

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Thioctacid® 600 XP / Тиоктацид® 600 XP

Филм-обложена таблета која содржи 600 мг алфа-липоична киселина

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција: Алфа-липоична киселина

1 филм обложена таблета содржи: 600 мг алфа-липоична киселина

За помошните состојки, видете поглавје 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекување на симптоми на периферна (сензомоторна) дијабетична полиневропатија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дневна доза е 1 филм-обложена таблета Тиоктацид® 600 XP (еквивалентна на 600 мг алфа-липоична киселина), која се зема како единечна доза 30 минути пред првиот оброк.

Во случај на тешки симптоми на периферна (сензомоторна) дијабетична полиневропатија, терапијата може да се започне со парентерална примена на алфа-липоична киселина, во вид на интравенска инфузија.



Тиоцтацид® 600 XR таблетите не треба да се цвакаат, и треба да се земаат со соодветна количина на течност, на празен желудник. Истовремено земање на храна може да ја наруши ресорпцијата на алфа-липоична киселина. Поради тоа-многу е важно - особено кај пациенти со продолжено желудочно празнење, таблетата да се земе половина час пред појадокот.

Поради фактот што дијабетичната полиневропатија е хронична болест, потребна е доолготрајна терапија.

Основно во терапијата на дијабетичната полиневропатија е оптимална контрола на дијабетесот.

Тиоцтацид® 600 XR е контраиндициран кај деца (видете секција 4.3).

4.3 Контраиндикации

Тиоцтацид® 600 XR е апсолутно контраиндициран кај пациенти со позната преосетливост кон алфа-липоична киселина, или кон некоја од останатите состојки на лекот.

Забелешка:

Деца и адолесценти, не смее да се третираат со Тиоцтацид® 600 XR, бидејќи нема клинички искуства кај оваа возрастна група.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

За време на администрација на Тиоцтацид® 600 XR, може да се забележи абнормален мирис на урината, но тоа нема клиничко значење.

Пријавени се случаи на Инсулински автоимун синдром (ИАС) за време на терапија со тиоктична киселина. Пациентите со хуман леукоцитен антигенски генотип како ХЛА-ДРБ1 * 04: 06 и ХЛА-ДРБ1 * 04: 03 алеи се повеќе подложни за развој на ИАС кога се третираат со тиоктична киселина. ХЛА-ДРБ1 * 04: 03 алелата (чувствителност на ИАС однос 1.6) е особена кај Кавказите, со повисока преваленца во јужна отколку во северна Европа и ХЛА-ДРБ1 * 04: 06 алела (чувствителност на ИАС однос 56.6) особено се наоѓа кај Јапонски и Корејски пациенти.

ИАС треба да се земе во предвид во диференцијалната дијагноза на спонтани хипогликемии кај пациенти кои користат тиоктична киселина (види дел 4.8)

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција



При истовремена употреба на Цисплатин и Тиоцтацид® 600 ХР, доаѓа до губење на одговорот на Цисплатин.

Алфа - липоичната киселина е метален хелатор, и поради тоа, не треба да се дава заедно со производи што содржат метали (препарати на железо, препарати на магнезиум, и млечни производи- бидејќи содржат калциум). Ако вкупната дневна доза на Тиоцтацид® 600 ХР е земена 30 минути пред доручек, препаратите со железо и/или магнезиум може да се земат за време на ручек, или навечер.

Може да се подобри ефектот на инсулин и на оралните антидијабетици во намалување на гликозата во крвта. Поради тоа, особено при започнување на терапија со алфа-липоична киселина, потребен е мониторинг на гликемијата. Со цел да се избегнат симптомите на хипогликемија, кај индивидуални случаи, може да биде потребно намалување на дозата на инсулин, или на оралните хипогликемици.

Внимание: Редовно консумирање на алкохол е важен ризик фактор за развој и прогресија на невропатски клинички слики, и поради тоа може да има негативно влијание на успехот од терапијата со Тхиоцтацид® 600 ХР. Поради оваа причина, општо се препорачува за пациентите кои страдаат од дијабетична полиневропатија, да ја избегнуваат консумацијата на алкохол, што е можно повеќе. Ова се однесува и на интервалите кога пациентот не прима терапија.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Фертилитет

Студиите на репродуктивна токсикологија не покажаа индикации или ефекти на фертилност

Бременост

Студиите кај Животни не покажале директен или индиректен штетен ефект што се однесува на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3) За време на бременост, треба да се користи после внимателен мониторинг на односот ризик-бенефит.

Доење

Засега нема информации за можното преминување на алфа-липоична киселина во мајчиното млеко.

Треба да се одлучи дали ќе се прекине доењето или ќе се прекине терапијата со лекот земајќи го во предвид бенефитот од доењето за детето и бенефитот од терапијата за мајката.



4.7 Влијание врз способноста за возење и работа на машини

Тиоктацид 600 XR може да има негативно влијание врз способноста за возење и управување со машини. Ако се појават несакани ефекти како вртоглавица или други централни нервни пореметувања, треба да се избегнуваат активности кои бараат зголемено внимание на пр. Учество во сообраќај или користење на машини или опасни алатки

4.8 Несакани дејства

Како и сите лекови, Тиоктацид 600 XR може да има несакани дејства.

Честота на несакани дејства

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)

Помалку чести ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10000, < 1/1000$)

Многу ретки ($< 1/10000$)

Непозната фреквенција (фреквенција не може да се процени од достапните податоци)

Нарушувања на имун систем

Многу ретки: Алергиски реакции, како што се кожен исип, уртикарија и сврабеж.

Непозната фреквенција :инсулински автоимун синдром

Нарушувања на метаболизам и нутриција

Многу ретки : хипогликемија

Нервен систем

Чести:Вертиго

Многу ретки:Дисгезија, главоболка, хиперхидроза

Нарушувања на око

Многу ретки: нарушувања на вид



Гастроинтестинален систем

Чести:Гадење

Многу ретки:Повраќање, гастроинтестинални болки и диареја.

Во многу ретки случаи, поради подобрената искористеност на гликозата, нивото на шеќер во крвта може да се намали.. Кај ваквите случаи беа опишани симптоми на хипогликемија, следени со вртоглавица, потење, главоболка и нарушувања на видот.

Пријавување на можни несакани реакции:

Пријавувањето на можните несакани реакции после ставањето на лекот во промет е важно. Овозможува континуиран мониторинг на односот бенефит-ризик на лекот. Здравствените работници треба да ги пријават било кои можни несакани реакции преку националниот центар за пријава на несакани реакции.

Несаканите реакции можете да ги пријавите директно преку националниот систем за пријава на несакани ефекти или во Агенција за лекови и медицински средства бул. Св. Кирил и Методиј бр 54, кат1 , 1000 Скопје Македонија.

4.9 Предозирање

Во случај на предозирање може да дојде до појава на гадење, повраќање и главоболка.

После случајно замање или земање на лекот со намера за самоубиство на орални дози меѓу 10 и 40 грама алфа-липоична киселина заедно со алкохол, забележани се сериозни знаци на труење кои понекогаш може да бидат со фатални последици. Клиничките знаци на труење може во почетокот да се манифестираат во форма на психомоторен немир или замаглена свест. Во натамошниот тек тие обично се пропратени со генерализирани конвулзии и развој на лактатна ацидоза. Освен тоа беа забележани и хипогликемичен шок, рабдомиолиза, хемолiza, дисеминирана интраваскуларна коагулација (ДИЦ), депресија на коскена срж и откажување на повеќе органи како поледица на труење со високи дози на алфа-липоична киселина.

Терапеветски мерки во случај на труење

Ако постои сомнеж за значајна интоксикација со Тиоктацид 600 ХР (повеќе од 10 таблети кои содржат 600 мг кај возрасни, и повеќе од 50 мг/кг телесна тежина кај деца), потребно е пациентот веднаш да се однесе во болница, и да се отпочне со стандардни мерки кои се употребуваат при интоксикација (пр. индукција на повраќање, гастрична лаважа, активен јаглен, и др.). Терапија на генерализирани напади, лактатна ацидоза и сите други животозагрозувачки последици на интоксикација треба да базираат на принципите на



модерната интензивна нега, и треба да се изведуваат симптоматски. До денес, бенефитите на хемодијализа, хемоперфузија или методите на филтрација, при форсирана елиминација на алфа липоична киселина сеуште не се демонстрирани.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: Дигестивен систем и метаболизам

АТЦ код: А 16 АЦ 01

Алфа - липоичната киселина е ендогена супстанција слична на витамин со функција на коензим во оксидативна декарбоксилација на алфа-кето киселини.

Хипергликемијата предизвикана од дијабетес мелитус доведува до акумулација на гликоза во матичните протеини на крвните садови и формирање на "Напредни гликозилациони крајни производи". Овој процес резултира со намалување на ендоневралниот проток на крв и со ендоневрална хипоксија/исхемија, поврзани со зголеменото создавање на слободни радикали на кислород кои го оштетуваат периферниот нерв. Исто така, забележано е осиромашување на антиоксидативните агенси (како глутатион) на периферните нерви.

Во студиите изведувани кај стаорци, дијабетесот беше предизвикан со стрептозоцин, кој потоа ги предизвика гореопишаните биохемиски процеси. Алфа - липоичната киселина стапи во интеракција со овие процеси, што резултираше со намалено формирање на Напредни гликозилациони крајни производи, подобрување на ендоневралниот крвоток, зголемување на физиолошките нивоа на антиоксиданси, а имаше и функција на анти-оксиданс за слободните кислородни радикали на дијабетичниот нерв.

Овие ефекти, видени во експериментите, ја поддржуваат теоријата дека функционалноста на периферните нерви може да се подобри со употребата на алфа-липоична киселина. Ова се однесува на сензорните нарушувања во дијабетичната полиневропатија кои се манифестираат со дизестезија, парестезија- сензација на печење, болка, умртвеност и трпнење на екстремитетите.

Како надградба на клиничките наоди стекнати досега со употребата на алфа-липоична киселина, поволните ефекти на алфа-липоичната киселина во однос на симптомите: печење, парестезија, умртвеност и болка, беа демонстрирани во мулти-центрична, плацебо-контролирана студија спроведена во 1995 година.



5.2 Фармакокинетски особености

После орално давање на луѓе, алфа-липоична киселина брзо се апсорбира. Поради значително изразениот метаболизам при првото минување низ хепарот (фист пас метаболизам) апсолутната биорасположливост (споредена со и.в апликација) на орално администрираната алфа-липоична киселина, се движи околу 20%. Поради брзата дистрибуција во ткивата, плазматскиот полуживот на алфа-липоична киселина изнесува околу 25 минути. Во споредба со течните раствори на алфа-липоична киселина, релативната биорасположливост на алфа-липоична после орална администрација на цврста фармацевтска форма, е повисока од 60%. Највисоки плазматски нивоа од околу 4 $\mu\text{g/ml}$ се измерени околу половина час после орална администрација на 600 мг алфа-липоична киселина. Кај експерименти на животни (стаорци, кучиња), со употреба на радиоактивни изотопи се увиде дека екскрецијата се одвива воглавно преку бубрезите, и тоа во форма на метаболити, во процент од 80 - 90 %. Кај луѓето исто така, само мали количини на непроменет лек се забележани во урината. Биотрансформација воглавно се врши со оксидативно скратување на бочните ланци (бета оксидација) и/или со С-метилација на соодветните тиоли.

Ин витро, алфа-липоичната киселина реагира со комплексите на метални јони (пр. со Цисплатин). Алфа-липоичната киселина гради тешко растворливи комплекси со молекулите на шеќерите.

Компаративното испитување за биорасположливост (отворено, вкрстено) со 24 доброволци на возраст од (22-40 години) беше спроведено во 1997 година и тоа ги покажа следниве параметри на енатиомери на алфа-липоична киселина после орално земање на орална еднократна доза од 1 филм обложена таблета на Тиоктацид 600 XR во споредба со еднократен орален раствор (еквивалентен на на 600 мг алфа-липоична киселина):

Тест препарат (Tioktacid 600 HR)		Референтерн орален раствор		
	R- α -липоична киселина	S- α - липоична киселина	R- α - липоична киселина	S- α - липоична киселина
C _{max} [ng/ml]	2796.96	1282.57	8946.44	4201.41
VK(%)	60.59	54.04	44.90	44.50
t _{max} [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-∞} [ng-h/ml]	2335.14	1086.23	3912.90	1748.52
VK(%)	43.91	43.55	36.97	39.14

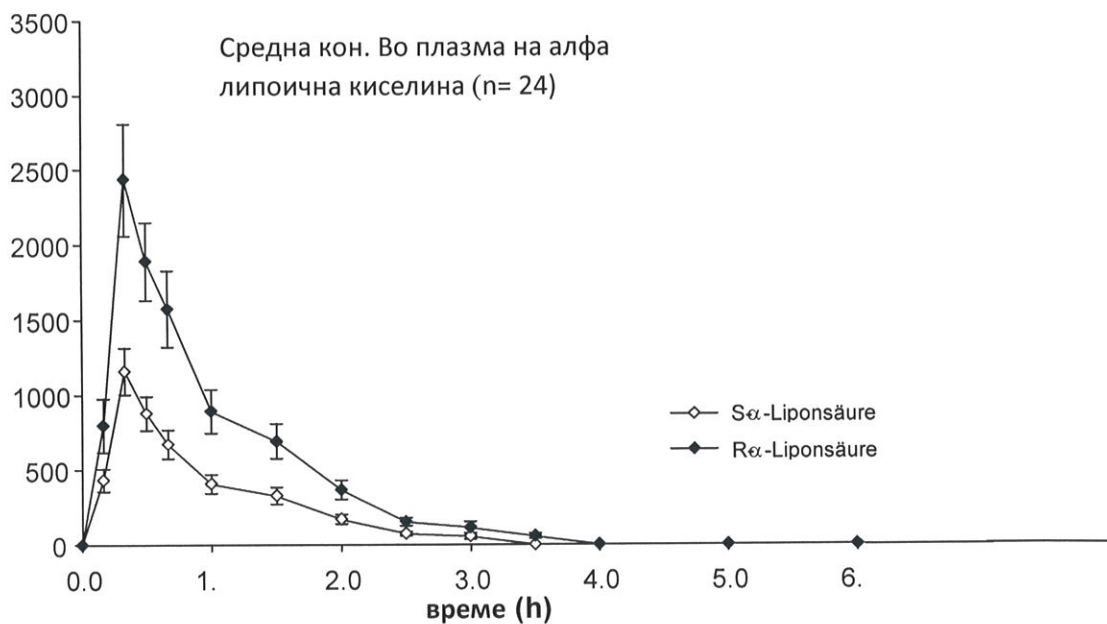
Вредностите претставуваат средни вредности, и коефициент на варијација (KB) и/или минимум и максимум.



Плазматските концентрации на енантиомерите после администрација на една филм-обложена таблета Тхиоцтацид® 600 XR во дијаграм со прикажани Концентрација и време:

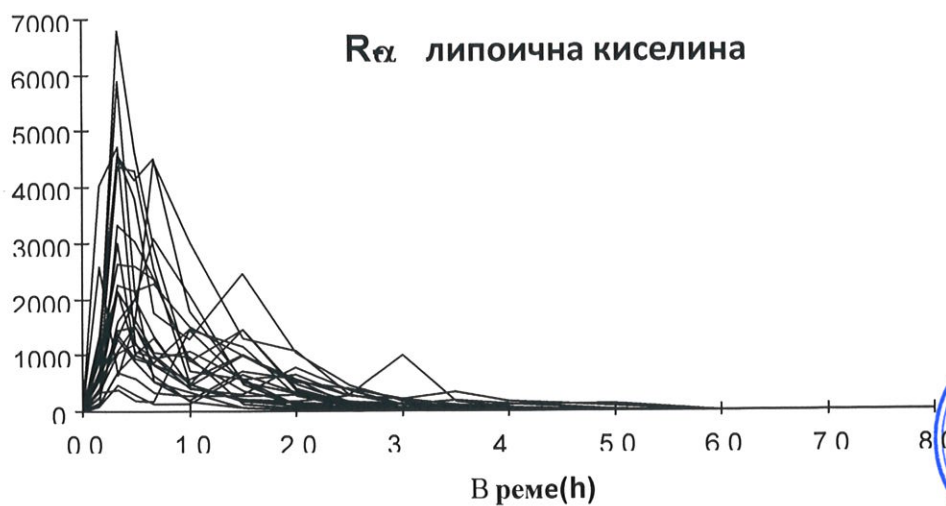
конц. во плазма

(нг/мл)

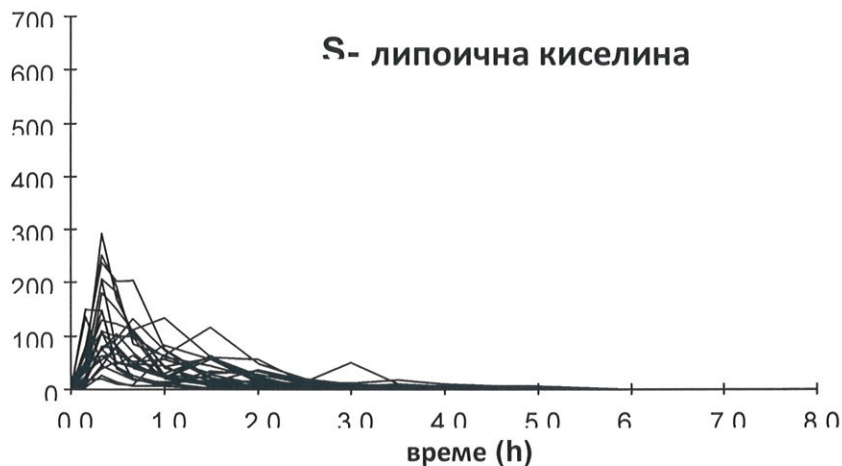


Слика 1: Средна концентрација во плазмата (аритметичка средина $\pm$ SEM од R и S алфа липоична киселина кај 24 здрави доброволци (12 мажи и 12 жени) после еднократна орална доза на 600 мг рацемазна алфа липоична киселина во форма на една филм обложена таблета Тхиоцтацид® 600 XR.

ng R-енантиомер/ml плазма



ng R-енантиомер/ml плазма



Слика 2: Плазматски концентрации кај 24 здрави субјекти (12 машки и 12 женски) после еднократна орална доза на 600 мг рацемазна алфа липоична киселина во форма на една филм обложена таблета Тиоцтацид® 600 XR.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Акутна и хронична токсичност

Профилот на токсичност се карактеризира со симптоми од страна на вегетативниот и на централниот нервен систем (види исто така 4.9).

После повеќекратно давање на препаратот, е утврдено дека црниот дроб и бубрезите се целни органи на токсичните дози.

Мутагеност и канцерогеност

Испитувањата за мутегниот потенцијал не дадоа некои укажувања за генетски или хромозомални мутации.

Испитувањето за канцерогеност со орални дози кај стаорци не откри било какви индикации на канцероген потенцијал на алфа-липоична киселина. Испитувањето за алфа-липоична киселина



за ефектот на поддршка на развој на тумор, а во врска со карциногенот Н-нитросо-диметиламин (НДЕА) даде негативни резултати.

Репродуктивна токсичност

Алфа-липоичната киселина нема никакво влијание врз плодноста или раниот развој на ембрионот кај стаорци со максимални орални тест дози до 68.1 мг/кг.

После интравенозно вбригување на препаратот кај зајци, не беа забележани било какви својства кои предизвикуваат малформации со доза во домен на мајчинска токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

Поли (О-2 хидроксипропил) целулоза (5.0-16.0% хидроксипропокси групи), магнезиум стеарат, хидроксипропил целулоза, Хипромелоза, Макрогол 6.000, талк, титан диоксид Е 171; хиолин жолт, алуминиумова сол (Е104), Индиго кармин, Алуминиумова сол Е 132.

6.2 Некомпатибилности

Во ин витро услови, алфа липоичната киселина реагира со комплекси на метални јони (пр. со Цисплатин). Алфа липоична киселина формира тешко растворливи комплексни комбинации со молекули на шеќери (пр. раствор на левулоза).

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Се чува на температура до 25 оЦ.

Треба да се чува во оригиналното пакување. Шишенцето се чува добро затворено. Тоа се чува ставено во картонска кутија.



6.5 Пакување

Примарно/контактно пакување

Стаклено шише со ќилибар боја (дувано стакло, хидролитичка класа ИИИ) со оригинален затварач од (полиетилен).

Секундарно/надворешно пакување

Картонска кутија со внатрешно упатство за пациентот.

Големини на пакувања

30 филм обложени таблети

6.6 Упатства за употреба / ракување

Нема некои посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Македонијалек доо, Боца Иванова 1, 1000 Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО РЕШЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

декември 2018

