

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Thioctacid HR 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar je tioktatna kiselina.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg tioktatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Thioctacid HR 600 mg filmom obložene tablete su bikonveksne, filmom obložene tablete, žuto-zelene mat boje, dimenzija 18,1 mm-18,3 mm x 8,1 mm-8,3 mm x 5,9 mm-6,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje periferne (senzomotorne) dijabetične polineuropatije.

Thioctacid HR 600 mg filmom obložene tablete je indiciran u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Ukupna dnevna doza je jedna filmom obložena tableta lijeka Thioctacid HR 600 mg filmom obložene tablete (600 mg tioktatne kiseline).

Kod jače izraženih simptoma periferne (senzomotorne) dijabetične polineuropatije liječenje se može započeti primjenom infuzije tioktatne kiseline.

Način primjene

Thioctacid HR 600 mg filmom obložene tablete se ne smiju gristi, već ih treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine, natašte, otprilike 30 minuta prije prvog obroka. Istodobno uzimanje hrane može poremetiti apsorpciju tioktatne kiseline. Stoga je iznimno važno, osobito kod bolesnika s produljenim vremenom pražnjenja želuca, popiti tabletu pola sata prije doručka.

Dijabetična polineuropatija je bolest kroničnog tijeka te najčešće zahtijeva dugotrajno liječenje. Osnovu liječenja dijabetične polineuropatije čini optimalna kontrola dijabetesa.

Pedijatrijska populacija i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost lijeka Thioctacid HR u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene (vidi dio 4.4).

Starije osobe

Nisu provedene studije na starijim osobama.

Oštećena funkcija bubrega

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećena funkcija jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatni tvar (tioktatnu kiselinu) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nakon primjene lijeka Thioctacid HR može se zamijetiti neuobičajen miris urina koji nema nikakvoga kliničkog značaja.

Slučajevi autoimunog inzulinskog sindroma (engl. Insulin Autoimmune Syndrome, IAS) prijavljeni su tijekom liječenja tioktatnom kiselinom. Bolesnici s genotipom humanog leukocitnog antigena poput HLA-DRB1*04:06 i HLA-DRB1*04:03 alela, podložniji su razvitku IAS-a kada se liječe tioktatnom kiselinom. HLA-DRB1*04:03 alel (omjer izgleda podložnosti prema IAS: 1,6) posebno je prisutan u bijelaca, s većom prevalencijom na jugu u odnosu na sjever Europe i HLA-DRB1*04:06 alel (omjer izgleda podložnosti prema IAS: 56,6) posebno je prisutan u japanskih i korejskih bolesnika.

IAS je potrebno uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi spontane hipoglikemije u bolesnika koji koriste tioktatnu kiselinu (vidjeti dio 4.8.).

Djeca i adolescenti se ne smiju liječiti s lijekom Thioctacid HR zbog nedostatnog kliničkog iskustva u primjeni u toj dobnoj skupini.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Izostanak odgovora na cisplatin kod istodobne primjene s lijekom Thioctacid HR.

Tioktatna kiselina se veže s metalima te se zbog toga ne smije primjenjivati u kombinaciji s pripravcima koji sadržavaju metale (npr. preparati željeza, preparati magnezija te mliječni proizvodi zbog sadržaja kalcija). Ako je ukupna dnevna doza lijeka Thioctacid HR uzeta 30 minuta prije doručka, preparati željeza i/ili magnezija se mogu uzeti tek u vrijeme ručka ili navečer.

Učinak inzulina i/ili oralnih antidijabetika na snižavanje razine šećera u krvi može biti pojačan. Stoga je vrlo važno redovito pratiti razinu šećera u krvi, osobito na početku liječenja s tioktatnom kiselinom. U pojedinim slučajevima može biti potrebno smanjiti dozu inzulina i/ili oralnih antidijabetika kako bi se izbjegli simptomi hipoglikemije.

Oprez

Redovito konzumiranje alkohola predstavlja značajan faktor rizika za razvoj i progresiju kliničke slike neuropatije te može negativno djelovati na uspjeh liječenja lijekom Thioctacid HR.

Stoga se bolesnicima s dijabetičnom polineuropatijom preporučuje izbjegavanje konzumacije alkohola čak i tijekom razdoblja bez liječenja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Jedno od osnovnih pravila farmakoterapije je da bi, prije primjene ikojeg lijeka tijekom trudnoće i dojenja, bilo nužno pažljivo procijeniti omjer rizika i koristi.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tioktatne kiseline u trudnica ograničeni. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazala nikakva štetna djelovanja tioktatne kiseline na plodnost ni na rani embrionalni razvoj, odnosno nisu uočena nikakva štetna djelovanja na plod (vidjeti dio 5.3). Trudnice mogu biti liječene tioktatnom kiselinom tek nakon što liječnik utvrdi da moguća dobrobit opravdava rizik za fetus.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju tioktatne kiseline u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili prekidu liječenja tioktatnom kiselinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za dojlju.

Plodnost

Nema podataka ili su podaci o učinku tioktatne kiseline na plodnost ograničeni. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala utjecaj na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Thioctacid HR umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pojava omaglice, vrtoglavice i zamućenog vida može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti.

Učestalost nuspojava je definirana kao:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (nije moguće procijeniti na temelju dostupnih podataka)

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina.

Vrlo rijetko: povraćanje, bol u abdomenu, dijareja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: osip, urtikarija, svrbež.

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica.

Vrlo rijetko: izmijenjen osjet okusa.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: autoimuni inzulinski sindrom (vidjeti dio 4.4.).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo rijetko: znojenje, glavobolja i zamućen vid.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: smanjenje razine šećera u krvi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)*

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja mogu se pojaviti mučnina, povraćanje i glavobolja.

Nakon slučajnog ili namjernog oralnog uzimanja 10-40 g tioktatne kiseline u kombinaciji s konzumiranjem alkohola zabilježeni su slučajevi teške intoksikacije katkad s letalnim ishodom. Klinička slika tako teške intoksikacije može se predstaviti psihomotornim nemirnom ili poremećajem svijesti s naknadnim razvojem generaliziranih napadaja i mliječne acidoze. Kao posljedica intoksikacije visokim dozama tioktatne kiseline zabilježeni su hipoglikemija, šok, rabdomioliza, hemoliza, diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK), depresija koštane srži i multipla organska disfunkcija.

Postupak u slučaju intoksikacije:

Čak i u slučaju sumnje na intoksikaciju s lijekom Thioctacid 600 HR (npr. više od 10 tableta jačine 600 mg kod odraslih i više od 50 mg/kg tjelesne težine kod djece) potrebna je hitna hospitalizacija i poduzimanje standardnih postupaka pri liječenju intoksikacije (npr. izazivanje povraćanja, lavaža želuca, aktivni ugljen, itd.). Liječenje generaliziranih napadaja, mliječne acidoze i drugih životno ugrožavajućih posljedica intoksikacije je simptomatsko i treba se provesti u skladu s najnovijim načelima intenzivne skrbi.

Do sada nije dokazana korist od ubrzane eliminacije tioktatne kiseline hemodijalizom, hemoperfuzijom ili filtracijskim metodama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

ATK: A16AX01 – ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, tioktatna kiselina.

Tioktatnakiselina je slična vitaminu međutim, radi se o endogenoj supstanciji koja ima funkciju koenzima u oksidacijskoj dekarboksilaciji alfa keto kiseline.

Hiperglikemija, prouzročena diabetes melitusom dovodi do nakupljanja glukoze na strukturnim proteinima krvnih žila i time do stvaranja takozvanih 'krajnjih produkata glikozilacije'. Taj proces rezultira smanjenjem endoneuralnog krvnog protoka i endoneuralnom hipoksijom / ishemijom udruženom s povećanim stvaranjem slobodnih radikala kisika koji također oštećuju periferne živce. Isto tako je uočeno smanjenje antioksidansa (npr. glutaciona) u perifernim živcima.

U istraživanjima na štakorima dijabetes je izazvan pomoću streptozotocina što je prouzročilo gore opisane biokemijske procese. Na konačni rezultat u navedenim procesima tioktatna kiselina utjecala je smanjenjem stvaranja krajnjih produkata glikozilacije, poboljšanjem endoneuralnog krvnog protoka, povišenjem fiziološke razine antioksidansa glutaciona kao i antioksidansa za slobodne radikale kisika u živcu oštećenom dijabetesom.

Ti učinci zapaženi u istraživanjima podržavaju teoriju da se funkcionalnost perifernih živaca može poboljšati primjenom tioktatne kiseline. To se odnosi na osjetilne poremećaje kod dijabetične polineuropatije koji uključuju dizesteziju, paresteziju u vidu osjećaja žarenja, bol, utrnulost i mravinjanje.

Uz klinička zapažanja vezana za simptomatsko liječenje dijabetičke polineuropatije s tioktatnom kiselinom, povoljan učinak tioktatne kiseline na ispitivane simptome žarenja, parestezije, utrnulosti i boli, pokazan je i u multicentričnom, placebo-kontroliranom ispitivanju provedenom 1995. godine.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, tioktatna kiselina se kod ljudi brzo apsorbira.

Distribucija

Uslijed izraženog učinka prvog prolaza kroz jetru, apsolutna bioraspoloživost (uspoređena s intravenskom primjenom) oralno primijenjene tioktatne kiseline iznosi oko 20%. Zbog brze raspodjele u tkiva, poluvijek u plazmi za tioktatnu kiselinu kod ljudi iznosi oko 25 minuta. U usporedbi s oralnim otopinama, relativna bioraspoloživost tioktatne kiseline nakon oralne primjene čvrstog farmaceutskog oblika je veća od 60%. Vršne razine u plazmi od otprilike 4µg/ml izmjerene su otprilike 0,5 sati nakon oralne primjene 600 mg tioktatne kiseline.

Biotransformacija

Biotransformacija se najvećim dijelom odvija oksidacijskom redukcijom postraničnog lanca (beta-oksidacija) i/ili S-metilacijom odgovarajućih tiola

In vitro, tioktatna kiselina reagira s kompleksima metalnih iona (npr. cisplatin). Tioktatna kiselina ulazi u teško topive kompleksne spojeve s molekulama šećera.

Eliminacija

U istraživanjima na životinjama (štakor, pas), radioaktivnim označavanjem bilo je moguće pokazati da se tioktatna kiselina izlučuje najvećim dijelom bubrezima (80-90% ukupne doze) i to uglavnom u obliku metabolita. I kod ljudi su također tek male količine nepromijenjene tvari izlučene u urin..

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

- a) Akutna i kronična toksičnost
Profil toksičnosti karakteriziran je simptomima vegetativnog kao i središnjeg živčanog sustava.
Nakon višekratnih primjena toksičnih doza ostali ciljni organi toksičnog djelovanja bili su uglavnom jetra i bubreg.
- b) Mutageni i karcinogeni potencijal
Ispitivanja mutagenog potencijala nisu pokazala nikakve genetske odnosno kromosomske mutacije.

Nakon oralne primjene kod štakora, nije bilo znakova karcinogenog potencijala tioktatne kiseline u istraživanju karcinogenosti. Ispitivanje učinka tioktatne kiseline na poticanje rasta tumora nakon primjene s karcinogenim N-nitrozo-dimetil aminom (NDEA) dalo je negativan rezultat.

- c) Reproductivna toksičnost
Kod štakora pri ispitivanim oralnim dozama do najviše doze od 68,1 mg/kg, tioktatna kiselina nema utjecaja na fertilitet i rani embrionalni razvoj. Kod kunića nakon intravenske primjene doza toksičnih za ženku, nisu opažena teratogena svojstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana
magnezijev stearat
hidroksipropilceluloza
hipromeloza
makrogol 6000
talk
titanijev dioksid (E171)
boja Quinoline yellow (E104)
boja Indigo carmine (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

In vitro, tioktatna kiselina reagira s kompleksima metalnih iona (npr. cisplatin). Tioktatna kiselina stvara teško topive kompleksne spojeve s molekulama šećera (npr. otopina levuloze).

6.3 Rok valjanosti

5 godina.
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice je 12 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica, hidrolitička klasa III s originalnim polietilenskim zatvaračem.
30 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.
Neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-982012193

9. DATUM PRVOGA ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. svibnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 07. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. listopada 2020.