

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20220272
Разрешение №	B61M7MB-61573
	09-01-2023
Процедура №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тиотоп 600 mg филмирани таблетки
Tiotop 600 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg тиоктова киселина (thioctic acid) като лекарствено вещество.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 34,79 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Зелени, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптомите на периферната (сензомоторна) диабетна полиневропатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Приема се 1 филмирана таблетка Тиотоп (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.

Педиатрична популация

Тиотоп е противопоказан при деца (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Тиотоп 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



4.3 Противопоказания

Тиотоп 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 Тиотоп, поради липса на достатъчно клиничен опит в тези възрастови групи.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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 Тиотоп 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 Тиотоп 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 Тиотоп. 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 Тиотоп. 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 (>1/10)

Чести (>1/100 - <1/10)

Нечести (> 1/1000 - <1/100)

Редки (>1/10 000 - <1/1000)

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

Стомашно-чревни нарушения

Чести:

гадене;

Много редки:

повръщане, стомашно-чревна болка 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: Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Реакции, свързани с Тиотоп

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 % тиотлова 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 латентна ацидоза. Като последици от интоксикация с високи дози тиотлова киселина са описани 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 Тиотоп (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 (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 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.

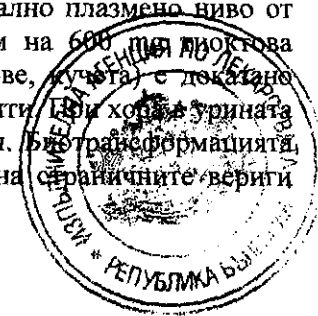
В проучвания с плъхове е установено, че тиоктовата киселина въздейства върху биохимичните процеси, отключени от стрептозоцин-индуциран диабет чрез: намаляване образуването на крайните продукти на гликиране, подобряване на ендотелния кръвоток, увеличаване физиологичните нива на антиоксиданта глутатион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

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 г. 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 Тиотоп 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 хората урината са открити незначителни количества елиминирана интактна субстанция. Биотрансформацията се осъществява предимно чрез оксидативно (β-окисление) скъсяване на страничните вериги и/или чрез 8-метилиране на съответните тиоли.



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

Бионаличност

Вследствие на изразения *first-pass*-ефект абсолютната бионаличност (сравнена *i.v.* апликация) на тиоктовата киселина (определена като базисна субстанция) при Тиотоп филмирани таблетки е около 20%. Подобно на пероралния разтвор, който е стандарт за максимална абсорбция, Тиотоп показва профил на резорбция с бързо проникване на лекарственото вещество съчетано с намалена индивидуална вариабилност. Относителната бионаличност на Тиотоп (в сравнение с разтвор перорален) е >60%.

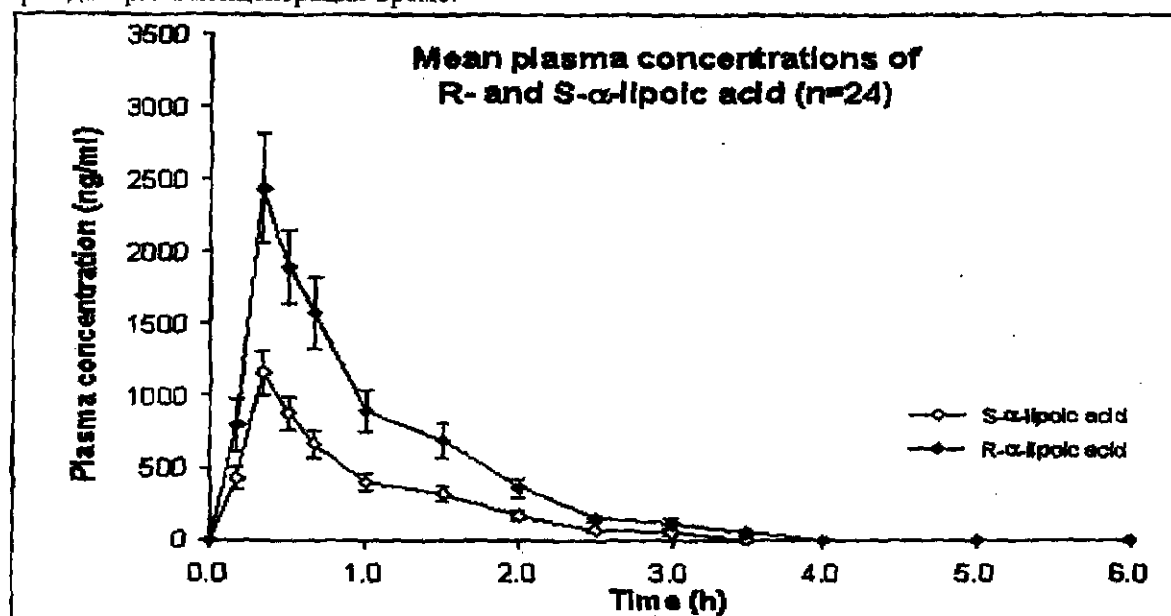
При проведено през 1997 г. сравнително изследване на бионаличност (открито, кръстосано) с 24 доброволци (22-40 години) при еднократен прием на 1 филмирана таблетка Тиотоп в сравнение с прием на перорален разтвор (съответстващ на 600 mg тиоктова киселина) са получени следните стойности за двата енантиомера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

	Тестван лекарствен продукт (Тиотоп)		Референтен лекарствен продукт (перорален разтвор)	
	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)	(0,167-0,5)	(0,167-0,333)
$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml.h]	2335,14	1086,23	3912,9	1748,52
CV (%)	43,91	43,55	36,97	39,14

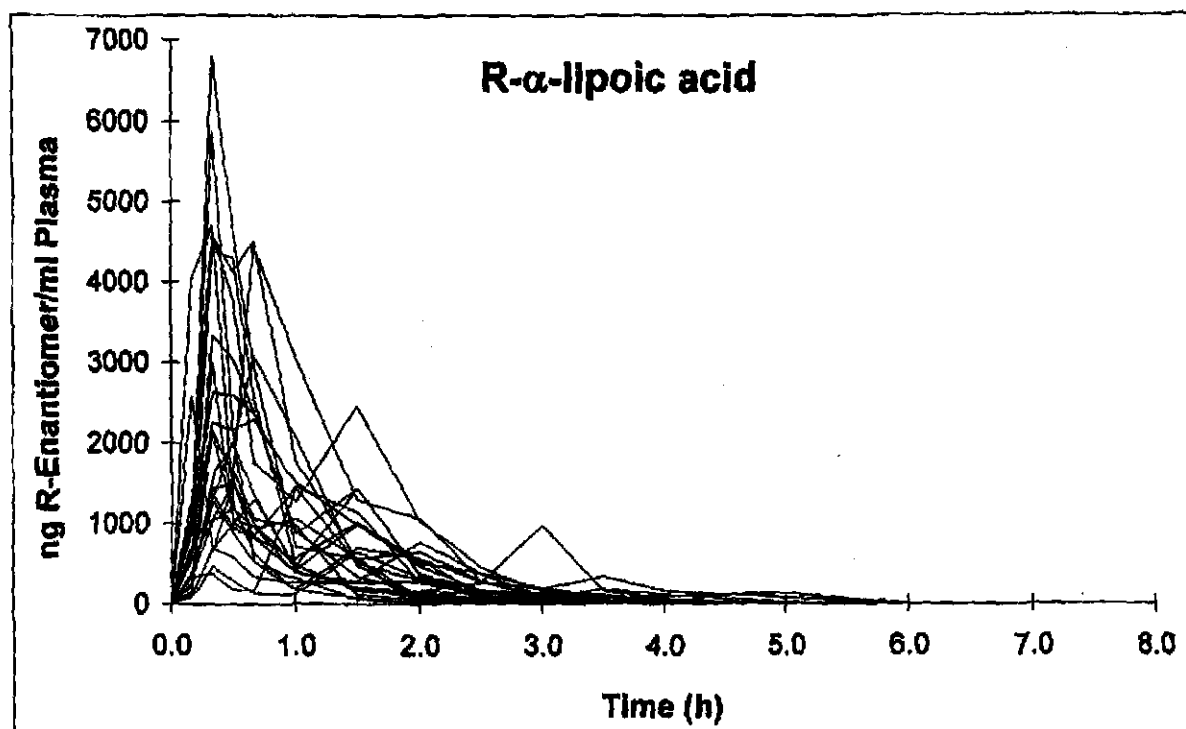
Данните са за стойностите на средни величини и вариационния коефициент (VK), респ. минимум и максимум.



Плазмени нива на енантиомерите след прием на 1 филмирана таблетка Тиотоп, представени чрез диаграма концентрация-време:

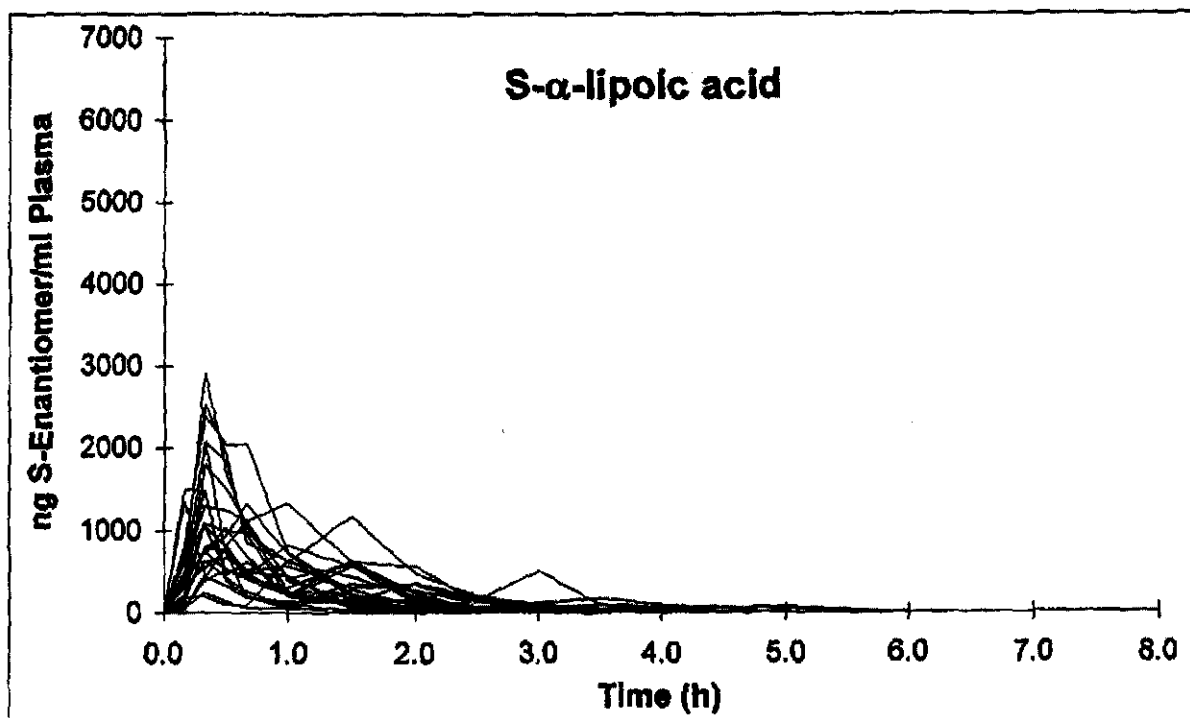


Фигура 1: Средни плазмени нива (аритметични стойности \pm SEM) на R- и S-тиоктова киселина и при 24 доброволци (12 мъже и 12 жени) след перорален прием на 600 mg рацемична смес на тиоктова киселина под формата на Тиотоп филмирани таблетки.



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 Тиотоп 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

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Симетикон
Кроскармелоза натрий
Целулоза, микрокристална



Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол – частично хидролизиран
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Съполимер на метакриловата киселина и етилакрилат (1:1)
Хинолиново жълто алуминиев лак (E104)
FD&C синьо #2/индигокармин алуминиев лак (E132)
Натриев бикарбонат

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

3 (три) години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C, в оригиналната опаковка на места недостъпни за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тиотоп 600 mg филмирани таблетки са опаковани в прозрачни PVC/PE/PVDC-Alu блистери, поставени в картонена опаковка с листовка за пациента. Опаковката може да съдържа 30, 60 или 100 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ворлд Медисине Европа ЕООД
бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3
1700 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20220272



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

Дата на първо разрешаване: 11/10/2022 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2022

