

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тиоктацид 600 HR 600 mg филмирани таблетки
Thioctacid 600 HR 600 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 600 mg тиоктова киселина (*thioctic acid*) като лекарствено вещество.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптомите на периферната (сензомоторна) диабетна полиневропатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приема се 1 филмирана таблетка Тиоктацид 600 HR (еквивалентна на 600 mg тиоктова киселина) дневно като единична доза, приблизително половин час преди първото хранене.

При силно изразена симптоматика на периферната (сензомоторна) диабетна полиневропатия се препоръчва инициална парентерална терапия.

Тиоктацид 600 HR филмирани таблетки трябва да се приемат цели, несдъвкани, с достатъчно количество течност на празен стомах. Едновременният прием с храната може да доведе до намалена абсорбция на тиоктовата киселина. Затова е много важно, особено при пациенти с удължен стомашен пасаж, таблетката да се приема половин час преди закуска.

Може да се наложи продължително лечение, тъй като диабетната полиневропатия е хронично заболяване.

Важно изискване за терапия на диабетната полиневропатия е оптималния контрол на диабета.

Тиоктацид 600 HR е противопоказан при деца (вижте т.4.3).

4.3 Противопоказания

Тиоктацид 600 HR не трябва да се приема от пациенти със свръхчувствителност към тиоктова киселина или някое от помощните вещества.

Забележка:

Деца и подрастващи не бива да се лекуват с Тиоктацид 600 HR, поради липса на достатъчно клиничен опит в тези възрастови групи.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

След прием на Тиоктацид 600 HR може да се забележи необичайна миризма на урината, което обаче няма клинично значение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9900094
Разрешение №	BG/MA/MP-4390
Одобрение №	1.0.12.2018



Случаи на инсулинов автоимунен синдром (IAS) са съобщавани по време на лечение с тиоктова киселина. Пациенти с генотип на човешки левкоцитен антиген като HLA-DRB1*04:06 и HLA-DRB1*04:03 алели са по-податливи към развитие на IAS при лечение с тиоктова киселина. HLA-DRB1*04:03 алел (Отношение на вероятностите относно чувствителност към IAS: 1,6) се открива основно в бялата раса, с по-високо разпространение в Южна, отколкото в Северна Европа и HLA-DRB1*04:06 алел (Отношение на вероятностите относно чувствителност към IAS: 56,6) се открива основно в японските и корейските пациенти.

IAS трябва да се има предвид при диференциалната диагностика на спонтанна хипогликемия при пациенти, използващи тиоктова киселина (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При едновременна употреба с Тиоктацид 600 HR цисплатината губи действието си.

Тиоктовата киселина е метален хелатор. Поради това от основни съображения той не трябва да се приема едновременно с метални съединения (напр. желязо-съдържащи продукти, магнезий-съдържащи продукти, както и с млечни продукти, поради съдържащия се в тях калций). Ако Тиоктацид 600 HR се приема 30 минути преди закуска, продукти на желязото и магнезия може да се приемат на обяд или вечеря.

Тъй като може да бъде засилен хипогликемичния ефект на инсулина и на оралните антидиабетни лекарствени продукти, се препоръчва редовен мониторинг на кръвната глюкоза, особено в началото на терапията с Тиоктацид 600 HR. В отделни случаи може да се наложи редуциране на дозата на инсулина или на оралните антидиабетни лекарствени продукти с цел избягване на симптомите на хипогликемията.

Редовната употреба на алкохол представлява значителен рисков фактор за възникване и прогресиране на невропатична клинична картина и това може да доведе до намаляване на успеха от лечението с Тиоктацид 600 HR. Поради това пациенти с диабетна полиневропатия трябва, доколкото е възможно, да се въздържат от консумацията на алкохол. Това важи и за свободните от лечение интервали.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Съгласно основните принципи на медикаментозното лечение лекарственият продукт трябва да се предписва на бременни и кърмещи жени само след строга преценка на съотношението полза/риск. Бременни и кърмещи жени трябва да се лекуват с тиоктова киселина при неотложни индикации и само по лекарско предписание. От публикуваните досега резултати за репродуктивната токсичност няма налични данни за повлияване на фертилитета или на ранното ембрионално развитие. Няма доказателства за ембриотоксични ефекти.

Няма данни за преминаване на лекарството в майчиното мляко.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При оценяване на нежеланите лекарствени реакции са използвани следните данни за честотата на тяхното проявление:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Редки ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)



Много редки (<1/10000), включват нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене;

Много редки: повръщане, коремна болка, болки в червата и диария.

Реакции на свръхчувствителност

Много редки: алергични реакции като кожен обрив, уртикария и сърбеж.

Нарушения на нервната система

Чести: чувство за замаяване или световъртеж;

Много редки: промяна или нарушения на вкуса.

Нарушения на имунната система

„С неизвестна честота“: инсулинов автоимунен синдром (вж. точка 4.4)

Общи нарушения

Много редки: нивото на кръвната захар може да се понижи поради повишена глюкозна утилизация; във връзка с това могат да се появят хипогликемични симптоми, придружени с замаяност, изпотяване, главоболие и зрителни нарушения.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

Уебсайт: www.bda.bg

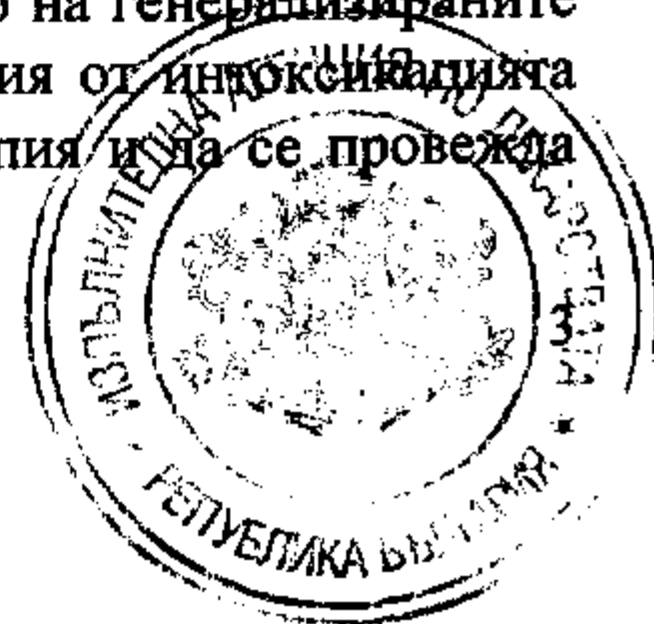
4.9 Предозиране

В случай на предозиране може да се появят гадене, повръщане и главоболие.

След непредумишлен перорален прием или прием със суицидна цел на дози от 10 до 40 g тиоктова киселина в комбинация с алкохол са описани случаи на тежки интоксикации, понякога с летален изход. Клиничните симптоми на интоксикация се проявяват първоначално в психомоторна възбуда или замъгляване на съзнанието, като по-нататъшното протичане е съпроводено с типични прояви като генерализирани пристъпи и развитие на лактатна ацидоза. Като последствия от интоксикация с високи дози тиоктова киселина са описани и хипогликемия, шок, рабдомиолиза, хемолiza, дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК), супресия на костния мозък и множествена органна недостатъчност.

Терапевтични мерки при интоксикация:

Дори при най-малкото съмнение за интоксикация с Тиоктацид 600 HR (напр. повече от 10 таблетки от 600 mg при възрастни и >50 mg/kg телесно тегло при деца) се налага незабавна хоспитализация и предприемане на общи терапевтични мерки в случай на интоксикация (напр. предизвикване на повръщане, промивка на стомаха, прием на активен въглен и др.). Лечението на генерализираните пристъпи, лактатната ацидоза и на другите животозастрашаващи последствия от интоксикацията трябва да е в съответствие с принципите на съвременната интензивна терапия и да се провежда



симптоматично. Ползата от прилагане на хемодиализа и на техниките на хемоперфузия и филтриране при форсираното елиминиране на тиоктовата киселина засега не е потвърдена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма
АТС код: A16AX01

Тиоктовата киселина е витаминopodobна субстанция с коензимна функция при окислителното карбоксилиране на алфа-кетоновите киселини. При високо развитите организми се произвежда ендогенно.

Хипогликемията, предизвикана от захарния диабет, води до натрупване на глюкоза в матриксните протеини на кръвоносните съдове и до образуване на т. нар. "крайни продукти на гликирането". Този процес води до намаляване на ендоневралния кръвен поток и до ендоневрална хипоксия/исхемия. Това е свързано с повишена продукция на свободни кислородни радикали, които увреждат периферните нерви. Освен това в периферните нерви се установява изчерпване на антиоксидантите, като напр. глутатиона.

В проучвания с плъхове е установено, че тиоктовата киселина въздейства върху биохимичните процеси, отключени от стрептозоцин-индуциран диабет чрез: намаляване образуването на крайните продукти на гликиране, подобряване на ендотелния кръвоток, увеличаване физиологичните нива на антиоксиданта глутатион и антиоксидантно действие върху свободните кислородни радикали в диабетния нерв.

Тези ефекти, наблюдавани в експериментална ситуация, показват, че функцията на периферните нерви значително може да бъде подобрена от тиоктовата киселина. Това се отнася за сензорните нарушения при диабетната полиневропатия, които могат да се проявят като дизестезии, парестезии, като напр. парене, болка, чувство за глухота, мравучкане.

Като допълнение към предишни клинични открития, свързани със симптоматичното лечение на диабетната полиневропатия с тиоктова киселина, в мултицентрово плацебо-контролирано проучване през 1995 е доказано, че тиоктовата киселина има благоприятни ефекти върху изследваните симптоми: парене, парестезии, изтръпване и болка.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием при хора тиоктовата киселина се резорбира бързо. Вследствие на изразения *first-pass*-ефект абсолютната бионаличност (сравнена с *i.v.* приложение) на тиоктовата киселина (определена като базисна субстанция) при Тиоктацид® 600 HR филмирани таблетки е около 20%. Благодарение на бързото разпределение в тъканите, времето на плазмен полуживот на тиоктовата киселина при хората възлиза на около 25 минути. Максимално плазмено ниво от около 4 µg/ml е измерено около половин час след перорален прием на 600 mg тиоктова киселина. Чрез радиоактивно маркиране при опити с животни (плъхове, кучета) е доказано отделянето предимно чрез бъбреците (80-90%), под формата на метаболити. При хора в урината са открити незначителни количества елиминирана интактна субстанция. Биотрансформацията се осъществява предимно чрез оксидативно (β-окисление) скъсяване на страничните вериги и/или чрез S-метиране на съответните тиоли.

Тиоктовата киселина *in-vitro* реагира с метални йонни комплексни съединения (например цисплатина). Тя формира трудноразтворими комплексни съединения със захарни молекули.

Бионаличност

Вследствие на изразения *first-pass*-ефект абсолютната бионаличност (сравнена с *i.v.* апликация) на тиоктовата киселина (определена като базисна субстанция) при Тиоктацид® 600 HR филмирани таблетки е около 20%. Подобно на пероралния разтвор, който е стандарт за максималната абсорбция, Тиоктацид® 600 HR показва профил на резорбция с бързо проникване на лекарственото вещество.



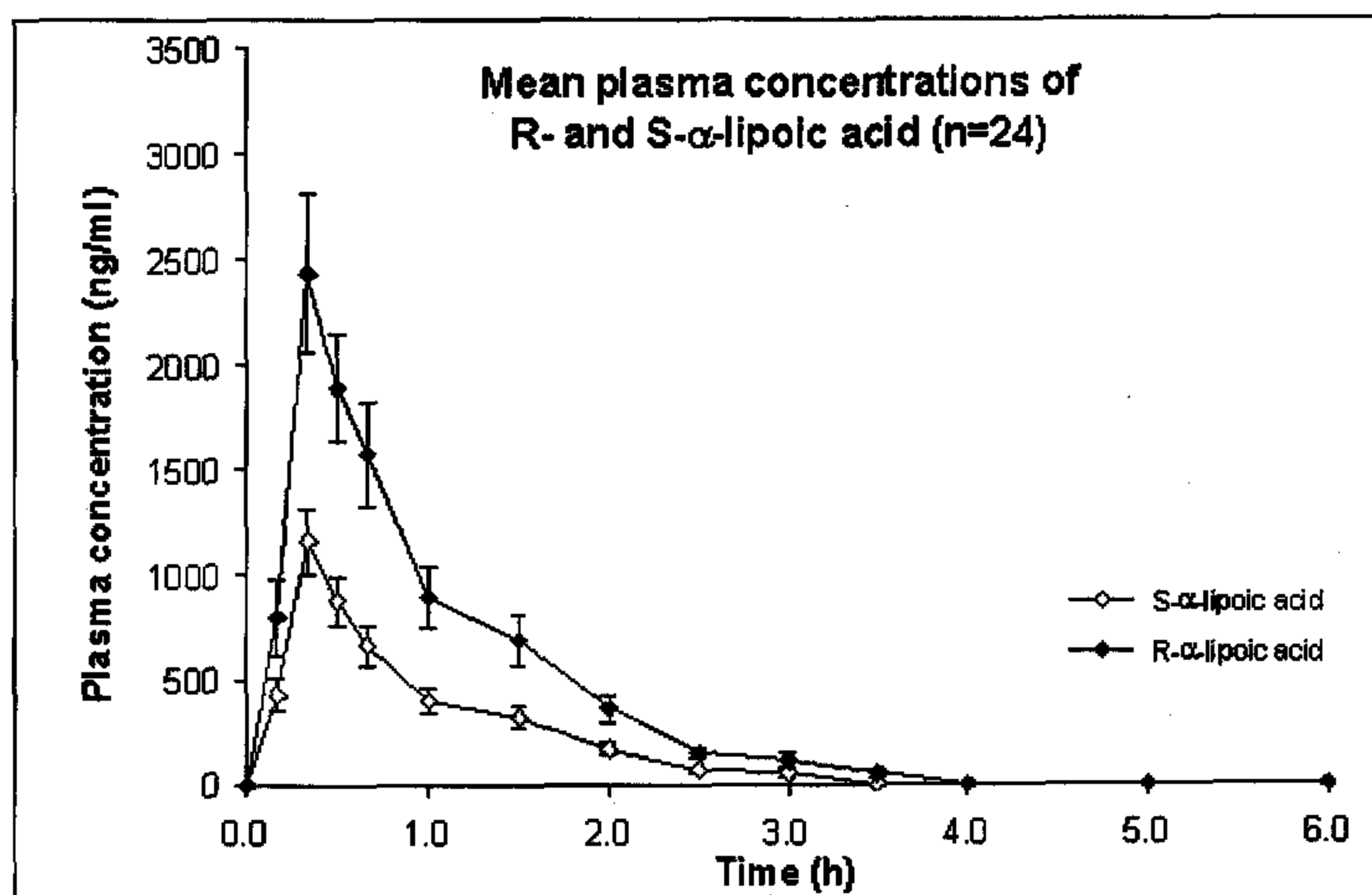
съчетано с намалена индивидуална вариабилност. Относителната бионаличност на Тиоктацид® 600 HR (в сравнение с разтвор перорален) е >60%.

При проведено през 1997 г. сравнително изследване на бионаличност (открито, кръстосано) с 24 доброволци (22-40 години) при еднократен прием на 1 филмирана таблетка Тиоктацид® 600 HR в сравнение с прием на перорален разтвор (съответстващ на 600 mg тиоктова киселина) са получени следните стойности за двата енантиомера на тиоктовата киселина:

	Тестван лекарствен продукт (Тиоктацид® 600HR)		Референтен лекарствен продукт (разтвор перорален)	
	R-тиоктова киселина	S-тиоктова киселина	R-тиоктова киселина	S-тиоктова киселина
C_{max} , [ng/ml]	2796.96	1282.57	8946.44	4201.41
VK (%)	60.59	54.04	44.90	44.50
$t_{max,0-12}(h)$	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)
$AUC_{0-\infty}$	2335.14	1086.23	3912.90	1748.52
[ng/ml.h]				
CV (%)	43.91	43.55	36.97	39.14

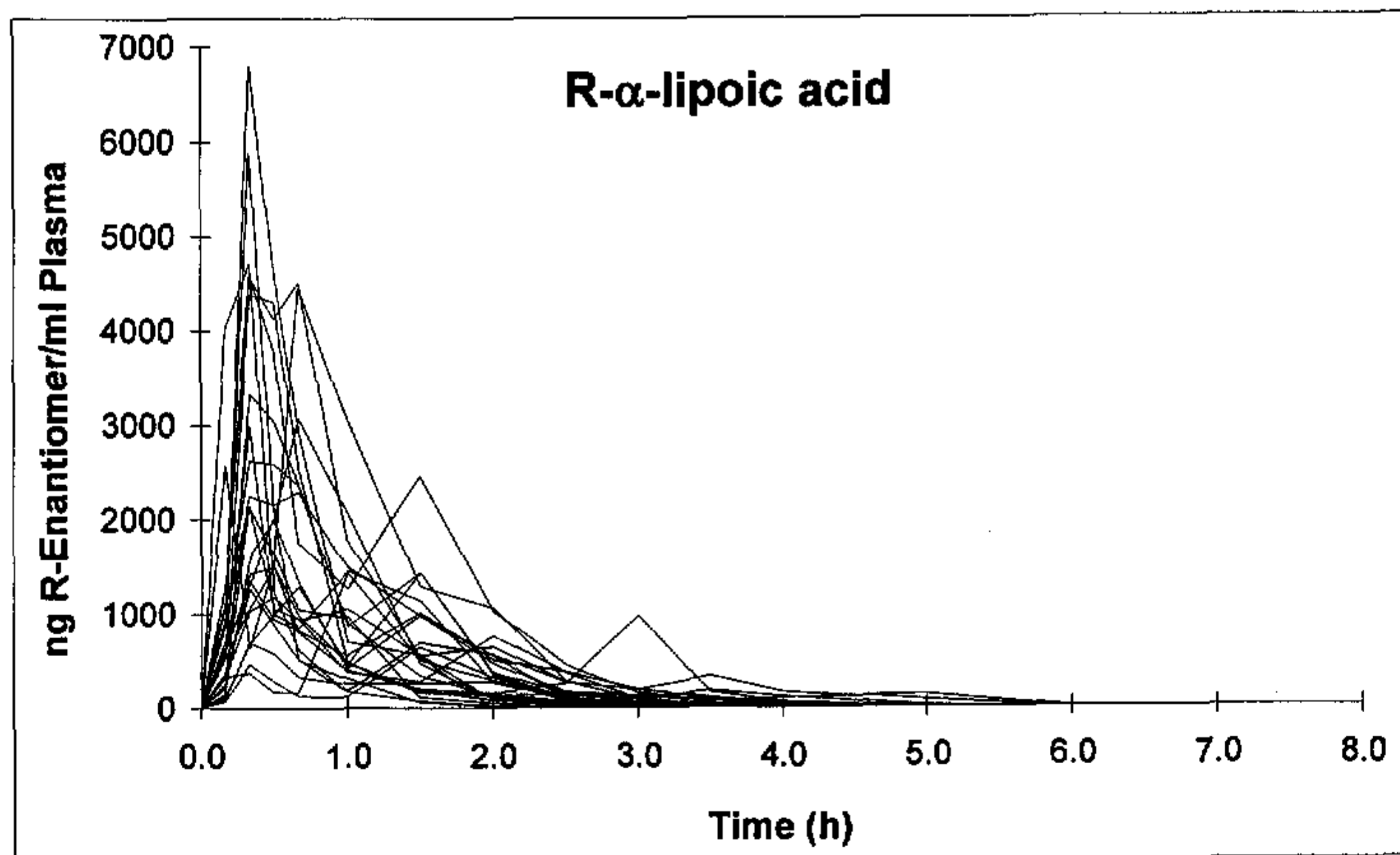
Данните са за стойностите на средни величини и вариационния коефициент (VK), респ. минимум и максимум.

Плазмени нива на енантиомерите след прием на 1 филмирана таблетка Тиоктацид® 600 HR, представени чрез диаграма концентрация-време:

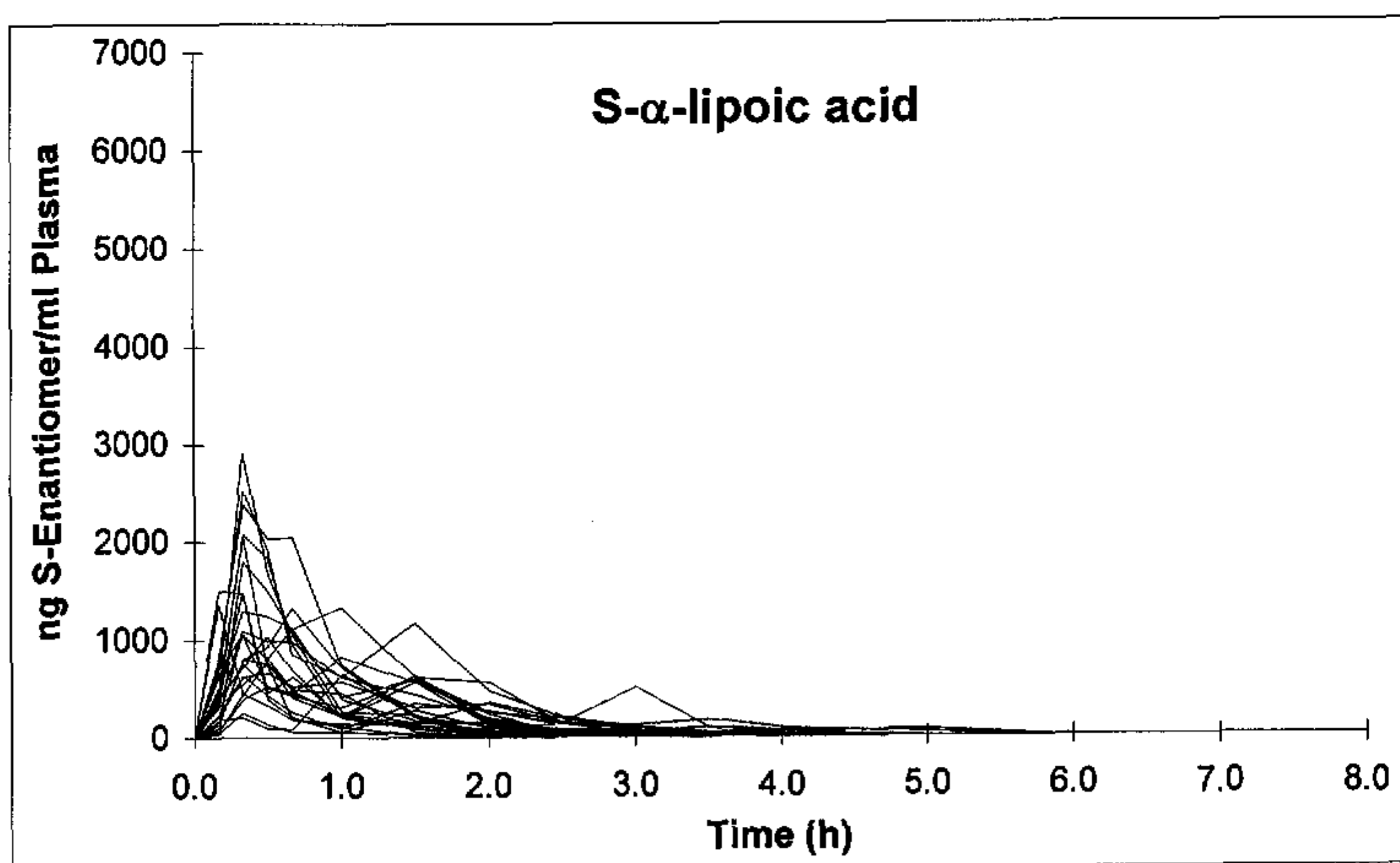


Фигура 1: Средни плазмени нива (аритметични стойности $\pm$ SEM) на R- и S-тиоктова киселина и при 24 доброволци (12 мъже и 12 жени) след перорален прием на 600 mg рацемична смес на тиоктова киселина под формата на Тиоктацид® 600 HR филмирани таблетки.





Фигура 2: Плазмени нива на R- и S-тиоктова киселина, измерени при 24 доброволци (12 мъже и 12 жени) след перорален прием на 600 mg рацемична смес на тиоктова киселина под формата на Тиоктацид® 600 HR филмирани таблетки.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра и хронична токсичност

Профилът на токсичност се характеризира със симптоми, които засягат еднакво както вегетативната, така и централната нервна система (вж т.4.9. "Предозиране"). След повторна апликация е установено, че таргетните органи са черният дроб и бъбреците.

Мутагенност и туморогенен потенциал



Проведените изследвания за мутагенен потенциал не дават доказателства за генни и хромозомни мутации.

Клинични изпитания с плъхове за канцерогенност след перорален прием не показват никакви доказателства за карциногенен потенциал на тиоктовата киселина. Клинично изпитване за тумор-провокиращ ефект на тиоктовата киселина във връзка с канцерогенния агент N-нитрозодиметиламин (NDEA) дава негативни резултати.

Токсичност върху репродуктивната система

При максимални перорални дози до 68,1 mg/kg тиоктовата киселина не оказва влияние върху фертилитета или върху ранното ембрионално развитие при плъхове.

При зайци не се наблюдава развитие на малформации при интравенозно приложение на дози до токсичните за майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ниско субституирана хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат

Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза

Макрогол 6000

Талк

Титанов диоксид (E 171)

Алуминиева сол (E 104) на хиолиново жълто

Алуминиева сол (E 132) на индигокармин

6.2 Несъвместимости

Тиоктовата киселина реагира *in vitro* с метал-йонни комплекси (напр. с цисплатина). Тиоктовата киселина формира трудноразтворими комплексни съединения със захарни молекули.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C!

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка:

Кафява стъклена бутилка (заводско стъкло, III хидролитичен клас), с оригинална запушалка (полиетилен) и етикет с означени партиден номер, срок на годност, както и данни, съгласно специфичните за всяка страна изисквания.

Вторична опаковка:

Картонена кутия, листовка за пациента.

Видове опаковки

Опаковки, съдържащи 30, 60 и 100 броя филмирани таблетки.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Майлан ЕООД
Офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. 9900094

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 22.03.1999
Дата на последно подновяване: 10.03.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2018

