

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thiogamma, 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg alfa-lipoehapet (ehk tiokthapet).

INN. *Acidum thiocticum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollane piklik õhukese polümeerikattega tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Perifeerse (sensomotoorse) diabeetilise polüneuropaatia sümptomaatiline ravi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Üldjuhul diabeetilise polüneuropaatiaga seotud sensomotoorsete häirete korral on soovitatav ööpäevane annus täiskasvanutele Thiogamma üks tablett (vastab 600 mg alfa-lipoehappele) ligikaudu 30 minutit enne esimest söögikorda ühekordse annusena ööpäevas.

Raskete perifeersete sensomotoorsete häiretega diabeetilistel patsientidel võib ravi alustada alfa-lipoehappega parenteraalselt.

Tablett tuleb alla neelata tervelt, katki närimata koos piisava koguse vedelikuga ning tühja kõhuga. Samaaegne söömine võib takistada alfa-lipoehappe imendumist. Seetõttu on soovitatav tabletti võtta, eriti patsientidel, kelle mao tühjenemise aeg on pikk, pool tundi enne hommikusööki.

Diabeetiline polüneuropaatia on krooniline haigus, mis võib vajada pikaajalist ravi.

Diabeetilise polüneuropaatia ravi aluseks on diabeedi optimaalne kontrollimine.

#### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Lastel ja noorukitel ei tohi Thiogamma't kasutada, kuna puudub kliiniline kogemus kasutamiseks sellel vanusegrupil.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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 tiokthappega 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 (IASi 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).

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusena, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi Thiogamma't võtta.

Üks tablett sisaldab laktoosi vähem kui 0,0041 LÜ.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Samaaegse ravi korral Thiogamma'ga nõrgeneb tsisplatiini toime.

Alfa-lipoehape on metalle kelaativ aine ja seetõttu ei tohi seda samaaegselt manustada metalle sisaldavate ravimitega (nt rauapreparaadid, magneesiumipreparaadid, piimatooted (kaltsiumisisalduse tõttu)). Kui Thiogamma ööpäevane annus võetakse sisse 30 minutit enne hommikusööki, siis raua- ja magneesiumipreparaadid tuleks sisse võtta enne lõuna- või õhtusööki.

Insuliini ja suukaudsete antidiabeetiliste ravimite hüpoglükeemiline toime võib tugevneda. Seetõttu on näidustatud hoolikas veresuhkru taseme jälgimine, eelkõige alfa-lipoehappe-ravi alguses.

Hüpoglükeemia sümptomite ärahoidmiseks võib üksikjuhtudel osutada vajalikuks vähendada insuliini või suukaudselt manustatavate suhkurtõvevastaste ravimite annuseid.

##### Märkus:

Regulaarne alkoholi tarvitamine on oluliseks neuropaatiliste häirete tekkimise ja arenemise riskiteguriks ja võib Thiogamma'ga teostatava ravi efektiivsust nõrgendada. Seetõttu soovitatakse diabeetilise polineuropaatiaga patsientidel alkoholi tarvitamist vältida. See kehtib ka perioodide puhul, millal ravimit ei kasutata.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Alfa-lipoehapet tohib raseduse ja imetamise ajal kasutada ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist.

Rasedatele naistele ja imetavatele emadele tohib alfa-lipoehapet manustada ainult juhul, kui see on arsti arvates otseselt näidustatud, hoolimata sellest, et reproduktiivtoksilisuse uuringutes ei ole leitud toimeid viljakusele ega embrüo varajasele arengule ning ravimil ei ole kindlaks tehtud omadusi, mis võiksid kujutada ohtu lootele.

Ei ole teada, kas alfa-lipoehape eritub rinnapiima.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Thiogamma ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimeid hinnatakse nende esinemissageduse alusel järgnevalt:

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Väga harv ( $< 1/10\ 000$ , sh üksikjuhud)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: insuliini autoimmuunsündroom (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired

Väga harv: Maitsetundlikkuse muutused.

Seedetrakti häired

Väga harv: Iiveldus, oksendamine, mao ja soolestiku valu, kõhulahtisus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: Allergilised reaktsioonid nagu nahalööve, nõgestõbi (urtikaaria) ja sügelus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga harv: Kiirenenud glükoosi ainevahetuse tõttu võib veresuhkru tase langeda. Sellistel juhtudel on kirjeldatud hüpotglükeemiaga sarnaseid sümptomeid nagu peapööritus, higistamine, peavalu ja nägemishäired.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamisel võib tekkida iiveldus, oksendamine ja peavalu.

10...40 g alfa-lipoehappe juhuslikul või suitsiidisel suukaudsel manustamisel koos alkoholiga täheldati raskeid mürgistussümptomeid, mis mõnikord osutusid fataalseks. Kliinilise mürgistuse sümptomid võivad alguses avalduda psühhomotoorse rahutuse või teadvuse hägustumisena ja tavaliselt tekivad seejärel ulatuslikud krampid ja laktatsidoos. Lisaks on alfa-lipoehappe suurte annuste manustamisel täheldatud hüpotglükeemiat, šokki, rabdomüolüüsi, hemolüüsi, dissemineeritud intravaskulaarset koagulatsiooni (DIC), luuüdi depressiooni ja hulgiorganite puudulikkust.

#### Ravi üleannustamise korral

Thiogamma üleannustamise vähimagi kahtluse korral tuleb patsient otsekohe hospitaliseerida ja anda üldist mürgistuse korral rakendatavat esmaabi (nt kutsuda esile oksendamine, teostada maoloputus, anda aktiivsütt jne). Ulatuslike krampide, laktatsidoosi ja teiste mürgistusest tingitud eluohtlike sümptomite ravi on sümptomaatiline ning see peab vastama kaasaegsetele esmaabivõtete põhimõtetele. Hemodialüüsi, hemoperfusiooni või filtratsioonitehnikate efektiivsus alfa-lipoehappe forsseeritud elimineerimisel organismist on kindlaks määramata.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained.

ATC-kood: A16AX01

Alfa-lipoehape on endogeenne vitamiinitaoline aine, mis osaleb koensüümina alfa-ketohapete oksüdatiivsel dekarboksülatsioonil.

Diabeediga kaasneva hüperglükeemia puhul kumuleerub glükoos veresoonte matriksproteiinidele ja moodustuvad nn kaugelearenenud glükosüleerumise lõpp-produktid. Tagajärjeks on endoneuraalse verevoolutuse vähenemine ning endoneuraalne hüpoksia/isheemia, mis on seotud vabade hapnikuradikaalide suurenenud tootmisega, mis kahjustavad perifeerseid närve. Perifeersetes närvides on täheldatud antioksidantide nagu glutatiooni vähenemist.

Uuringud rottidega näitasid, et alfa-lipoehape võtab osa nendest biokeemilistest protsessidest, mis on esile kutsutud streptozotsiinist põhjustatud diabeedist, vähendades kaugelearenenud glükosüleerumise lõpp-produktide moodustumist, soodustades endoneuraalset verevarustust, suurendades glutatiooni

(antioksidant) füsioloogilist taset ja toimides diabeetilistes närvides vabade hapnikuradikaalide suhtes antioksidandina.

Need eksperimentides täheldatud toimed viitavad alfa-lipoehappe efektiivsusele perifeersete närvide funktsiooni parandamisel. See kehtib diabeedist tingitud polüneuropaatia tundehäirete korral, mis võivad olla väljendunud düsesteesia ja paresteesia sümptomitena, nagu põletustunde, valu, tuimuse ja "sipelgate jooksmise" tundena kahjustunud piirkonnas.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfa-lipoehape imendub inimestel pärast suukaudset manustamist kiiresti. Esmase maksapassaaži tõttu on alfa-lipoehappe absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel (võrreldes veenisese manustamisega) ligikaudu 20%. Kiire kudedesse jaotumise tõttu on alfa-lipoehappe poolväärtusaeg inimese plasmas ligikaudu 25 minutit. Alfa-lipoehappe suhteline biosaadavus manustamisel tahke ravimvormina suu kaudu on rohkem kui 60%, võrreldes suukaudsete lahustega. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ligikaudu 4 mikrogrammi/ml on mõõdetavad ligikaudu 0,5 tundi pärast 600 mg alfa-lipoehappe suukaudset manustamist. Loomkatsetes (rotid, koerad), kus kasutati radioaktiivseid markereid, ilmnes, et toimeaine eritub peamiselt (80...90% ulatuses) neerude kaudu metaboliitidena. Ka inimese uriinist leiti vaid vähesel hulgal alfa-lipoehapet muutumatul kujul. Biotransformatsioon toimub peamiselt külghela oksüdatiivse lühenemise kaudu (omega-oksüdatsioon) ja/või vastavate tioolide S-metüülimisel.

*In vitro* reageerib alfa-lipoehape metalliioonide kompleksidega (nt tsisplatiiniga). Alfa-lipoehape moodustab rasketilahustuvaid komplekse suhkrumolekulidega.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

### Toksikoloogilised omadused:

#### a) Äge ja krooniline toksilisus

Ravimi toksilisust iseloomustatakse vegetatiivset ja kesknärvisüsteemi mõjutavate sümptomite järgi. Pärast korduvat manustamist on toksiliste annuste märklaudorganiteks peamiselt maks ja neerud.

#### b) Mutageenne ja kartsinogeenne potentsiaal

Mutageensusuuringutes ei leitud tõendeid geeni- ega kromosoommutatsioonide kohta.

Kartsinogeensuse 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.

#### c) Reproduktioonitoksilisus

Rottidele kuni 68,1 mg/kg annuse suukaudsel manustamisel ei leitud alfa-lipoehappel reproduktiivsust ega varajast embrüonaalset arengut mõjutavat toimet. Emastele küülikutele kuni mürgistust tekitavate annuste intravenoosel manustamisel ei põhjustanud alfa-lipoehape loote vääringuid.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloos (E464)

Naatriumkarmelloos

Dimetikoon

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E572)

Makrogool 6000

Talk (E553b)

Naatriumlaurüülsulfaat (E487)

Mikrokristalliline tselluloos (E460(ii))

Kolloidne veevaba ränidioksiid

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC-alumiinium-blisterpakendid karpides, mis sisaldavad 30 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

687110

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.05.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.04.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2020