

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thiogamma 600 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg thioctinezuur.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 46,55 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Gele, langwerpige filmomhulde tablet, breukstreep aan beide zijden, met afmetingen van 21,2-22,2 mm lang, 7,4-8,0 mm breed en 5,0-6,1 mm hoog.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van pijn en andere sensorische stoornissen bij lichte tot matige perifere diabetische polyneuropathie bij volwassenen.

Thioctinezuur dient als onderdeel van een multimodale behandelingsstrategie te worden gebruikt bij diabetespatiënten met polyneuropathie, met inbegrip van behandelingen voor neuropathische pijn waar aangewezen (bijv. anticonvulsiva, tricyclische middelen) en maatregelen voor het optimaliseren van de glykemische controle (farmacologisch, dieet, levensstijl enz.).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen*

Bij sensorische stoornissen die worden veroorzaakt door diabetische polyneuropathie is de dagelijkse dosis voor volwassenen 600 mg thioctinezuur ongeveer 30 minuten vóór de eerste maaltijd op een lege maag.

Inname van de tablet samen met voedsel kan de absorptie van thioctinezuur verminderen (zie rubriek 4.5). Daarom wordt aanbevolen de totale dagelijkse dosis een half uur voor het ontbijt in te nemen, vooral voor patiënten die een langzame spijsvertering hebben.

De klinische werkzaamheid bij patiënten met ernstige diabetische polyneuropathie is niet vastgesteld. Bij patiënten van wie de symptomen in de loop van de tijd ernstiger worden, dient het aanhoudende voordeel van behandeling periodiek opnieuw te worden geëvalueerd.

In geval van ernstige sensorische stoornissen wordt een aanvangstherapie met parenterale toediening van thioctinezuur aanbevolen, indien beschikbaar.

Aangezien diabetische polyneuropathie een chronische ziekte is, kan langdurige behandeling nodig zijn.

De behandeling van diabetische polyneuropathie is gebaseerd op optimale diabetescontrole.

#### *Gemiste dosis*

Indien de patiënt een dosis Thiogamma mist, dient de patiënt de gemiste dosis niet in te nemen maar in plaats daarvan de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke geplande tijdstip in te nemen.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Thiogamma bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Thiogamma is voor oraal gebruik.

De filmomhulde tablet moet in zijn geheel met een ruime hoeveelheid water op een lege maag worden ingenomen. Op de tablet mag niet worden gekauwd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Thiogamma mag niet samen met cisplatine worden ingenomen (zie rubriek 4.5)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen, vooral aan het begin van de therapie (zie ook rubriek 4.5).

Tijdens de behandeling met thioctinezuur zijn gevallen van insuline auto-immuunsyndroom (IAS) gemeld. Patiënten met humaan leukocytenantigeen genotype zoals de allelen HLA-DRB1\*04:06 en HLA-DRB1\*04:03 zijn gevoeliger voor de ontwikkeling van IAS wanneer ze met thioctinezuur behandeld worden. Het allel HLA-DRB1\*04:03 (vatbaarheid voor IAS-oddsratio: 1,6) komt vooral voor bij blanke patiënten, met een hogere prevalentie in Zuid-Europa dan in Noord-Europa, en het allel HLA-DRB1\*04:06 (vatbaarheid voor IAS-oddsratio: 56,6) komt vooral voor bij Japanse en Koreaanse patiënten.

In de differentiaaldiagnose van spontane hypoglykemie bij patiënten die thioctinezuur gebruiken (zie rubriek 4.8) dient rekening te worden gehouden met IAS.

#### Leverinsufficiëntie

De klinische ervaring bij patiënten met leverinsufficiëntie is beperkt. Daarom moet men voorzichtig zijn bij gebruik van Thiogamma bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

#### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Thiogamma bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen onderzoeken voor deze patiënten.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het effect van cisplatine kan afnemen wanneer het in combinatie met Thiogamma wordt gebruikt (zie rubriek 4.3).

Thioctinezuur vormt chelaten met metalen. Daarom kan het niet gelijktijdig worden gebruikt met metaalhoudende verbindingen (bijv. geneesmiddelen die ijzer of magnesium bevatten, of melkproducten vanwege hun calciumgehalte). Als de totale dagelijkse dosis Thiogamma 30 minuten voor het ontbijt wordt ingenomen, kunnen bij de lunch of 's avonds ijzer- en magnesiumhoudende (voedings)middelen worden ingenomen.

Aangezien thioctinezuur het bloedglucosespiegelverlagende effect van insuline en orale antidiabetica kan versterken, wordt regelmatige bloedglucosecontrole aanbevolen, vooral bij aanvang van de behandeling. In sommige gevallen kan het nodig zijn om de insulinedosis of de dosis van het orale antidiabeticum te verlagen om de symptomen van hypoglykemie te voorkomen.

### Opmerking:

Regelmatige inname van alcohol is een belangrijke risicofactor voor het klinisch optreden en de ontwikkeling van neuropathie. Bijgevolg kan dit de effectiviteit van de behandeling met Thiogamma verminderen. Om deze reden wordt patiënten met diabetische polyneuropathie over het algemeen geadviseerd om de inname van alcohol zoveel mogelijk te vermijden. Dit geldt ook voor behandelvrije perioden.

Daarnaast moet vermeld worden dat alcohol het werkingsmechanisme van Thiogamma zou kunnen tegenwerken.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van thioctinezuur bij zwangere vrouwen. Er zijn onvoldoende dierproeven gedaan naar de effecten op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Thiogamma mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met thioctinezuur vereist en de voordelen voor de patiënt zwaarder wegen dan het mogelijke risico voor de foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of thioctinezuur wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Men moet beslissen om ofwel te stoppen met borstvoeding, dan wel te stoppen met de behandeling met Thiogamma of hier niet mee te beginnen. Bij deze beslissing moet rekening worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Thioctinezuur had geen invloed op de vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Thiogamma heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

<b>Frequentiebenaming volgens MedDRA</b>  <b>Systeem/ orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Zeer zelden (&lt;1/10.000)</b>	<b>niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	overgevoeligheidsreacties (zoals huiduitslag, urticaria en pruritus)	anafylactoïde reactie, anafylactische reactie, anafylactische shock, angio-oedeem, insuline auto-immuunsyndroom (zie rubriek 4.4)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	De bloedglucose daalt door het beter benutten van glucose. In dergelijke gevallen zijn vergelijkbare symptomen als bij hypoglykemie waargenomen, waaronder duizeligheid, hyperhidrose, hoofdpijn en verminderd gezichtsvermogen.	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	dysgeusie	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	misselijkheid braken gastro-intestinale pijn diarree	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		leverletsel

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Bij overdosering kunnen misselijkheid, braken en hoofdpijn optreden.

Ernstige, soms fatale intoxicaties werden waargenomen na inname van een orale dosis thioctinezuur tussen 10 en 40 g in combinatie met alcohol en met onbedoelde of suïcidale intentie. De eerste klinische tekenen van intoxicatie zijn psychomotorische agitatie of verminderd bewustzijn en gaan gepaard met verdere gegeneraliseerde convulsies en de ontwikkeling van melkzuuracidose. Daarnaast zijn hypoglykemie, shock, rhabdomyolyse, hemolyse, uitgezaaide intravasculaire stolling (DIC), beenmergdepressie, trombocytopenie en orgaanfalen van meerdere systemen beschreven als gevolg van intoxicatie met thioctinezuur in hoge doses.

### *Behandeling*

Bij het geringste vermoeden van thioctinezuurintoxicatie (bijv. meer dan 10 tabletten met 600 mg voor volwassenen en meer dan 50 mg/kg lichaamsgewicht voor kinderen), is onmiddellijke ziekenhuisopname en start van algemene behandeling van vergiftiging (bijv. braken opwekken, maagspoeling, actieve kool enz.) aangewezen. Bij de behandeling van gegeneraliseerde aanvallen, melkzuuracidose en alle andere levensbedreigende gevolgen van intoxicatie moet men uitgaan van de principes van moderne intensive care en moet de behandeling symptomatisch worden uitgevoerd. Op

dit moment zijn de voordelen van hemodialyse, hemoperfusie of filtratietechnieken bij de geforceerde eliminatie van thioctinezuur nog niet aangetoond.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor het spijsverteringsstelsel en de stofwisseling, Diverse producten voor het spijsverteringsstelsel en de stofwisseling, ATC-code: A16AX01

#### Werkingsmechanisme

Thioctinezuur is een vitamine-achtige maar endogeen gevormde stof die een co-enzymfunctie bij de oxidatieve decarboxylering van alfa-ketozuren heeft. Ook is thioctinezuur een antioxidant. Bovendien kan de gereduceerde vorm van thioctinezuur, dihydroliponzuur (DHLA), direct ascorbinezuur uit dehydro-ascorbinezuur regenereren en indirect vitamine E regenereren.

#### Farmacodynamische effecten

Hyperglykemie, die wordt veroorzaakt door diabetes mellitus, leidt tot een ophoping van glucose in de matrixeiwitten van de bloedvaten en resulteert zo in de vorming van zogenaamde “geavanceerde glycosyleringseindproducten”. Het gevolg van dit proces is een verlaging van de endoneurale bloedstroom en endoneurale hypoxie/ischemie. Dit gaat gepaard met een verhoogde productie van vrije zuurstofradicalen die de perifere zenuw beschadigen. Depletie van antioxidanten zoals glutathion in de perifere zenuw werd ook waargenomen.

In onderzoeken bij ratten werd waargenomen dat thioctinezuur ingreep in deze biochemische processen door de vorming van geavanceerde glycosyleringseindproducten te verminderen, de endoneurale bloedstroom te verbeteren, de fysiologische antioxidantconcentraties van glutathion te verhogen en als antioxidant voor vrije zuurstofradicalen in de diabetische zenuw te fungeren.

Deze in experimenten waargenomen effecten ondersteunen de theorie dat de functionaliteit van de perifere zenuwen kan worden verbeterd door het gebruik van thioctinezuur. Dit geldt voor sensorische stoornissen bij diabetische polyneuropathie die zich manifesteren als dysesthesiën en paresthesiën zoals een branderig gevoel, pijn, gevoelloosheid en tintelingen. Bovendien vertoonden patiënten die thioctinezuur hadden gekregen een significante verbetering in insulinegevoeligheid.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn verschillende prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken en daaropvolgende meta-analyses naar de werkzaamheid van oraal en intraveneus thioctinezuur bij polyneuropathie (DN) uitgevoerd, met tot 1160 patiënten. Er werd vastgesteld dat thioctinezuur in beide toedieningsvormen gunstige effecten heeft op de onderzochte symptomen, zoals een branderig gevoel, paresthesie, gevoelloosheid en pijn. Er zijn beperkte gegevens over patiënten met matige tot ernstige symptomen. Uit de klinische onderzoeken blijkt echter duidelijk een effect van thioctinezuur op de symptomen, maar niet op ziektemodificatie. Hoewel bij enkele belangrijke onderzoeken patiënten met ernstige symptomen werden uitgesloten, was dit niet het geval voor alle onderzoeken en zijn er enige betekenisvolle gegevens beschikbaar in de groep van patiënten met ernstige symptomen. Verder zou het klinisch niet passend zijn om van patiënten die een goede respons op de behandeling hebben vertoond te eisen dat ze de behandeling stoppen zodra hun toestand een arbitraire drempel overschrijdt om als “matig tot ernstig” te worden beschouwd.

In meer dan 10 niet-gecontroleerde onderzoeken is gebleken dat thioctinezuur veilig is in de klinische doses die doorgaans worden voorgeschreven. Met uitzondering van de hoge doses ( $\geq 1200$  mg), is het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met een placebo en vertoont het geen enkele specifieke bijwerking die gebruik van het middel voor bepaalde patiënten zou kunnen beperken. Tot nu toe werd thioctinezuur goed verdragen in doses tot 600 mg per dag. De bijwerkingen omvatten huidreacties en

gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid en braken, evenals allergische reacties (zie rubriek 4.8). Bij het begin van de behandeling kan een tijdelijke verergering van de neuropathie optreden.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Thioctinezuur wordt bij de mens snel en bijna volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. Na orale toediening wordt ca. 87% van een dosis thioctinezuur geabsorbeerd. Als gevolg van het grote first-pass-effect is de absolute biologische beschikbaarheid (vergeleken met IV-toediening) van intact thioctinezuur uit de filmomhulde tablet ongeveer 20-30%. De maximale serumspiegel van thioctinezuur is  $4,44 \pm 3,65$  µg/ml, gemeten 0,31 ± 0,1 uur na de orale toediening van een enkele dosis van 600 mg. Door voedselinname werd de biologische beschikbaarheid van thioctinezuur aanzienlijk verlaagd. De dosisevenredigheid voor beide enantiomeren van thioctinezuur werd aangetoond met orale doses van 50-600 mg.

### Distributie

Thioctinezuur wordt goed verdeeld in het weefsel. In onderzoeken met intraperitoneaal of oraal toegediend <sup>14</sup>C-gelabeld lipoaat bij ratten werden de hoogste concentraties als respiratoir <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> in de urine en in de weefsels gevonden, waarbij de hoogste concentraties in de lever, spieren, darmen en zenuwen werden gemeten.

### Biotransformatie

Thioctinezuur wordt voornamelijk gemetaboliseerd door β-oxidatie van de valeriazanzuurzijketen. De belangrijkste metabolieten die zijn geïdentificeerd, zijn bisnorliponzuur, tetranorliponzuur en β-hydroxybisnorliponzuur. De reductie van exogeen liponzuur tot dihydrolipoaat vindt in verschillende zoogdiercellen en weefsels plaats. De serumeliminatiehalfwaardetijd na orale toediening van 600 mg is kort, met een waarde van  $34,79 \pm 8,74$  min op de eerste dag en  $31,90 \pm 7,47$  min op de vierde dag.

### Eliminatie

In onderzoeken bij dieren (ratten, honden) heeft radioactief labelen aangetoond dat het grootste deel (80-90%) van het toegediende thioctinezuur als metabolieten via de nieren wordt geëlimineerd, terwijl in farmacokinetische onderzoeken bij mensen slechts irrelevante hoeveelheden van thioctinezuur en de 5 belangrijkste metabolieten daarvan in de menselijke urine werden gevonden. Op grond daarvan dient men rekening te houden met galuitscheiding, andere elektrochemisch inactieve afbraakproducten en het volledige gebruik van thioctinezuur als primair substraat in het endogene metabolisme.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### *Acute en chronische toxiciteit*

Het toxiciteitsprofiel wordt gekenmerkt door symptomen die zowel het vegetatieve zenuwstelsel alsook het centrale zenuwstelsel betreffen.

Andere doelorganen van toxische doses na herhaalde toediening zijn voornamelijk de lever en de nieren.

### *Mutageen en tumorverwekkend potentieel*

In onderzoeken naar het mutageen potentieel is geen bewijs van gen- of chromosoommutaties gevonden. In een carcinogeniteitsonderzoek na orale toediening aan ratten zijn geen aanwijzingen voor een tumorverwekkend potentieel van thioctinezuur waargenomen. In een onderzoek naar het tumorbevorderende effect van thioctinezuur in verband met het kankerverwekkende N-nitrosodimethylamine (NDEA) kon dit verband niet worden aangetoond.

### *Reproductietoxiciteit*

Bij ratten had thioctinezuur tot de maximale geteste orale dosis van 68,1 mg/kg geen invloed op de vruchtbaarheid of vroege embryonale ontwikkeling. Bij konijnen werden na intraveneuze injectie van thioctinezuur tot het maternaal toxische dosisbereik geen misvormingen geïnduceerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Hypromellose  
Siliciumdioxide, colloïdaal en watervrij  
Cellulose, microkristallijn  
Lactosemonohydraat  
Natriumcroscarmellose  
Talk  
Dimeticon  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Macrogol 6000  
Hypromellose  
Talk  
Natriumlaurylsulfaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC/Alu-blisterverpakkingen  
Verpakkingsgrootten: 10, 30, 60, 100 filmomhulde tabletten in een kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient overeenkomstig lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Flugfeld-Allee 24  
71034 Böblingen  
Duitsland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 130343

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 januari 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging van de tekst betreft de rubriek 6.5: 26 april 2023