

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

TIOLIZEN, 600 mg, film tablete

INN: tioktinska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 600 mg tioktinske kiseline.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 3,125 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne, bikonveksne film tablete, žute boje, ravne sa obe strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija simptoma periferne (senzomotorne) dijabetesne polineuropatije.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje periferne dijabetesne neuropatije treba biti započeto i nadzirano od strane lekara specijaliste koji ima iskustvo u dijagnostici i lečenju neuropatije, u skladu sa važećim standardima.

Doziranje

Dnevna doza: jedna film tableta leka TIOLIZEN (što je ekvivalentno 600 mg tioktinske kiseline) koju treba uzeti kao pojedinačnu dozu, približno 30 minuta pre prvog obroka.

U slučaju teške parestezije, preporučuje se početak terapije primenom infuzije tioktinske kiseline.

Tabletu leka TIOLIZEN treba celu progutati sa dovoljno tečnosti na tašte. Istovremeno uzimanje hrane može da smanji resorpciju tioktinske kiseline. Stoga je veoma važno da se tableta uzima pola sata pre doručka, posebno kod pacijenata sa produženim vremenom pražnjenja želuca.

S obzirom na to da je dijabetesna neuropatija hronično oboljenje, može biti neophodna dugotrajna terapija. Osnovu lečenja dijabetesne polineuropatije čini optimalna regulacija dijabetesa.

Primena kod dece i adolescenata

Upotreba leka TIOLIZEN, 600 mg kod dece i adolescenata je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Upotreba leka TIOLIZEN je kontraindikovana kod dece i adolescenata, s obzirom da nema kliničkog iskustva u primeni ovog leka u navedenim starosnim grupama.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nakon uzimanja leka TIOLIZEN može se primetiti promena mirisa urina, ali to nema klinički značaj.

Tokom terapije tioktinskom kiselinom zabeleženi su slučajevi autoimunog insulinskog sindroma (engl. *Insulin Autoimmune Syndrome*, IAS). Kod pacijenata sa genotipom humanog leukocitnog antigena (HLA) kao što su HLA-DRB1*04:06 i HLA-DRB1*04:03 aleli, postoji veća mogućnost pojave IAS u slučaju primene tioktinske kiseline. HLA-DRB1*04:03 alel (verovatnoća pojave IAS, unakrsni odnos: 1,6) posebno se javlja kod pripadnika bele rase, pri čemu je veća učestalost u južnoj u odnosu na severnu Evropu, dok je HLA-DRB1*04:06 alel (verovatnoća pojave IAS, unakrsni odnos: 56,6) uglavnom prisutan kod pacijenata japanskog i korejskog porekla.

IAS treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi spontane hipoglikemije kod pacijenata koji su na terapiji tioktinskom kiselinom (videti odeljak 4.8).

Lek TIOLIZEN sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo cisplatinu može biti smanjeno pri istovremenoj primeni sa lekom TIOLIZEN.

Tioktinska kiselina sa metalima gradi helate i zato je ne treba primenjivati zajedno sa lekovima koji sadrže metale (npr. suplementi gvožđa, suplementi magnezijuma, mlečni proizvodi zbog sadržaja kalcijuma). Ukoliko se celokupna dnevna doza leka TIOLIZEN uzme 30 minuta pre doručka, preparati gvožđa i/ili magnezijuma se mogu uzeti u podne ili uveče.

Lek TIOLIZEN može pojačati hipoglikemijski efekat insulina i oralnih antidijabetika. Zbog toga se preporučuje redovno praćenje koncentracije glukoze u krvi, posebno na početku terapije lekom TIOLIZEN. U pojedinim slučajevima može biti neophodno da se smanji doza insulina i/ili oralnih antidijabetika kako bi se izbegao razvoj simptoma hipoglikemije.

Napomena:

Redovno konzumiranje alkohola predstavlja značajan faktor rizika za razvoj i progresiju neuropatije i zato može umanjiti efekat terapije lekom TIOLIZEN. Stoga pacijentima sa dijabetesnom polineuropatijom treba savetovati da izbegavaju konzumiranje alkohola što je duže moguće. To se odnosi i na periode kada ne uzimaju terapiju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale da ovaj lek utiče na plodnost.

Trudnoća

Studije reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu ukazale da lek ima direktno ili indirektno štetno dejstvo na fetus (videti odeljak 5.3). Tokom trudnoće lek TIOLIZEN treba koristiti samo posle pažljive procene odnosa korist/rizik.

Dojenje

Nema podataka o tome da li se tioktinska kiselina ili njeni metaboliti izlučuju u majčino mleko. Odluku o tome da li da se prekine dojenje ili da se odustane od terapije lekom TIOLIZEN treba doneti na osnovu procene koristi od dojenja za odojčce u odnosu na korist terapije za majku.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek TIOLIZEN može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Ukoliko se pojave neželjeni efekti kao što su vrtoglavica ili drugi poremećaji centralnog nervnog sistema, treba izbegavati aktivnosti koje zahtevaju povećanu pažnju, kao što su upravljanje vozilima i rukovanje mašinama ili opasnim alatima.

4.8. Neželjena dejstva

Za procenu učestalosti neželjenih dejstava korišćene su sledeće kategorije učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Veoma retko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji imunskog sistema:

Veoma retka: alergijske reakcije, kao što su kožni osip, urtikarija i svrab.

Nepoznate učestalost: autoimuni insulinski sindrom (videti odeljak 4.4)

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Veoma retka: hipoglikemija*

Poremećaji nervnog sistema:

Česta: vrtoglavica*

Veoma retka: poremećaj čula ukusa (disgeuzija), glavobolja*, hiperhidroza*

Poremećaji oka:

Veoma retka: poremećaji vida*

Gastrointestinalni poremećaji:

Česta: nauzeja

Veoma retka: povraćanje, gastrointestinalni bol, dijareja.

*Usled poboljšanog iskorišćavanja glukoze, koncentracija šećera u krvi se, u veoma retkim slučajevima, može smanjiti. U ovakvim slučajevima su zabeleženi simptomi slični hipoglikemiji praćeni vrtoglavicom, znojenjem, glavoboljom i poremećenim vidom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja se mogu javiti nauzeja, povraćanje i glavobolja. Nakon slučajnog ili suicidalnog uzimanja tioktinske kiseline u dozi od 10 do 40 g u kombinaciji sa alkoholom mogu se javiti ozbiljne intoksikacije, u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom. Klinički znaci intoksikacije se u početku mogu ispoljiti kao psihomotorni nemir ili poremećaj svesti, i obično su praćeni generalizovanim konvulzijama i razvojem laktatne acidoze. Dodatno, hipoglikemija, šok, rabdomioliza, hemoliza, diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), depresija koštane srži i oslabljena funkcija više organa, opisani su kao posledica intoksikacije velikim dozama tioktinske kiseline.

Terapijske mere u slučaju intoksikacije:

Čak i ako se samo sumnja na intoksikaciju lekom TIOLIZEN (npr. > 10 tableta od 600 mg kod odraslih i više od 50 mg/kg telesne mase kod dece), pacijenta treba odmah hospitalizovati i primeniti opšte terapijske mere za slučajevne intoksikacije (npr. indukcija povraćanja, ispiranje želuca, primena aktivnog uglja). Lečenje generalizovanih konvulzija, laktatne acidoze i drugih po život ugrožavajućih posledica intoksikacije, mora se sprovesti prema principima savremene intenzivne nege uz simptomatsku terapiju. Do sada nije potvrđena korist od primene hemodijalize, hemoperfuzije ili filtracionih tehnika u cilju ubrzane eliminacije tioktinske kiseline.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali proizvodi koji deluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma

ATC šifra: A16AX01

Tioktinska kiselina je vitaminu slična, endogeno stvorena supstanca sa koenzimskom funkcijom u procesu oksidativne dekarboksilacije alfa-keto kiseline.

Usled hiperglikemije izazvane dijabetes melitusom, dolazi do akumulacije glukoze na proteinima matriksa krvnih sudova i formiranja takozvanih „završnih produkata napredne glikozilacije”.

Ovaj proces dovodi do redukcije endoneuralnog protoka krvi i do endoneuralne hipoksije/ishemije, koja je povezana sa povećanom produkcijom slobodnih kiseoničnih radikala, koji oštećuju perifernu nervu. Takođe, može se ustanoviti i smanjenje koncentracije antioksidanasa, kao što je glutation, u perifernim nervima.

U eksperimentima izvedenim na pacovima streptozocin je izazvao dijabetes koji je pokrenuo prethodno pomenute procese. Tioktinska kiselina je interreagovala sa ovim procesima što je imalo za posledicu smanjenje formiranja „završnih produkata napredne glikozilacije”, poboljšanje endoneuralnog protoka krvi, povećanje fiziološke antioksidativne vrednosti glutationa, kao i antioksidanasa za slobodne kiseonične radikale u perifernom nervu koji je oštećen dijabetesom.

Ovi efekti uočeni u eksperimentalnim uslovima navode na zaključak da tioktinska kiselina može popraviti funkcionalnost perifernih nerava. Ovo se odnosi na senzitivne poremećaje u dijabetičnoj polineuropatiji koji se mogu ispoljiti kao disestezija, parestezija (kao što su peckanje, bol, utrnulost, osećaj mravinjanja).

Dodatno, pored kliničkih iskustava u simptomatskoj terapiji dijabetične polineuropatije primenom tioktinske kiseline, povoljni efekti tioktinske kiseline na simptome kao što su peckanje, bol, utrnulost i mravinjanje su potvrđeni u multicentričnoj, placebo kontrolisanoj studiji sprovedenoj 1995. godine.

5.2. Farmakokinetički podaci

Tioktinska kiselina se brzo resorbuje nakon oralne primene kod ljudi. Kao rezultat izraženog prvog prolaska kroz jetru, apsolutna bioraspoloživost tioktinske kiseline primenjene oralno (u poređenju sa i.v. primenom) iznosi približno 20%. Usled brze distribucije u tkivu, poluvreme eliminacije tioktinske kiseline iz plazme iznosi približno 25 minuta. Relativna bioraspoloživost tioktinske kiseline nakon primene u obliku tableta iznosi više od 60 % u odnosu na primenu oralnog rastvora. Maksimalna koncentracija u plazmi od približno 4 mikrograma/mL zabeležena je 30 minuta nakon oralne primene 600 mg tioktinske kiseline. U eksperimentima na životinjama (pacovi, psi) radioaktivnim obeležavanjem utvrđeno je da se tioktinska kiselina ekskretuje 80-90%, pretežno putem bubrega, tj. u obliku metabolita. Čak i kod ljudi, samo male količine nepromenjene supstance se izlučuju urinom. Biotransformacija se pretežno odvija putem oksidativnog skraćanja bočnih lanaca (beta-oksidacije) i/ili S-metilacije odgovarajućih tiola.

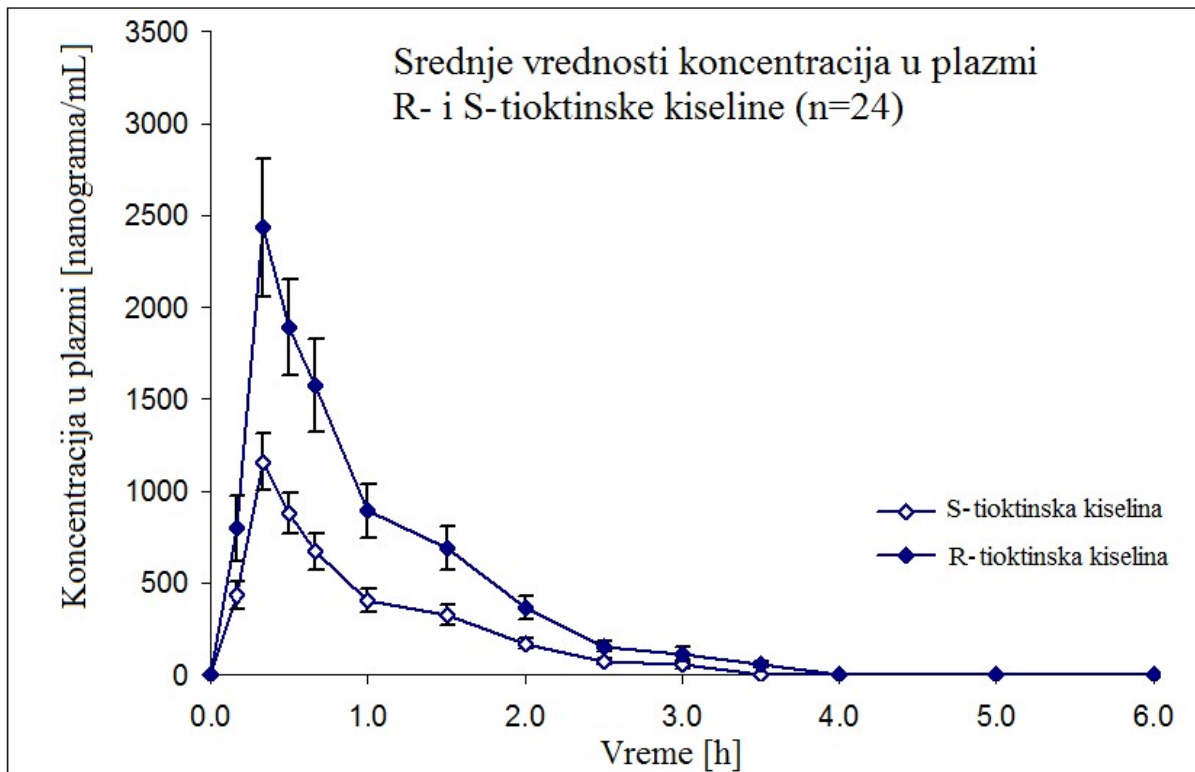
U in vitro uslovima tioktinska kiselina reaguje sa kompleksnim jedinjenjima jona metala (npr. sa cisplatinom). Tioktinska kiselina gradi teško rastvorljiva kompleksna jedinjenja sa molekulima šećera.

Komparativna studija bioraspoloživosti (otvorena, unakrsna studija) sprovedena 1997. godine kod 24 ispitanika (starosti 22-40 godina), pokazala je sledeće vrednosti dva enantiomera tioktinske kiseline nakon peroralne primene pojedinačne doze jedne film tablete tioktinske kiseline u poređenju sa primenom rastvora za oralnu upotrebu (u oba slučaja doza odgovara 600 mg tioktinske kiseline):

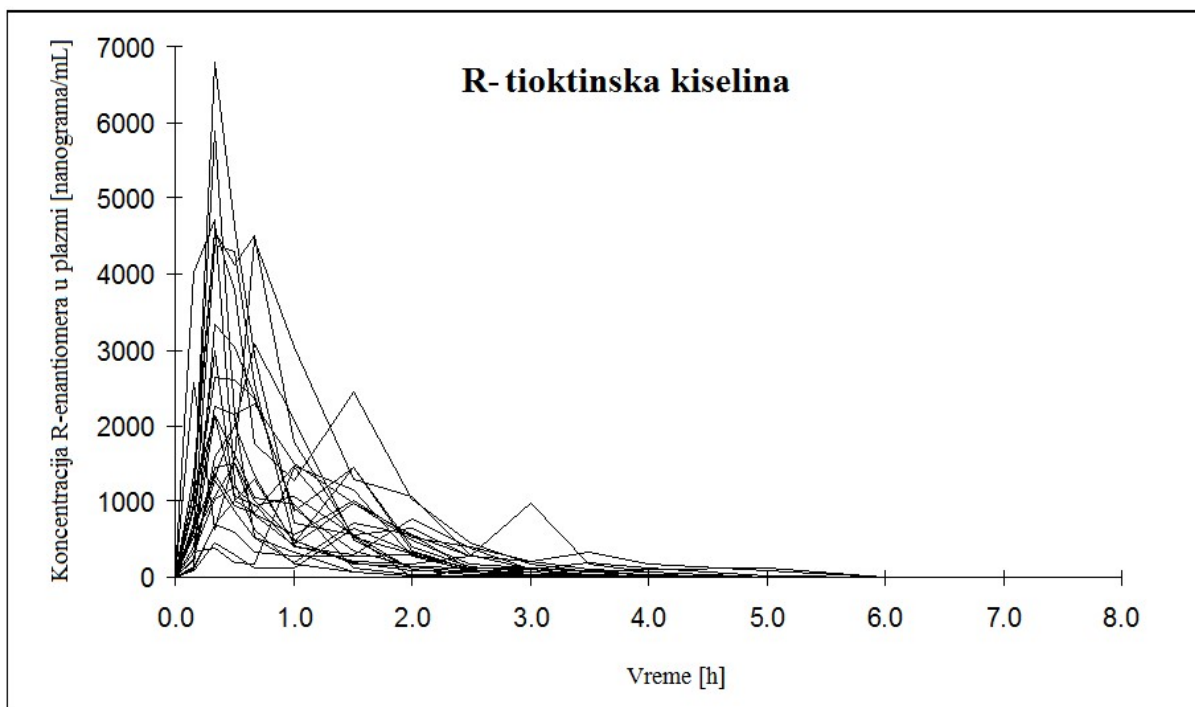
	Ispitivani lek		Referentni lek	
	R-tioktinska kiselina	S-tioktinska kiselina	R-tioktinska kiselina	S-tioktinska kiselina
C _{max} [nanograma/mL]	2796,96	1282,57	8946,44	4201,41
KV (%)	60,59	54,04	44,90	44,50
t _{max} [sat] (Min-Max)	0,507 (0,333-1,50)	0,458 (0,167-1,50)	0,292 (0,167-0,50)	0,271 (0,167-0,333)
PIK _{0-∞} [nanograma sat/mL]	2335,14	1086,23	3912,90	1748,52
KV (%)	43,91	43,55	36,97	39,14

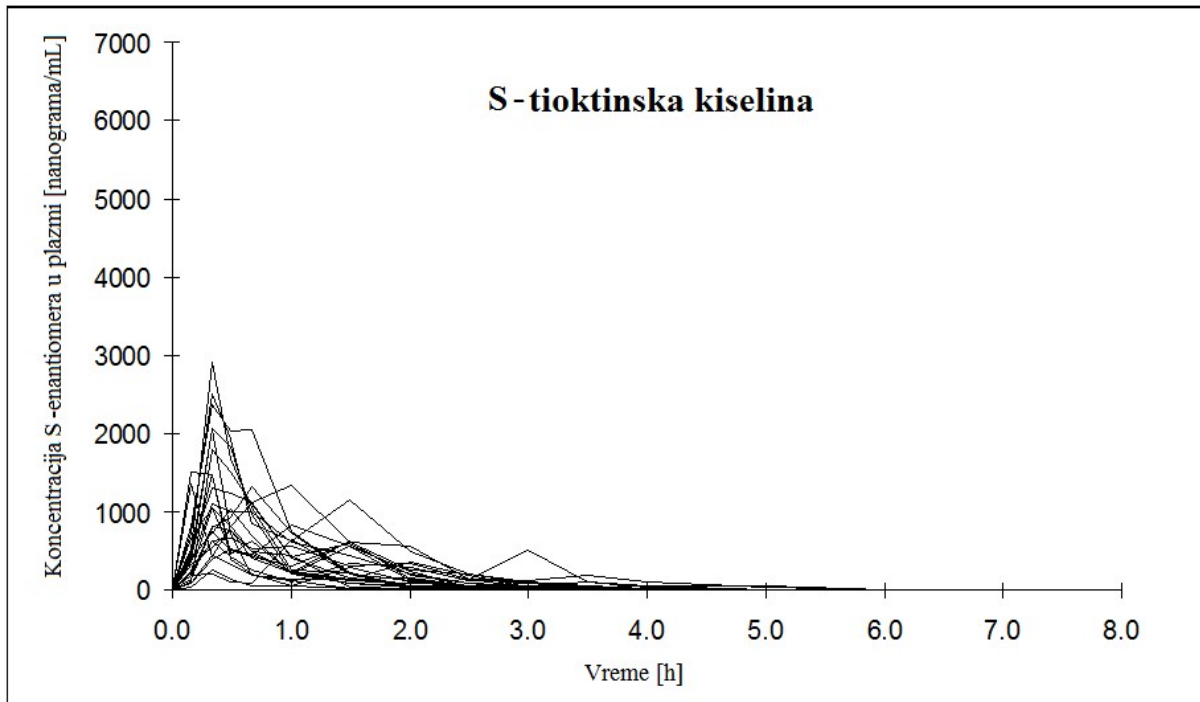
Vrednosti parametara su predstavljene kao srednje vrednosti i koeficijent varijacije (KV) ili kao minimalne i maksimalne vrednosti.

Kriva koncentracije enantiomera u plazmi posle primene pojedinačne oralne doze od jedne film tablete leka TIOLIZEN je predstavljena na grafiku koncentracije u funkciji vremena:



Slika 1: Srednje vrednosti (aritmetička sredina ± SD) koncentracija u plazmi R- i S- tiaktinske kiseline kod 24 zdrava ispitanika (12 žena i 12 muškaraca) nakon primene pojedinačne oralne doze od 600 mg racemske tiaktinske kiseline u obliku jedne film tablete tiaktinske kiseline.





Slika 2: Koncentracije u plazmi kod 24 ispitanika (12 žena i 12 muškaraca) nakon primene pojedinačne oralne doze od 600 mg racemske tioktinske kiseline u obliku jedne tablete tioktinske kiseline.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna i hronična toksičnost

Profil toksičnosti karakterišu simptomi koji zahvataju i vegetativni i centralni nervni sistem. Posle ponovljene primene, sledeći ciljni organi toksičnih doza su jetra i bubrezi.

Mutageni i karcinogeni efekti

Ispitivanja mutagenog potencijala nisu pokazala postojanje mutacija gena ili hromozoma.

Studija o karcinogenosti nije dala dokaze da tioktinska kiselina nakon peroralne primene na pacovima ima karcinogeni potencijal. Takođe, i studija tumor-promotivnom dejstvu tioktinske kiseline uz karcinogeni N-nitrozo-dimetilamin (NDEA) dala je negativan rezultat.

Reproduktivna toksičnost

Tioktinska kiselina ne utiče na plodnost i rani embrionalni razvoj pacova, pri maksimalno ispitivanoj oralnoj dozi od 68,1 mg/kg.

Nije došlo do ispoljavanja teratogenosti kod kunića nakon intravenske injekcije koja je obuhvatila opseg doze maternalne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
 Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana;
 Magnezijum-stearat;
 Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
 Talk.

Film obloga tablete (Insta coat aqua III IA –III 40382 žuto):

Hipromeloza;
Makrogol 6000;
Laktoza, monohidrat;
Talk;
Titan-dioksid;
Lake Quinoline Yellow.

6.2. Inkompatibilnost

Tioktinska kiselina u *in vitro* uslovima reaguje sa kompleksnim jedinjenjima jona metala (npr. sa cisplatinom). Tioktinska kiselina formira slabo rastvorljiva kompleksna jedinjenja sa molekulima šećera (npr. rastvor levuloze).

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.
Čuvati u originalnom pakovanju zaštićeno od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

TIOLIZEN, film tablete, 30 x (600 mg)

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Al blister. Jedan blister sadrži 10 film tableta.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

TIOLIZEN, film tablete 60 x (600 mg)

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Al blister. Jedan blister sadrži 10 film tableta.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O.
Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd-Novu Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

TIOLIZEN, film tablete, 30 x (600 mg)

Broj prve dozvole: 515-01-02948-19-004

TIOLIZEN, film tablete, 60 x (600 mg)

Broj prve dozvole: 515-01-02949-19-004

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.03.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2022.