

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Thiossen Turbo 600 mg/50 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon a 50 ml soluție injectabilă conține acid tioctic 600 mg sub formă de sare de meglumină a acidului tioctic 1167,70 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, de culoare gălbuie până la galben-verzuie, lipsită de particule vizibile.

pH-ul soluției injectabile: 7,7-8,5

Osmolaritatea soluției injectabile: 480 mOsmol/l-630 mOsmol/l

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Thiossen Turbo este indicat pentru tratamentul simptomelor periferice (senzitivo-motorii) din polineuropatia diabetică.

4.2 Doze și mod de administrare

La adulți, în cazul afectării senzoriale severe asociată cu polineuropatie diabetică severă, se recomandă administrarea zilnică, timp de 2-4 săptămâni, a unui flacon Thiossen Turbo (600 mg acid tioctic), în cazul în care medicul nu prescrie altă schemă terapeutică.

La începutul tratamentului, acidul tioctic se administrează sub formă de soluție injectabilă timp de 2-4 săptămâni.

Mod de administrare

Administrarea se face intravenos, lent, timp de minim 30 minute (nu mai repede de 50 mg acid tioctic/2 ml de soluție injectabilă pe minut).

Administrarea intravenoasă se efectuează de către personal medical specializat, sub stricta supraveghere a unui medic.

Soluția se administrează direct din flacon, utilizând instrumentarul standard cu protecție față de lumină, inclusă în ambalajul original. Datorită sensibilității la lumină a substanței active, flaconul trebuie scos din

ambalaj imediat înainte de utilizare. Trebuie să se asigure administrarea lentă a soluției, cu respectarea timpului minim de administrare de 30 minute.

Ulterior, se recomandă administrarea orală a unei doze de 300 – 600 mg acid tioctic sub formă de comprimate, comprimate filmate sau capsule.

Baza tratamentului polineuropatiei diabetice este reprezentată de controlul optim al diabetului.

Copii și adolescenți: Thiossen Turbo este contraindicat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

Thiossen Turbo este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acid tioctic sau la oricare dintre excipienți.

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu Thiossen Turbo, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv șoc anafilactic, legate de administrarea parenterală a Thiossen Turbo (vezi pct. 4.8). În consecință, pacienții trebuie să fie monitorizați în mod corespunzător. În cazul apariției timpurii a unor simptome (de exemplu prurit, stare de greață, stare de rău general etc.), terapia trebuie să fie imediat suspendată, iar alte măsuri terapeutice trebuie să fie inițiate, dacă este necesar.

În cursul tratamentului cu acid tioctic au fost raportate cazuri de sindrom insulinic autoimun (SIA). Pacienții cu genotipul antigenului leucocitar uman, cum sunt alelele HLA-DRB1*04:06 și HLA-DRB1*04:03, sunt mai predispuși să dezvolte SIA atunci când sunt tratați cu acid tioctic. Alela HLA-DRB1*04:03 (raportul cotelor privind sensibilitatea la SAI: 1,6) este prezentă în special la pacienții caucazieni, având o prevalență mai mare în sudul Europei față de nordul Europei, iar alela HLA-DRB1*04:06 (raportul cotelor privind sensibilitatea la SAI: 56,6) este prezentă în special la pacienții japonezi și coreeni.

SIA trebuie avut în vedere în diagnosticul diferențial al hipoglicemiei spontane la pacienții care utilizează acid tioctic (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a Thiossen Turbo poate diminua efectul cisplatinei.

Efectul de scădere a glicemiei al insulinei și antidiabeticelor orale poate fi potențat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid tioctic. În cazuri izolate, poate fi necesară micșorarea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu Thiossen Turbo este contraindicat consumul de alcool, deoarece alcoolul și metabolizii acestuia scad efectul terapeutic al acidului tioctic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

În conformitate cu principiile generale de farmacoterapie, medicamentele ar trebui utilizate în timpul sarcinii și alăptării numai după luarea atenției în considerare a raportului dintre risc și beneficiu.

Femeile gravide, precum și cele care alăptează, trebuie să înceapă tratamentul cu acid tioctic numai după recomandarea terapeutică strictă din partea unui medic, chiar dacă studiile toxicologice de reproducere nu au avut ca rezultat vreo dovadă care să arate efectul medicamentului asupra fertilității și a dezvoltării embrionare timpurii și chiar dacă nu s-au identificat niciun fel de proprietăți care să reprezinte un risc pentru făt.

Nu se cunoaște dacă acidul tioctic se excretă în laptele matern.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Thiossen Turbo nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări ale sistemului sanguin și ale sistemului limfatic

Foarte rare: S-au raportat cazuri individuale de tromboză după administrarea intravenoasă de acid tioctic.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: Pot apărea reacții alergice sistemice, inclusiv șoc; sindrom insulinar autoimun (vezi pct. 4.4).

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: Ca rezultat al utilizării îmbunătățite a glucozei, nivelul zahărului poate scădea în cazuri individuale, când pot apărea simptome asemănătoare hipoglicemiei cum sunt amețeli, transpirații, cefalee și tulburări vizuale.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte rare: Modificarea sau tulburarea simțului gustativ. După administrarea intravenoasă de acid tioctic s-au raportat cazuri individuale de convulsii.

Tulburări de vedere

Foarte rare: După administrarea intravenoasă de acid tioctic s-au raportat cazuri individuale de vedere dublă.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: Pot apărea reacții alergice ale pielii cum sunt rash, urticarie, prurit.

Foarte rare: După administrarea intravenoasă de acid tioctic s-au raportat cazuri individuale de purpură.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte rare: Durere, înroșirea locului de administrare.

Cu frecvență necunoscută: După administrarea intravenoasă cu viteză mare pot apărea tensiune intracraniană și dificultate la respirație, dar dispar cu rapiditate.

În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj pot apărea amețeli, vărsături și cefalee.

După ingestia accidentală sau în scop suicidal a unor doze cuprinse între 10 și 40 g de acid tioctic în combinație cu alcoolul, s-au semnalat simptome de intoxicație severă și uneori moarte. Simptomele clinice în caz de intoxicație sunt inițial de agitație psihomotorie sau tulburări de conștiință și evoluează, în mod tipic, până la stadiul de convulsii generalizate și acidoză lactică.

În plus, printre consecințele dozelor crescute de acid tioctic se numără hipoglicemia, șocul, rabdomioliza, hemoliza, coagularea vasculară diseminată (CID), supresia măduvei osoase și insuficiența multiplă de organe.

Tratament:

Dacă există vreo suspiciune de intoxicație substanțială cu Thiossen Turbo (de exemplu > 6 g, la adulți și > 50 mg/kg corp la copii) se indică prezentarea de urgență într-o clinică de specialitate și instituirea procedurilor, în conformitate cu principiile generale de tratament din cazurile de otrăvire (de exemplu inducerea stării de vărsătură, lavajul gastric, cărbunele activat etc.).

Tratamentul convulsiilor generalizate, al acidozei lactice și al altor manifestări care pun viața în pericol, apărute din cauza intoxicației, trebuie să fie conform cu principiile moderne de terapie intensivă și trebuie aplicat în mod simptomatic.

Beneficiul metodelor de hemodializă, hemoperfuzie și filtrare în eliminarea forțată a acidului tioctic nu a fost demonstrat până la momentul de față.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diferite medicamente pentru tract digestiv și metabolism, cod ATC: A16AX01.

Acidul tioctic este o substanță de tipul vitaminelor care se produce endogen, cu funcție de coenzimă în procesul de decarboxilare oxidativă a acizilor alfa-cetonici.

Hiperglicemia produsă de diabetul zaharat determină acumularea de glucoză în matricea proteică a vaselor de sânge și formarea de produși finali de glicozilare avansată. Acest proces determină scăderea fluxului sanguin endoneural, hipoxie/ischemie endoneurală și este asociat cu creșterea producției de radicali liberi de oxigen, care produc leziuni ale nervilor periferici. În plus, la nervii periferici s-a observat depleția antioxidanților (cum ar fi glutatiionul).

În studiile efectuate la șobolani, diabetul a fost indus prin intermediul streptozotocinei, care a determinat ulterior procesele biochimice descrise mai sus. Acidul tioctic a interacționat cu aceste procese, diminuând astfel formarea de produși finali de glicozilare avansată, îmbunătățirea fluxului sanguin endoneural, creșterea nivelului fiziologic antioxidant al glutatiionului și, prin efectul antioxidant, reducerea radicalilor liberi de oxigen în nervul afectat de diabet.

Aceste efecte observate în experimente susțin teoria că acidul tioctic poate ameliora funcționalitatea nervilor periferici. Aceasta se referă la afectarea senzorială din polineuropatia diabetică care se poate manifesta prin disesteziile, paresteziile, cum ar fi senzații de arsură, durere, amorțeală și furnicături.

În afara concluziilor clinice la care s-a ajuns până în prezent referitor la tratamentul simptomatic al polineuropatiei diabetice cu acid tioctic, efectul favorabil al acidului tioctic asupra simptomelor studiate (senzații de arsură, parestezie, amorțeală și durere) a fost demonstrat în cadrul unui studiu multicentric, placebo controlat, efectuat în 1995.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Acidul tioctic este supus unui prim pasaj hepatic. Există variații considerabile între indivizi în ceea ce privește disponibilitatea sistemică a acidului tioctic. Prin intermediul oxidării catenei laterale și a conjugării, acidul tioctic este biotransformat și eliminat predominant prin rinichi.

Timpul de înjumătățire plasmatică al acidului tioctic la subiecții umani este de aproximativ 25 minute, iar clearance-ul plasmatic total este de 10-15 ml/min/kg. La sfârșitul unei perfuzii a 600 mg în timp de 30 minute, valoarea plasmatică este de aproximativ 20 μg/ml. Utilizând marcarea radioactivă la animale (șobolan, câine), a fost demonstrată o cale de eliminare predominant renală (80-90%), în special sub formă de metaboliți. La om, de asemenea, se detectează în urină numai cantități mici de substanță intactă filtrată renal. Biotransformarea se face predominant pe calea reducerii oxidative a lanțurilor laterale (β-oxidare) și/sau prin S-metilarea tiolilor corespunzători.

Acidul tioctic reacționează *in vitro* cu complexe de ioni metalici (de exemplu cisplatina). Acidul tioctic formează cu moleculele de zaharide un compus complex greu de dizolvat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută și cronică

Profilul de toxicitate este caracterizat de simptome care afectează sistemul nervos vegetativ și central.

Potențial mutagen și carcinogen

Studiile asupra potențialului mutagen nu au dovedit existența unor mutații genice sau cromozomiale. Dovada unui potențial carcinogen al acidului tioctic nu a fost descoperită într-un studiu de carcinogeneză care a fost efectuat după administrarea orală a acestui acid la șobolan. Un alt studiu, referitor la efectul promotor tumoral al acidului tioctic conjugat cu compusul carcinogenic N-nitrozo-dimetilamina (NDEA), a fost negativ.

Studii asupra funcției de reproducere

Acidul tioctic nu are nicio influență asupra fertilității și a dezvoltării timpurii a embrionului la șobolan până la o doză orală maximă testată de 68,1 mg/kg. Nu s-au descoperit proprietăți mutagene după injectarea intravenoasă la iepure până la doza toxică maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Macrogol 300, meglumină, apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acidul tioctic reacționează *in vitro* cu complexe ionice ale metalelor (de exemplu cu cisplatina). Acidul tioctic formează cu moleculele de glucide (de exemplu soluția de levuloză) compuși complecși care se dizolvă greu. În plus, soluția injectabilă este incompatibilă cu soluțiile ce conțin glucoză, soluția Ringer și cu soluțiile care reacționează cu grupările -SH și punțile disulfidice.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani - în ambalajul original.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 flacoane din sticlă brună a 50 ml soluție injectabilă și 10 pungi protectoare de lumină.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AAA - Pharma GmbH
Flugfeld-Allee 24, 71034 Böblingen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4396/2012/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Martie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.