

Тиоктацид® 600HR

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	
разрешение за употреба № 11-9366/14.07.04 г.	
659/29.06.04	<i>[Signature]</i>

WATNIS

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Thioctacid® 600 HR
Тиоктацид® 600 HR

2. Количествен и качествен състав

1 филмирана таблетка съдържа 600 mg tiotic acid като лекарствено вещество.

3. Лекарствена форма

Таблетка филмирана

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на симптомите на периферната (сензомоторна) диабетна полиневропатия.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Приема се 1 филмирана таблетка Тиоктацид® 600HR (еквивалентна на 600 mg tiotic acid) дневно като единична доза, приблизително половин час преди първото хранене. При силно изразена симптоматика на периферната (сензомоторна) диабетна полиневропатия се препоръчва инициална парентерална терапия. Филмираните таблетки Тиоктацид® 600 HR трябва да се приемат цели, с достатъчно количество течност на празен стомах. Едновременният прием с храната може да доведе до намалена абсорбция на тиоктовата киселина. Затова се препоръчва цялата дневна доза да се приема наведнъж преди закуска, особено при пациенти с удължен стомашен пасаж.

4.3. Противопоказания

Данни за свръхчувствителност към тиоктовата киселина или към някое от помощните вещества.

Забележка:

Тиоктацид® 600 HR не е изследван при деца и подрастващи и в тази връзка липсва клиничен опит, поради което лекарственият продукт не трябва да се използва при пациенти от тези възрастови групи.

Приложение по време на бременност и кърмене

Виж т.4.6.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

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

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При едновременна употреба с Тиоктацид® 600 HR може да бъде отслабено действието на цисплатината. Тиоктацид е метален хелатор. Поради това от основни съображения той не трябва да се приема едновременно с метални съединения (напр. продукти на желязото, магнезия, 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 едва 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® 600HR. В изолирани случаи



може да се наложи редуциране на дозата на инсулина или на оралните антидиабетни лекарствени продукти с цел избягване на захарен дефицит (хипогликемия).

4.6. Бременност и кърмене

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

Засега няма данни за преминаването на лекарството в майчиното мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В изолирани случаи се съобщава за появата на гастроинтестинални симптоми, като напр. гадене, повръщане, коремна болка, както и за диария.

В отделни случаи се съобщава за алергични реакции, изразяващи се в кожен обрив, уртикария и сърбеж.

Въз основа на подобрения глюкозен толеранс в отделни случаи може да се наблюдава спадане на нивото на кръвната захар. В тези случаи са описани симптоми, подобни на тези при хипогликемията, като замаяност, изпотяване, главоболие и зрителни смущения.

4.9. Предозиране

След непредумишлен перорален прием или прием със суицидна цел на дози от 10 до 40g 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 последиствия 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 600mg при възрастни и >50 mg/kg телесно тегло при деца) се налага незабавна хоспитализация и предприемане на общите 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 последиствия от интоксикацията трябва да е в съответствие с принципите на съвременната интензивна терапия и да се провежда симптоматично. Необходимостта от прилагане на хемодиализа и на техниките на хемоперфузия и филтриране при форсираното елиминиране на тиоктовата киселина засега не е потвърдена.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Чрез предизвиканата от захарния диабет хипергликемия се стига до натрупване на глюкоза в матричните протеини на кръвоносните съдове и до образуване на така наречените "Advanced Glycosylation End Products". 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.

При клинични изпитания 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 диабетичите. 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.

В експериментална ситуация тиоктовата киселина активира в нерва и в мускулните и мастни клетки, аналогично на инсулина, усвояването на глюкозата чрез фосфатидилинозитол-3-киназата.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием при хора тиоктовата киселина се резорбира бързо. 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 след около половин час след перорален прием на 600 mg тиоктова киселина. Чрез радиоактивно маркиране, при опити с животни (плъхове, кучета) е доказано предимно отделянето и чрез бъбреците (80-90%) под формата на метаболити. Също 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.

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 максимална 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%.

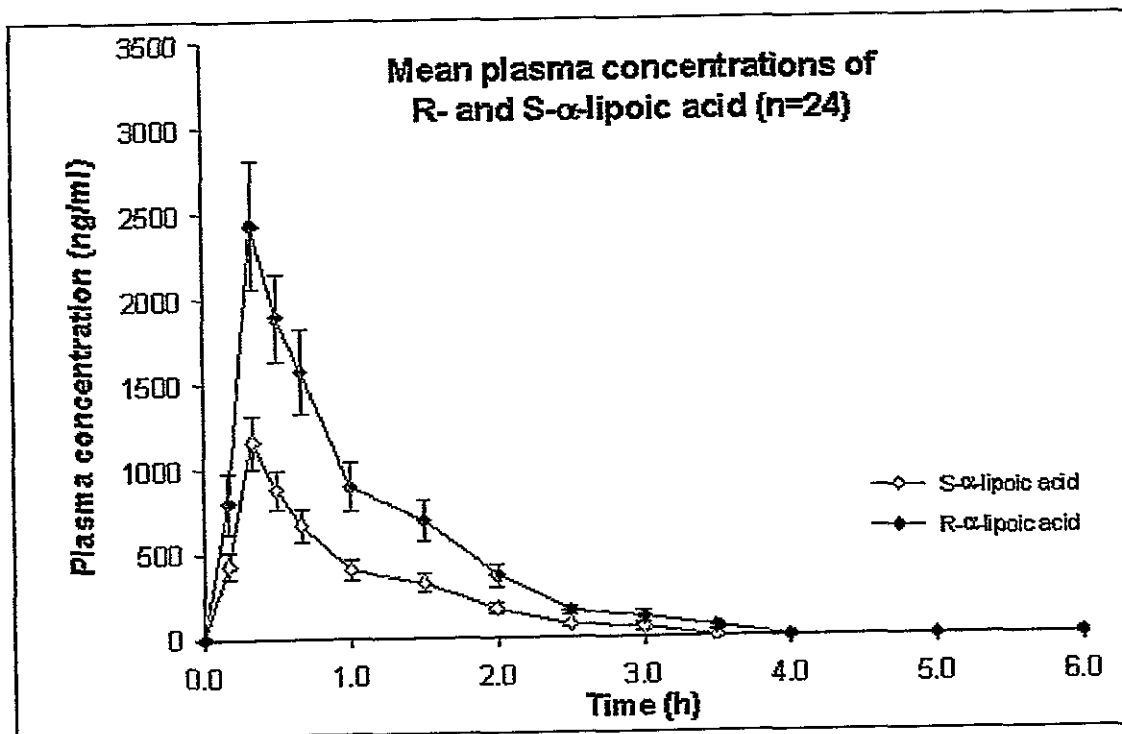
При проведена през 1997 г. сравнителна студия за бионаличност (открита, cross-over) с 24 доброволци (22-40 години) при еднократен прием на 1 филмирана таблетка Тиоктацид®600 HR в сравнение с прием на перорален разтвор (съответстващ на 600 mg тиоктова киселина) са получени следните стойности за двата 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-∞} [ng/ml.h]	2335.14	1086.23	3912.90	1748.52
CV (%)	43.91	43.55	36.97	39.14

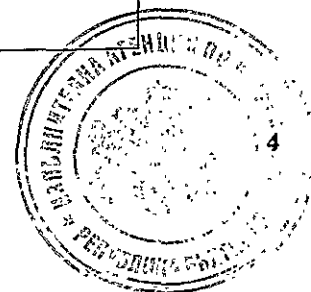
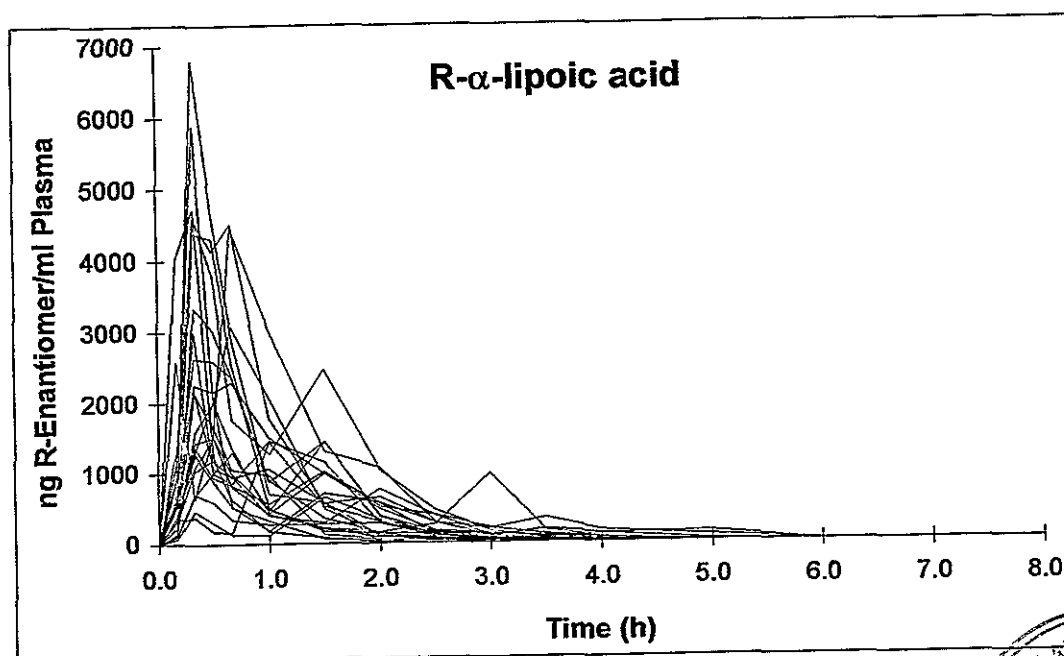
Данните са за стойностите на средни величини и вариационния коефициент (VK), респ. минимум и максимум.

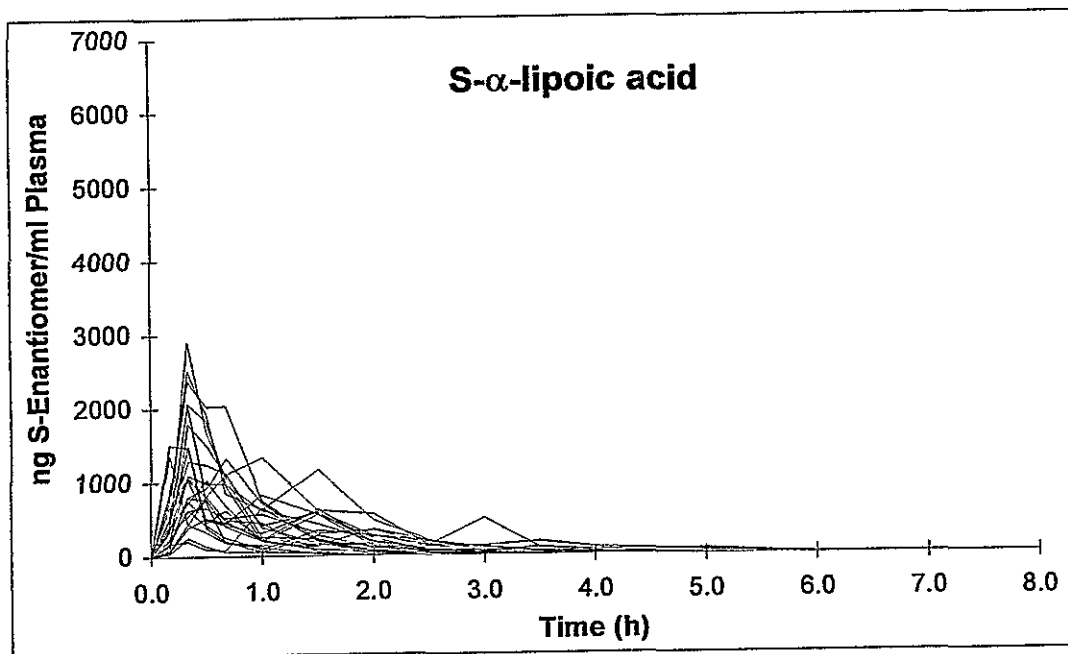
Плазмени нива на енантиомерите след прием на 1 филмирана таблетка Тиоктацид®600 HR, представени чрез диаграма концентрация-време:





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 таблетки филмирани.





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 таблетки филмирани.

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 туморогенен потенциал на тиоктовата киселина. Клинична студия за тумор-провокиращ ефект на тиоктовата киселина във връзка с канцерогенния агент N-нитрозодиметиламин (NDEA) е дала негативни резултати.

Токсичност върху репродуктивната система

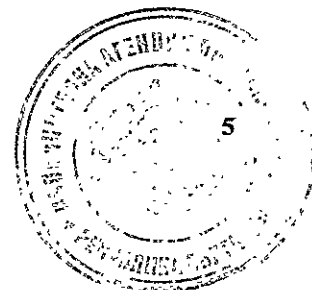
При максимални перорални дози до 68,1 mg/kg тиоктовата киселина не оказва влияние върху фертилитета или върху ранното ембрионално развитие при плъхове.

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 и техните количества

Low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC LH-22)	157,00 mg
Hydroxypropylcellulose (Klucel EF)	20,00 mg
Magnesium stearate	24,00 mg
Hydromelose (Hydroxypropylmethylcellulose)	15,80 mg
Methylhydroxypropylcellulose	14,58 mg



Macrogol 6000	4,70 mg
Titanium dioxide (E 171)	4,00 mg
Talc	2,02 mg
Aluminium hydroxide lacquero of Quinoline yellow (E 104)	1,32 mg
Aluminium hydroxide lacquero of Indigo carmine (E 132)	0,16 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Засега няма известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под +30°C (86°F)! 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.

6.6. Препоръки при употреба

Няма

7. Име и адрес на производителя и притежателя на разрешението за употреба

Viatris GmbH & Co. KG
Weismüllerstraße 45
60314 Frankfurt am Main
Germany

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

№ 9900094

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

22.03.1999 г.

10. Дата на актуализация на текста

Март 2001 г.

