

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thiogamma, 12 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 50 ml infusioonilahuse pudel sisaldab 1167,70 mg alfa-lipoehappe meglumiinsoola, mis vastab 600 mg-le alfa-lipoehappele (ehk tiokthappele). Üks ml infusioonilahust sisaldab 23,35 mg alfa-lipoehappe meglumiinsoola, mis vastab 12 mg-le alfa-lipoehappele.

INN. *Acidum thiocticum* (Ph.Eur.)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Perifeerse (sensomotoorse) diabeetilise polüneuropaatia sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud diabeetilise polüneuropaatiaga patsientidele, kellel on rasked perifeersed sensomotoorsed häired, on soovitatav manustada intravenoosselt 600 mg alfa-lipoehapet ööpäevas (vastab ühele 50 ml Thiogamma infusioonilahuse pudelile).

Infusioonilahust manustatakse veenisiseselt 2 kuni 4 nädala jooksul ravi algusfaasis. Intravenoosne manustamine tuleb läbi viia aeglaselt vähemalt 30 minuti jooksul lühiajalise infusioonina. Infusioon teostatakse otse pudelist kasutades standardseid infusiooniseadmeid ja kaasasolevat valguskaitsekotti. Kuna toimeaine on valgustundlik, tuleb infusioonilahuse pudel karbist välja võtta vahetult enne kasutamist. Tuleb tagada minimaalne infusiooniaeg vähemalt 30 minutit.

Ravi jätkatakse 300 mg kuni 600 mg alfa-lipoehappe suukaudsete ravimvormide manustamisega. Diabeetilise polüneuropaatia ravi aluseks on diabeedi optimaalne kontrollimine. Thiogamma on lastele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Märkus

Lastel ja noorukitel ei tohi Thiogamma't kasutada, kuna puudub kliiniline kogemus Thiogamma kasutamise kohta nendel patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seoses Thiogamma parenteraalse manustamisega on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, sh anafülaktilist šokki (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Ülitundlikkusreaktsiooni varajaste sümptomite (nt kihelus, iiveldus, üldine halb enesetunne jne) ilmnemisel tuleb ravi otsekohe lõpetada ja vajadusel rakendada teisi ravivõtteid.

Üksikjuhtudel võivad dekompanseeritud või ebapiisavalt kontrollitud diabeedi ja halva üldise seisundiga patsientidel välja kujuneda Thiogamma kasutamise seotud rasked anafülaktilised reaktsioonid.

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 tiokthappetega 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 hüpoplükeemia diferentsiaaldiagnostikas (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsisplatiini toime nõrgeneb Thiogamma samaaegsel manustamisel.

Thiogamma manustamisel võib suureneada insuliini ja suukaudsete antidiabeetiliste ravimite hüpoplükeemiline toime. Seetõttu on näidustatud hoolikas veresuhkrutaseme jälgimine, eelkõige alfa-lipoehappe-ravi alguses. Et ära hoida veresuhkrutaseme liigset langust, on üksikjuhtudel vaja vähendada insuliini või suukaudset manustatavate suhkurtõvevastaste ravimite annuseid.

Märkus

Regulaarne alkoholi tarvitamine on oluliseks neuropaatiliste diabeetiliste häirete tekkimise ja arenemise riskiteguriks ja see võib Thiogamma'ga teostatava ravi efektiivsust vähendada. Seetõttu soovitatakse diabeetilise polüneuropaatiaga patsientidel alkoholi mitte tarvitada. See kehtib ka perioodide puhul, kus 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 poolt otseselt soovitatud, 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 toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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).

Manustamiskoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioone on täheldatud ainult väga harva.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Esineda võivad nii allergilised nahareaktsioonid nagu urtikaaria, sügelus, ekseem ja lööve kui süsteemsed reaktsioonid, sh šokk.

Närvisüsteemi häired

Väga harv: Maitsetundlikkuse häired.

Väga harva on pärast alfa-lipoehappe intravenooset manustamist täheldatud krampe ja kahelinägemist.

Vere ja veresoonte häired

Väga harva on pärast alfa-lipoehappe intravenooset manustamist täheldatud purpurit ja trombopaatiat.

Üldised häired

Pärast kiiret intravenooset infusiooni võib tekkida koljusisese rõhu tõus ja raskeneda hingamine. Need sümptomid taanduvad iseenesest.

Glükoosi kiirenenud ainevahetuse tõttu võib langeda veresuhkrutase. Sellistel juhtudel kirjeldati hüpoglükeemiaga sarnaseid sümptomeid nagu peapööritus, higistamine, peavalu ja nägemishäired.

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 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 krambid ja laktatsidoos. Lisaks on alfa-lipoehappe suurte annuste manustamisel täheldatud hüpoglükeemiat, šokki, rabdomüolüüsi, hemolüüsi, dissemineeritud intravaskulaarset koagulatsiooni (DIC), luuüdi kahjustust ja hulgiorganite puudulikkust.

Ravi üleannustamise korral

Alfa-lipoehappe üleannustamise vähimagi kahtluse korral tuleb patsient otsekohe hospitaliseerida ja anda mürgistuse korral rakendatavat esmaabi. 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 grupp: 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 seetõttu tekib endoneuraalne hüpoksia/isheemia, mille tulemusena suureneb vabade hapnikuradikaalide tootmine, mida tõestab antioksidantide, nagu glutatiooni, hulga vähenemine perifeersetes närvides.

Uuringud rottidega näitasid, et alfa-lipoehape võtab osa nendest biokeemilistest protsessidest, mis on esile kutsutud streptozototsiinist põhjustatud diabeedist, vähendades kaugelearenenud glükosüleerumise lõpp-produktide moodustumist, soodustades endoneuraalset verevarustust, suurendades glutatiooni (antioksidant) füsioloogilist taset ja toimides antioksidandina, vähendades vabade hapnikuradikaalide hulka kahjustatud närvirakkudes.

Need eksperimendid täheldatud toimed viitavad alfa-lipoehappe efektiivsusele perifeersetes närvide funktsiooni parandamisel kahjustunud piirkonnas. Alfa-lipoehape vähendab diabeedist tingitud polüneuropaatia tundehäirete düsesteesia ja paresteesia sümptomeid, nagu põletustunne, valu, tuimuse ja "sipelgate jooksmise" tunne kahjustatud piirkonnas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfa-lipoehape allub esmasele maksapassaažile. Alfa-lipoehappe süsteemne saadavus on indiviiditi väga erinev. Alfa-lipoehape külgahelate oksüdatsiooni ja konjugeerimise teel transformeeritakse ja eritatakse peamiselt neerude kaudu.

Alfa-lipoehappe poolväärtusaeg inimese plasmas on ligikaudu 25 minutit, totaalne plasmakliirens on 10...15 ml/min/kg. 600 mg ravimi 30-minutilise infusiooni lõpus on alfa-lipoehappe kontsentratsioon plasmas ligikaudu 20 mikrogrammi/ml.

Loomkatsetes (rotid, koerad), kus kasutati radioaktiivseid markereid, näidati, et toimeaine eritub peamiselt (80...90% ulatuses) neerude kaudu ja eelkõige metaboliitidena. Ka inimese uriinist leiti väga vähesel hulgal alfa-lipoehapet muutumatu kujul. Biotransformatsioon toimub peamiselt alfa-lipoehappe külgahela oksüdatiivse lühenemise kaudu (beetaoksidatsioon) ja/või vastava tiooli S-metüülimisel.

In vitro reageerib alfa-lipoehape metallioonide komplekssooladega (nt tsiisplatiiniga). Alfa-lipoehape moodustab rasketilahustuvaid komplekse suhkrumolekulidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge ja krooniline toksilisus

Ravimi toksilisust iseloomustati vegetatiivset ja kesknärvisüsteemi mõjutavate sümptomite järgi. Pärast korduvat manustamist leiti, et märklaudorganiteks on peamiselt maks ja neerud.

Mutageenne ja kartsinogeenne potentsiaal

Mutageensuuringutes 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.

Reproduktsioonitoksilisus

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 väärarenguid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Meglumiin
Makrogool 300
Süstevesi

6.2 Sobimatus

In vitro reageerib alfa-lipohape metalliioonide komplekssooladega (nt tsisplatiiniga). Alfa-lipohape moodustab raskestilahustuvaid komplekse suhkrumolekulidega (nt levuloosilahusega). Thiogamma on sobimatu glükoosilahusega, Ringeri lahusega ja lahustega, mis võivad reageerida tioolrühmaga (SH) või disulfiidsidemetega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Kuna alfa-lipohape on väga tundlik valguse suhtes, peab infusioonilahust kaitsma kaasasoleva valguskaitsekattega!

Alfa-lipohappe valgustundlikkuse tõttu tohib infusioonilahuse pudeleid karbist eemaldada vahetult enne kasutamist! Valguskaitsekott tuleb seejärel otsekohe pudelile peale tõmmata!

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on:

1 infusioonilahuse pudel, mis sisaldab 50 ml infusioonilahust ja 1 valguskaitsekott (PUR).

10 infusioonilahuse pudelit, mis sisaldavad 50 ml infusioonilahust ja 10 valguskaitsekotti (PUR).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

715310

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

23.11.2010/11.11.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2015