väga vähesel hulgal toimeainet muutumatul kujul. Biotransformatsioon toimub peamiselt alfa-lipoehappe kõrvalahela oksüdatiivse lühenemise kaudu (beeta-oksüdatsioon) ja/või vastavate tiolrühmade S-metüülimisel.

In vitro reageerib alfa-lipoehape metalliioonide komplekssooladega (nt tsisplatiin). Alfa-lipoehape moodustab väga raskesti lahustuva kompleksi suhkru molekulidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge ja krooniline mürgistus

Alfa-lipoehappe mürgistust iseloomustati vegetatiivset ja kesknärvisüsteemi mõjutavate sümptomite järgi (vt ka 4.9 *Üleannustamine*). Pärast korduvat manustamist leiti, et maks ja neerud on peamised märklaudorganid.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Alfa-lipoehappel ei leitud mutageenseid omadusi.

Kartsinogeensus uurimiseks manustati rottidele suukaudselt alfa-lipoehapet. Kartsinogeenset toimet ei leitud. Alfa-lipoehappe kartsinogeenset toimet uuriti ka koos kartsinogeen N-nitrosodimetüülamiiniga (NDEA), kuid tulemused olid negatiivsed.

Mõju reproduktiivorganitele

Rottidele kuni 68,1 mg/kg annuse suukaudsel manustamisel ei leitud alfa-lipoehappel reproduktiivsust ega embrüonaalset arengut mõjutavat toimet.

Emastele küülikutele kuni mürgistust tekitavate annuste intravenoosel manustamisel ei põhjustanud alfa-lipoehape loote väärarenguid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Madala asendusega hüdroksüpropüütselluloos (5,0...16,0% hüdroksüpropoksügrupid), magneesiumstearaat, hüdroksüpropüütselluloos, hüpromelloos, makrogool 6000, talk, titaandioksiid (E171), kinoliinkollase alumiiniumisool (E104), indiigokarmiini alumiiniumisool (E132).

6.2 Sobimatus

In vitro reageerib alfa-lipoehape metalliioonide komplekssooladega (nt tsisplatiin). Alfa-lipoehape moodustab väga raskesti lahustuva kompleksi suhkru molekulidega (nt levuloosi lahus).

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Sisepakend.

Merevaikkollasest klaasist (III hüdrolüütiline klass) polüetüleenkorgiga purk.

Välispakend.

Karp koos pakendi infolehega.

Pakendi suurused.

Pakendis on 30, 60 või 100 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MEDA Pharma GmbH & Co KG
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

413003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.04.2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev : 29.04.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2018