

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тиоктацид 600 Т 600 mg/24 ml инжекционен разтвор
Thioctacid 600 T 600 mg/24 ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: трометамолова сол на тиоктова киселина (*trometamol salt of thioctic acid*).
1 ампула с 24 ml инжекционен разтвор съдържа 952,3 mg трометамолова сол на тиоктова киселина, еквивалентна на 600,0 mg тиоктова киселина (*thioctic acid*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптомите на периферната (сензомоторна) диабетна полиневропатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчителната дневна доза при симптоми на периферна (сензомоторна) диабетна полиневропатия при възрастни е 1 ампула Тиоктацид® 600 Т (съответстваща на 600 mg тиоктова киселина/ден).

В началото на лечението инжекционният разтвор трябва да се прилага интравенозно за период от 2 до 4 седмици.

Интравенозното приложение на неразреден разтвор може да се осъществи посредством перфузор, за време минимум 12 min (т.е. не по-бързо от 50 mg тиоктова киселина = 2 ml инжекционен разтвор на минута).

След като съдържанието на ампула Тиоктацид® 600 Т се разрежда с 100 – 250 mg 0,9% разтвор на натриев хлорид, полученият разтвор може да се прилага за бърза инфузия с продължителност не по-малко от 12 минути. Поради светлочувствителността на активното вещество, инфузионният разтвор за бърза инфузия трябва да се приготви малко преди да се използва. Инфузионният разтвор трябва да се пази от светлината (напр. чрез алуминиево фолио). Когато е защитен от светлина, той е годен за употреба за около 6 часа. Специално внимание трябва да се обърне на факта, че инфузията трябва да е с продължителност не по-малка от 12 минути.

Терапията трябва да продължи с перорален прием на 600 mg тиоктова киселина дневно.

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

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

4.3 Противопоказания

Тиоктацид® 600 Т е абсолютно противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към тиоктовата киселина или към някои от помощните вещества.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9900093
Разрешение №	BG/HA/MB-4394
Одобрение №/.....1.0.12.2018.....



Забележка:

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При парентерално приложение на Тиоктацид® 600 Т има случаи на реакции на свръхчувствителност до анафилактичен шок (вж. т.4.8). Поради това, пациентите трябва внимателно да се проследяват. В случай на поява на ранни симптоми (като сърбеж, гадене, повръщане и др.) лечението трябва веднага да се преустанови. Ако е наложително, трябва да се предприемат и други терапевтични мерки.

След приложение на Тиоктацид® 600 Т може да се забележи необичайна миризма на урината, което обаче няма клинично значение.

Случаи на инсулинов аутоимунен 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 Т цисплатината губи действието си.

Може да бъде засилено понижаващото кръвната захар действие на инсулина, съотв. на оралните антидиабетни лекарства. Поради това, особено в началото на терапията, се налага по-чест контрол на кръвната захар. В отделни случаи за избягване на хипогликемия е необходимо намаляване на дозата на инсулина, съотв. на оралните антидиабетни лекарствени продукти.

Забележка:

Редовната употреба на алкохол представлява значителен рисков фактор за развитие и засилване на невропатната клинична картина и следователно може да има негативен ефект върху терапевтичното действие на Тиоктацид® 600 Т. Поради това е препоръчително пациенти с диабетна полиневропатия да избягват употребата на алкохол. Това важи и за свободните от лечение интервали.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Съгласно основните принципи на медикаментозното лечение, даден лекарствен продукт може да се предписва на бременни и кърмещи жени само след строга преценка на съотношението полза/риск. Следователно, бременни и кърмещи жени трябва да се лекуват с тиоктова киселина, само след внимателна преценка на лекуващия лекар. Тези ограничения се препоръчват независимо от факта, че данните от репродуктивните токсикологични проучвания показват, че фертилитета и ранното ембрионално развитие не се повлияват и че лекарственият продукт не показва ембриотоксични ефекти.

Няма данни за преминаване на активното вещество в майчиното мляко.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценяването на нежеланите лекарствени реакции се основава на следните използвани данни за честотата на тяхното проявление:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$), включват нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: гадене и повръщане.

Ефекти на мястото на приложение

В много редки случаи са наблюдавани ефекти на мястото на приложение.

Реакции на свръхчувствителност

Могат да се появят алергични реакции на кожата като уртикария, сърбеж, екземи и обриви, както и системни реакции, стигащи до шок.

Нарушения на нервната система

Нечести: промяна или нарушения на вкуса (метален вкус);

Много редки: докладвани са случаи на конвулсии и двойно виждане след интравенозно приложение на тиоктова киселина.

Нарушение на кръвта и кръвоносните съдове

В много редки случаи са наблюдавани пурпура и тромбопатии след интравенозно приложение на тиоктова киселина.

Нарушения на имунната система

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

Общи нарушения

След бързо интравенозно приложение може да се появи чувство на напрежение в главата и затруднено дишане, които отзвучават спонтанно.

Поради повишената глюкозна утилизация, нивото на кръвната захар може да се понижи. Във връзка с това могат да се появят хипогликемични симптоми, придружени със 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 се наблюдават гадене, повръщане и главоболие.

След случаен 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 последици от интоксикация с високи дози тиоктова киселина са описани и хипогликемия, шок, рабдомиолиза, хемолиза, 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 (напр. >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 последици 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: A16AX 01

Тиоктовата киселина е витаминopodobна субстанция с коензимна функция при окислителното декарбоксилиране 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, което 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. Тиоктовата киселина е една физиологично доказана, участваща в митохондриалната енергетична обмяна на клетката, биологично активна съставка. Тя има функцията на коензим в пируват-дехидрогеназния комплекс и в α -кетоглутарат-дехидрогеназния комплекс, както и в разклонения α -кетокиселинен-дехидрогеназен комплекс. Недостигът на тиоктова киселина или нейното блокиране, напр. при различни интоксикации или нарушения в обмяната, които водят до нефизиологично високи стойности на някои разпадни продукти, като напр. кетонни тела, предизвикват нарушение на оксидационната обмяна (аеробна гликолиза).



При клинични проучвания при плъхове е установено, че тиоктовата киселина участва в тези биохимични процеси, които предизвикват повишаване на ендоневралния кръвен поток при стрептозотоцин-предизвикания диабет, което води до повишаване на физиологичното ниво на антиоксиданта глутатион, а също и като антиоксидант редуцира свободните кислородни радикали в нервните съдове при диабетниците.

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

За тиоктовата киселина е характерен изразен *first-pass*-ефект в черния дроб. По отношение на бионаличността на тиоктовата киселина съществуват големи индивидуални различия.

Чрез окисление на страничната верига и конюгация, тиоктовата киселина претърпява биотрансформация и се елиминира главно чрез бъбреците.

Плазменото време на полуживот на тиоктовата киселина при хората възлиза на около 25 минути, а тоталния плазмен клирънс на 10-15 ml/min/kg. В края на 12 min инфузия на 600 mg тиоктова киселина, са измерени плазмени нива от около 47 µg/ml. Чрез радиоактивно маркиране, при опити с животни (плъхове, кучета) е доказано отделянето ѝ предимно чрез бъбреците (80-90%) и то под формата на метаболити. В урината на хора, също се открива съвсем малко количество отделена интактна субстанция.

Биотрансформацията се осъществява предимно чрез окислително скъсяване на страничните вериги (β-оксидиране) и/или S-метиране на съответните тиоли.

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

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 (вижте 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 туморогенен 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 интравенозно приложение на дози до токсичните за майката, при зайци не се наблюдава развитие на малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трометамол
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Тиоктовата киселина реагира *in vitro* с комплекси от метални йони (напр. цисплатина). Със захарни молекули (напр. р-р от левулоза) тиоктовата киселина формира трудноразтворими комплексни съединения.

Тиоктацид® 600 Т е несъвместим с разтвор на глюкоза, рингеров разтвор, както и с разтвори, за които е известно, че реагират с SH-групи, респ. с дисулфидни мостове.

За получаване на инфузионен разтвор на Тиоктацид® 600 Т трябва да се използва само физиологичен разтвор.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Поради светлочувствителността на тиоктовата киселина, ампулите трябва да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазват от светлина.

Защитен от действието на светлината, инфузионния разтвор, приготвен с физиологичен разтвор е годен за употреба 6 часа.

6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка:

Кафяви, стъклени ампули с обем 25 ml, I хидролитичен клас, с цветни кодиращи пръстени, пакетирани в PS вложка, съдържаща по 5 ампули.

Вторична опаковка:

Картонена кутия, съобразена да побере брой вложки, кратен на 1 вложка с по 5 ампули, с приложена листовка: информация за пациента.

Видове опаковки

Опаковка с 5 ампули, всяка съдържаща 24 ml инжекционен разтвор.

Опаковка с 10 ампули, всяка съдържаща 24 ml инжекционен разтвор.

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. № 9900093

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

Дата на първо разрешение: 18.03.1999 г.
Дата на последно подновяване: 10.03.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2018 г.

