

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Thioctacid® 600 HR, 600 mg, film tablete

INN: tioktinska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 600 mg tioktinske kiseline.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Duguljaste, bikonveksne film tablete, žuto-zelene boje, mat sjajne.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija simptoma periferne (senzomotorne) dijabetesne polineuropatije.

4.2. Doziranje i način primene

Dnevna doza: jedna film tableta leka Thioctacid 600 HR (što odgovara 600 mg tioktinske kiseline) kao pojedinačna doza, približno 30 minuta pre prvog obroka.

U slučaju teških simptoma periferne (senzomotorne) dijabetesne polineuropatije, terapija može početi prvo sa infuzijom tioktinske kiseline.

Tabletu leka Thioctacid 600 HR treba celu progutati sa dovoljno tečnosti na prazan stomak. 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 gastričnog pražnjenja.

Kako je dijabetesna neuropatija hronično oboljenje, može biti neophodna terapija u dužem vremenskom periodu.

Osnovu lečenja dijabetesne polineuropatije čini optimalna kontrola dijabetesa.

Primena kod dece i adolescenata

Primena leka Thioctacid 600 HR 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.

Upozorenje:

Deca i adolescenti ne smeju uzimati lek Thioctacid 600 HR, s obzirom na to da nema kliničkog iskustva u upotrebi u ovim uzrasnim grupama.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nakon upotrebe leka Thioctacid 600 HR može doći do promene mirisa urina što nema kliničkog značaja.

Slučajevi autoimunskog insulinskog sindroma (engl. *Insulin Autoimmune Syndrome*, IAS) prijavljeni su tokom lečenja tioktinskom kiselinom. Pacijenti sa genotipom humanog leukocitnog antigena poput HLA-DRB1*04:06 i HLA-DRB1*04:03 alela, podložniji su pojavi IAS-tokom terapije tioktinskom kiselinom. HLA-DRB1*04:03 alel (*odds ratio* za podložnost ka IAS: 1,6) se uglavnom nalazi kod pripadnika bele rase, sa većom učestalošću u južnoj u odnosu na severnu Evropu, dok je HLA-DRB1*04:06 alel (*odds ratio* za podložnost ka IAS: 56,6) uglavnom prisutan kod pacijenata japanskog i korejskog porekla.

IAS treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi spontane hipoglikemije kod pacijenata koji koriste tioktinsku kiselinu (videti odeljak 4.8.).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pri istovremenoj primeni cisplatina i leka Thioctacid 600 HR može doći do gubitka odgovora na cisplatin.

Tioktinska kiselina reaguje sa jonima metala gradeći helate i zbog toga je ne treba koristiti zajedno sa proizvodima koji sadrže metale (npr. proizvode koji sadrže gvožđe, magnezijum, mlečni proizvodi jer sadrže kalcijum). Ukoliko se lek Thioctacid 600 HR uzme 30 minuta pre doručka, proizvodi koji sadrže gvožđe i/ili magnezijum se mogu uzeti u vreme ručka ili uveče.

Tioktinska kiselina može pojačati efekat insulina i/ili oralnih antidijabetika na smanjenje koncentracije glukoze u krvi. Zbog toga se preporučuje pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi posebno u početku terapije tioktinskom kiselinom. Kako bi se izbegli simptomi hipoglikemije, može biti neophodno u pojedinim slučajevima smanjiti dozu insulina i/ili oralnih antidijabetika.

Upozorenje:

Redovno konzumiranje alkohola predstavlja značajan faktor rizika za razvoj i progresiju neuropatske kliničke slike, i stoga može umanjiti efikasnost terapije lekom Thioctacid 600 HR. Iz tog razloga pacijentima sa dijabetesnom polineuropatijom se generalno preporučuje da izbegavaju konzumaciju alkohola što je duže moguće. Ovo se takođe odnosi i na period kada ne uzimaju terapiju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U studijama reproduktivne toksičnosti nije zabeležen bilo kakav uticaj leka na plodnost.

Trudnoća

Studije sprovedene na životinjama nisu ukazale da lek ima direktno ili indirektno štetno dejstvo koje se odnosi na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Tokom trudnoće lek Thioctacid 600 HR treba koristiti samo posle pažljive procene odnosa korist/rizik.

Dojenje

Nije poznato da li se tioktinska kiselina ili njeni metaboliti izlučuju u majčino mleko.

Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odustane od terapije lekom Thioctacid 600 HR mora da se donese uzimajući u obzir procenu koristi od dojenja za dete u odnosu na korist terapije za majku.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Thioctacid 600 HR može da ima negativan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ukoliko se neželjeno dejstvo kao što je vrtoglavica ili ostali poremećaji centralnog nervnog sistema pojave, aktivnosti koje zahtevaju povećanu pažnju kao što je na primer učestvovanje u saobraćaju ili rukovanje mašinama i opasnim alatima treba izbegavati.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su navedena prema sledećim kategorijama učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$)
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Veoma retko ($< 1/10000$)
Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji imunskog sistema:

Veoma retka: alergijske reakcije, kao što su osip na koži, urtikarija i svrab
Nepoznata učestalost: autoimunski insulinski sindrom (videti odeljak 4.4)

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Veoma retka: hipoglikemija*

Poremećaji nervnog sistema

Česta: vrtoglavica*
Veoma retka: disgeuzija, glavobolja*, hiperhidroza*.

Poremećaji oka

Veoma retka: poremećaji vida*

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: mučnina
Veoma retka: povraćanje, gastrointestinalni bol, dijareja

* Usled poboljšano iskoriscavanja glukoze, koncentracija glukoze u krvi se, u veoma retkim slučajevima, može smanjiti. U ovakvim slučajevima su opisani simptomi hipoglikemije praćeni vrtoglavicom, znojenjem, glavoboljom i zamagljenim vidom.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje 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 mogu se javiti mučnina, povraćanje i glavobolja.

Posle slučajne ili suicidalne, oralne primene doza u rasponu od 10 do 40 g tioktinske kiseline, uz istovremeno konzumiranje alkohola, zabeležena je ozbiljna intoksikacija, ponekad sa smrtnim ishodom. Klinički znaci takve intoksikacije mogu se, u početnoj fazi, manifestovati u formi psihomotornog nemira ili poremećaja svesti a u daljem toku obično su praćeni generalizovanim epileptičnim napadima i razvojem laktatne acidoze. Pored toga, kao posledica intoksikacije velikim dozama tioktinske kiseline prijavljene su i hipoglikemija, šok, rabdmioliza, hemoliza, diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), depresija koštane srži i poremećena funkcija više organa.

Terapijske mere u slučajevima intoksikacije:

Ukoliko postoji sumnja na značajnu intoksikaciju lekom Thioctacid 600 HR (npr. više od 10 tableta od 600 mg kod odraslih i više od 50 mg/kg telesne mase kod dece) indikovana je hitna hospitalizacija i primena opštih terapijskih mera u slučajevima intoksikacije (npr. indukcija povraćanja, gastrična lavaža, aktivni uglj itd.). Lečenje generalizovanih epileptičnih napada, laktatne acidoze i drugih po život opasnih posledica intoksikacije, mora se sprovoditi 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: Različiti proizvodi koji deluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma

ATC šifra: A16AX01

Tioktinska kiselina je slična vitaminu ali nastaje endogeno i ispoljava koenzimsku funkciju u procesu oksidativne dekarboksilacije alfa-keto kiseline.

Hiperglikemija, uzrokovana dijabetes melitusom, dovodi do akumulacije glukoze na proteinima matriksa krvnih sudova i formiranja takozvanih "dodatnih završnih produkata glikozilacije". Rezultat ovog procesa je smanjenje endoneuralnog protoka krvi i endoneuralne hipoksije/ishemije, koja je povezana sa povećanom proizvodnjom slobodnih kiseoničnih radikala koji oštećuju perifernu nervu. Pored toga uočeno je smanjenje koncentracije antioksidanasa, kao što je glutation, u perifernim nervima.

U ispitivanjima sprovedenim na pacovima, dijabetes je indukovano uglavnom streptozotocinom, koji je imao za posledicu prethodno opisane biohemijske procese. Tioktinska kiselina je bila uključena u ove biohemijske procese dovodeći do smanjenog stvaranja „završnih produkata napredne glikozilacije“, poboljšanja endoneuralnog protoka krvi, povećanja koncentracije fiziološkog antioksidansa glutationa, i kao antioksidans za slobodne kiseonične radikale u dijabetesnom nervu.

Ovi efekti, uočeni u eksperimentalnim uslovima ukazuju da se funkcija perifernih nerava može poboljšati upotrebom tioktinske kiseline. Ovo se odnosi na senzorne poremećaje u dijabetesnoj polineuropatiji, koji se mogu manifestovati kao disestezija i parestezija u vidu osećaja peckanja, bola, utrnulosti, bockanja i mravinjanja.

Pored dosadašnjeg kliničkog iskustva u vezi sa simptomatskom terapijom dijabetesne polineuropatije tioktinskom kiselinom, koristan efekat tioktinske kiseline na proučavane simptome kao što su osećaj peckanja, parestezije, utrnulosti i bola, utvrđen je multicentričnom, placebo kontrolisanom studijom sprovedenom 1995. godine.

5.2. Farmakokinetički podaci

Tioktinska kiselina se brzo resorbuje nakon oralne primene kod ljudi. Zbog izraženog efekta prvog prolaza, apsolutna bioraspodivnost (u poređenju sa intravenskom primenom) oralno primenjene tioktinske kiseline iznosi približno 20%. Usled brze distribucije u tkivu, poluvreme eliminacije tioktinske kiseline iz plazme iznosi približno 25 minuta kod ljudi. U poređenju sa oralnim rastvorima, relativna bioraspodivnost tioktinske kiseline nakon oralne primene čvrstih farmaceutskih oblika iznosi više od 60 %. Maksimalna koncentracija u plazmi od približno 4 mikrograma/mL zabeležena je 30 minuta nakon oralne primene 600 mg tioktinske kiseline. U eksperimentima sprovedenim na životinjama (pacovi, psi) radioaktivnim obeležavanjem utvrđeno je da se tioktinska kiselina pretežno ekskretuje putem bubrega (80-90 %), tj. u obliku metabolita. Takođe i kod ljudi, vrlo male količine nepromenjene supstance se izlučuju urinom. Biotransformacija se pretežno odvija putem oksidativnog skraćivanja bočnih lanaca (beta-oksidacije) i/ili S-metilacije odgovarajućih tiola.

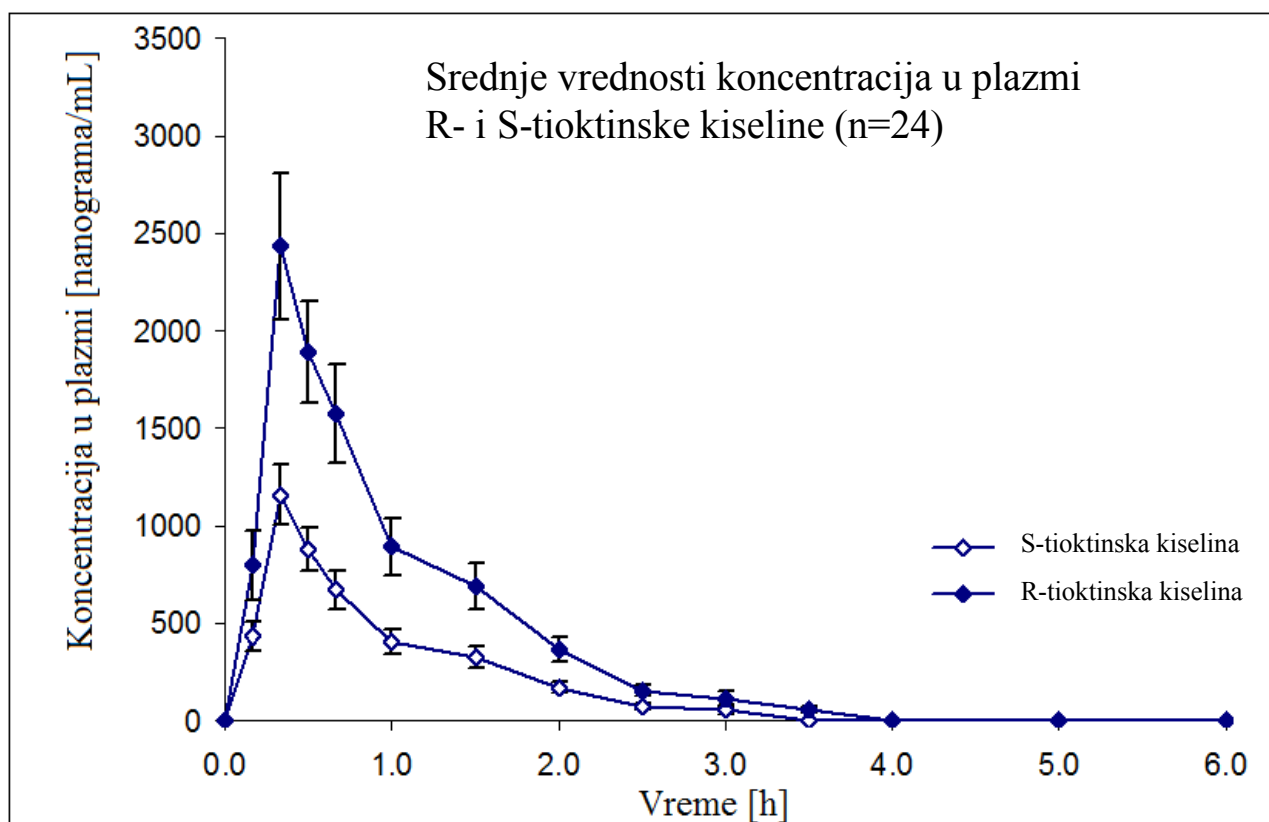
U In vitro uslovima je pokazano da tioktinska kiselina reaguje sa kompleksima jona metala (npr. sa cisplatinom). Tioktinska kiselina gradi teško rastvorljiva kompleksna jedinjenja sa molekulima šećera.

Komparativna studija bioraspodivnosti (otvorena, unakrsna studija) sprovedena 1997. godine kod 24 ispitanika (starosti 22-40 godina), pokazala je sledeće vrednosti oba enantiomera tioktinske kiseline nakon peroralne administracije pojedinačne doze jedne film tablete Thioctacid 600 HR u poređenju sa rastvorom za oralnu upotrebu (svaka doza odgovara 600 mg tioktinske kiseline):

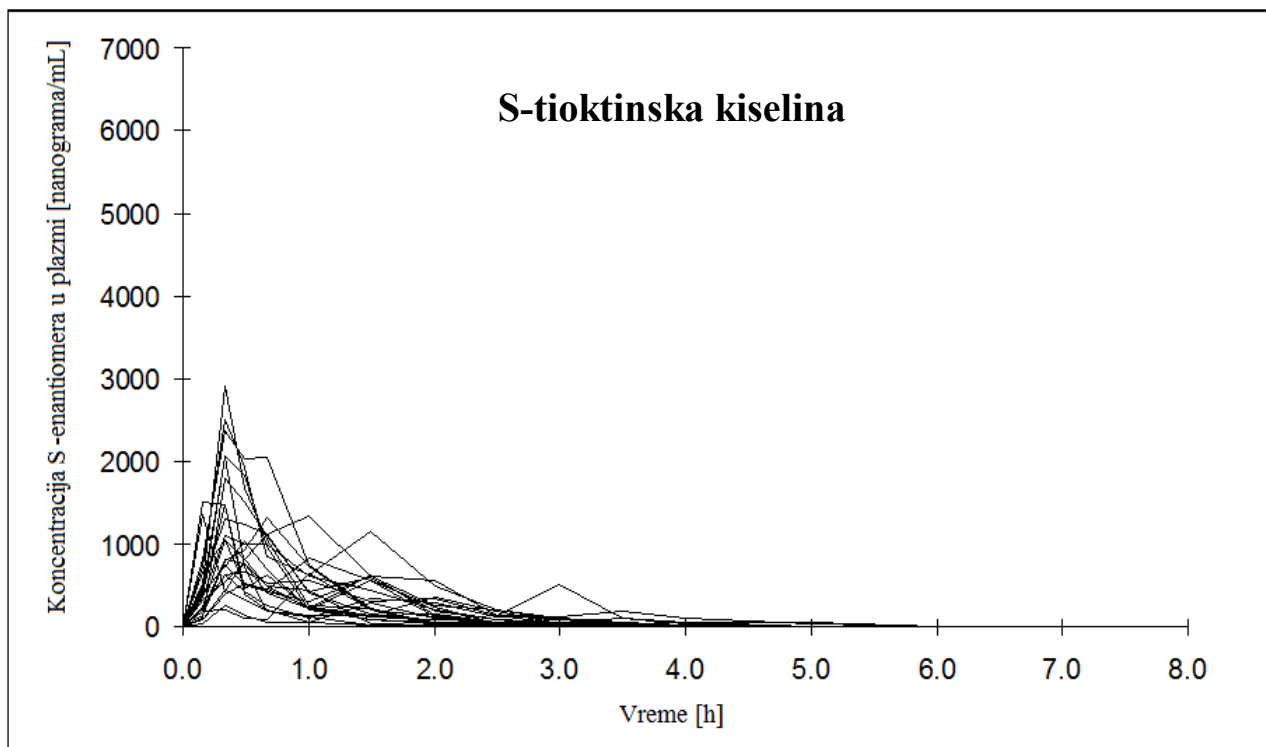
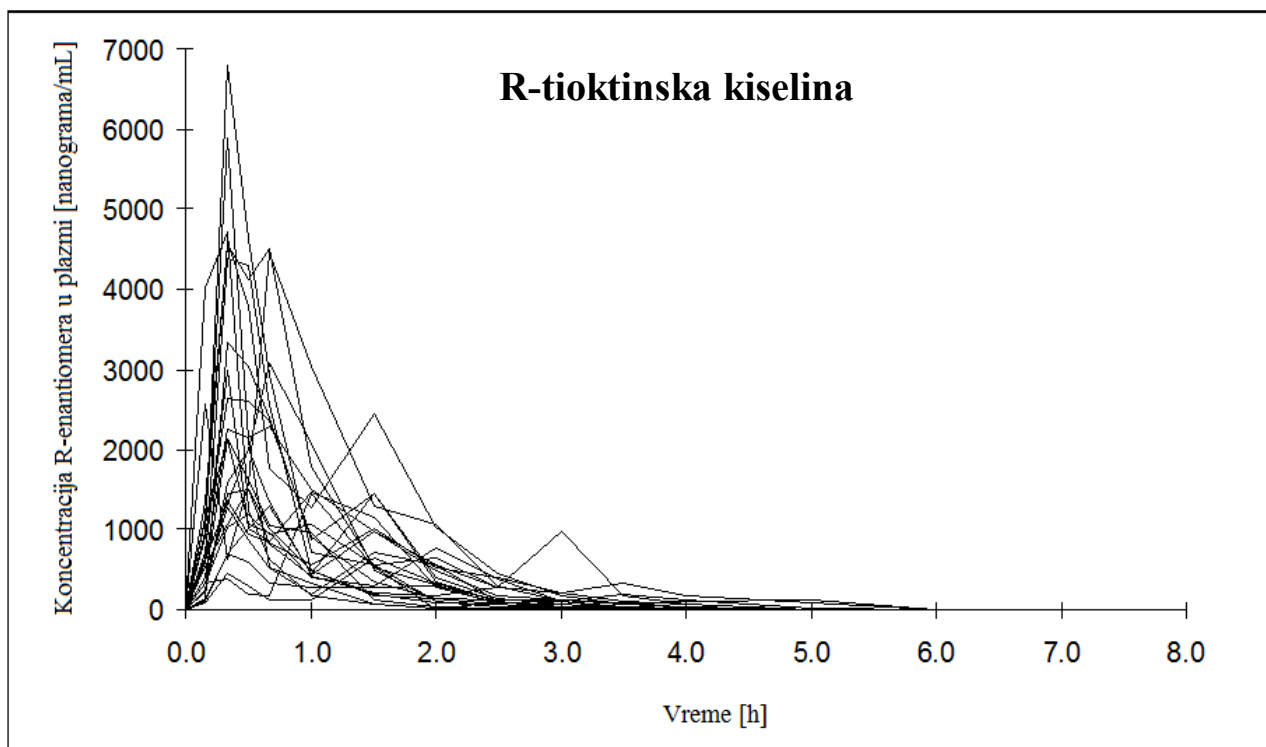
	Ispitivani lek		Referentni lek	
	R-tioktinska kiselina	S-tioktinska kiselina	R-tioktinska kiselina	S-tioktinska kiselina
C_{max} [nanograma/mL]	2796,96	1282,57	8946,44	4201,41
CV (%)	60,59	54,04	44,90	44,50
t_{max} [sat]	0,507	0,458	0,292	0,271
(Min-Max)	(0,333-1,50)	(0,167-1,50)	(0,167-0,50)	(0,167-0,333)
$PIK_{0-\infty}$ [nanograma·h/mL]	2335,14	1086,23	3912,90	1748,52
CV (%)	43,91	43,55	36,97	39,14

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

Promene koncentracije enantiomera u plazmi posle pojedinačne oralne doze od jedne film tablete leka Thioctacid 600 HR je predstavljena na grafiku koncentracije u funkciji vremena:



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



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

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

a) Akutna i hronična toksičnost

Toksikološki profil se karakteriše pojavom simptoma koji podjednako zahvataju vegetativni i centralni nervni sistem.

Posle ponovljene upotrebe, uočeno je da su drugi ciljni organi toksičnih doza jetra i bubrezi.

b) Mutagenost i karcinogeni potencijal

Ispitivanja mutagenog potencijala nisu ukazala na postojanje genetskih ili hromozomskih mutacija.

Nakon oralne primene kod pacova studije o karcinogenosti nisu ukazale na postojanje tumorogenog potencijala tioktinske kiseline. Studijom o dejstvu tioktinske kiseline na podsticanje tumora, u vezi sa karcinogenim N-nitrozo-dimetilaminom (NDEA) dobijeni su negativni rezultati.

c) Reproductivna toksičnost

Tioktinska kiselina ne utiče na plodnost ili rani embrionalni razvoj pacova do maksimalne oralne test doze od 68,1 mg/kg.

Nakon intravenske primene kod kunića, sve do doznog opsega maternalne toksičnosti nije ustanovljeno da tioktinska kiselina ispoljava teratogena svojstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana;

Hidroksipropilceluloza;

Magnezijum-stearat;

Film obloga tablete:

Hipromeloza;

Makrogol 6000;

Talk;

Titan-dioksid (E 171);

Indigo karmin (E 132), aluminijum-hidroksid lak;

Hinolin žuto (E 104), aluminijum-hidroksid lak.

6.2. Inkompatibilnost

Tioktinska kiselina *in vitro* reaguje sa kompleksima jona metala (npr. cisplatin). Tioktinska kiselina stvara teško rastvorljiva kompleksna jedinjenja sa molekulima šećera (npr. rastvor levuloze).

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je tamna staklena boca (tip II ili III) sa LDPE zatvaračem koja sadrži 30 film tableta. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca (ukupno 30 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

VIATRIS HEALTHCARE D.O.O.
Bulevar Mihajla Pupina 115a
Beograd-Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03953-21-001

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

Datum prve dozvole: 06.10.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 31.05.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2022.