

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thioctic acid Farmak, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg kwasu tioktynowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Matowe, żółto-pomarańczowe, podłużne, dwuwypukłe tabletki powlekane, ze ściętymi krawędziami i linią podziału. Wymiary: długość $18,0 \pm 0,3$ mm, szerokość $8,2 \pm 0,3$ mm, wysokość $6,1 \pm 0,3$ mm.

Linia podziału na tabletkie ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Thioctic acid Farmak jest wskazany w leczeniu objawów cukrzycowej polineuropatii obwodowej (czuciowo-ruchowej) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Thioctic acid Farmak to 1 tabletki powlekana (600 mg kwasu tioktynowego) na dobę, przyjmowana w pojedynczej dawce na około 30 minut przed pierwszym posiłkiem.

W przypadku ciężkich objawów cukrzycowej polineuropatii obwodowej (czuciowo-ruchowej) leczenie można rozpocząć od infuzji dożylnych produktów leczniczych z kwasem tioktynowym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Brak specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania. Zaleca się ostrożne stosowanie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Zaleca się jednak ostrożne stosowanie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Thioctic acid Farmak u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane produktu leczniczego Thioctic acid Farmak należy przyjmować na czczo, połykając w całości, popijając dużą ilością płynu. Jednoczesne podanie z posiłkiem może zmniejszyć wchłanianie kwasu tioktynowego. Przyjmowanie tabletki na pół godziny przed śniadaniem jest szczególnie ważne u pacjentów z przedłużonym czasem opróżniania żołądka.

Długotrwałe leczenie może być konieczne, ponieważ polineuropatia cukrzycowa jest chorobą przewlekłą. Podstawą leczenia polineuropatii cukrzycowej jest optymalna kontrola stężenia glukozy we krwi.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania produktu leczniczego Thioctic acid Farmak u leczonych pacjentów może wystąpić nietypowy zapach moczu. Nie ma to znaczenia klinicznego.

Produkt leczniczy Thioctic acid Farmak należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy lub niedoborem tiaminy.

Należy zachować również ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Thioctic acid Farmak u pacjentów spożywających duże ilości alkoholu (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia kwasem tioktynowym zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zespołu insulinowego (IAS, ang. Insulin Autoimmune Syndrome). Bardziej podatni na wystąpienie IAS w trakcie leczenia kwasem tioktynowym są pacjenci z genotypem ludzkich antygenów leukocytarnych, takim jak allele HLA-DRB1*04:06 i HLA-DRB1*04:03. Allel HLA-DRB1*04:03 (iloraz szans wystąpienia IAS: 1,6) występuje głównie u przedstawicieli rasy białej, liczniej w Europie Południowej niż w Północnej, natomiast allel HLA-DRB1*04:06 (iloraz szans wystąpienia IAS: 56,6) jest spotykany zwłaszcza u pacjentów z Japonii i Korei.

Zespół IAS należy brać pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym samoistnej hipoglikemii u pacjentów przyjmujących kwas tioktynowy (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, aby pacjenci w wieku 65 lat lub starsi byli narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych w porównaniu z dorosłymi młodszymi od nich. Nie ma konieczności zmniejszania dawki. Należy jednak wziąć pod uwagę, że farmakokinetyka kwasu tioktynowego jest zmieniona u osób starszych (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ograniczone dane dotyczące stosowania kwasu tioktynowego w dawkach do 1200 mg/dobę u pacjentów z chorobami wątroby nie wykazały żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem. Produkt leczniczy Thioctic acid Farmak należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Thioctic acid Farmak stosowany jednocześnie z cisplatyną obniża jej skuteczność.

Kwas tioktynowy ma zdolność do chelatowania jonów metali i nie powinien być stosowany jednocześnie z produktami zawierającymi metale (np. preparaty zawierające żelazo, magnez, produkty

mleczne z powodu zawartego w nich wapnia). Jeśli dawka dobową produktu leczniczego Thioctic acid Farmak przyjmowana jest 30 minut przed śniadaniem, preparaty zawierające magnez i/lub żelazo mogą być przyjmowane podczas obiadu lub wieczorem.

Działanie leków przeciwcukrzycowych (insulina i inne doustne leki przeciwcukrzycowe) obniżających poziom cukru, może być nasilone. Z tego powodu wskazana jest ścisła kontrola glikemii, szczególnie w początkowej fazie leczenia kwasem tioktynowym. W celu uniknięcia objawów hipoglikemii, w niektórych przypadkach może okazać się konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub doustnego środka przeciwcukrzycowego. Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podania pojedynczych doustnych dawek kwasu tioktynowego z glibenklamidem lub kwasu tioktynowego z akarbozą u zdrowych osób.

Uwaga:

Regularne spożywanie alkoholu stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia i nasilenia klinicznych objawów neuropatii, tym samym może zaburzyć skuteczność leczenia produktem leczniczym Thioctic acid Farmak. Dlatego pacjentom z polineuropatią cukrzycową zaleca się powstrzymanie od spożywania alkoholu. Dotyczy to również okresów przerw między leczeniem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania kwasu tioktynowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności, zaleca się unikanie stosowania kwasu tioktynowego w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas tioktynowy przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować produktu leczniczego Thioctic acid Farmak podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania toksyczności reprodukcyjnej nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwas tioktynowy ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wystąpienie zawrotów głowy i zaburzeń widzenia może wpływać na reakcję, co może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów, zdolność do pracy z maszynami i/lub pracy w miejscach o niestabilnej powierzchni.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości występowania działań niepożądanych zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne np. wysypka, pokrzywka, świąd

Częstość nieznana: autoimmunologiczny zespół insulinowy (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hipoglikemia*

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: zaburzenia snu, lęk

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy*

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, ból głowy*, nadmierne pocenie się*

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: niewyraźne widzenie*

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: hipotonia (niedociśnienie)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: skurcz krtani

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Bardzo rzadko: wymioty, ból brzucha, ból jelit, biegunka

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana: zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy, zmniejszenie stężenia żelaza we krwi.

*W bardzo rzadkich przypadkach stężenie glukozy we krwi może się zmniejszyć z powodu zwiększonego zużycia glukozy. Zgłaszano objawy hipoglikemii z zawrotami głowy, bólem głowy, nadmiernym poceniem się i niewyraźnym widzeniem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań produktów Lekczniczych Urzędu Rejestracji produktów Lekczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel. +48 22 49 29 301

Faks: +48 22 49 29 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie kwasu tioktynowego może powodować nudności, wymioty i bóle głowy.

Obserwowano ciężkie zatrucia, niektóre zakończone zgonem po przypadkowym (lub podczas próby samobójczej) przyjęciu doustnej dawki równej od 10 do 40 gramów kwasu tioktynowego w połączeniu z alkoholem. W początkowej fazie objawami klinicznymi zatrucia są niepokój psychoruchowy lub zaburzenia świadomości. Później pojawiają się uogólnione napady drgawek oraz kwasica mleczanowa. Ponadto, w przypadku zatrucia dużymi dawkami kwasu tioktynowego, zgłaszano hipoglikemię, wstrząs, rabdomiolizę, hemolizę, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), zahamowanie czynności szpiku kostnego i niewydolność wielonarządową.

Leczenie w przypadku przedawkowania

Przy najmniejszym podejrzeniu ciężkiego zatrucia produktem leczniczym Thioctic acid Farmak (tj. po zażyciu więcej niż 10 tabletek zawierających 600 mg kwasu tioktynowego u dorosłych i więcej niż 50 mg/kg masy ciała u dzieci), pacjenta należy natychmiast hospitalizować i zastosować ogólne procedury stosowane w przypadku zatrucia (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego). Należy podjąć leczenie drgawek, kwasicy mleczanowej i innych zagrażających życiu objawów zatrucia z uwzględnieniem technik intensywnej opieki medycznej i leczenia objawowego. Dotychczas nie potwierdzono pozytywnego wpływu hemodializy, hemoperfuzji lub technik filtracji na usunięcie z organizmu kwasu tioktynowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki stosowane w chorobach układu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu; kod ATC: A16AX01

Kwas tioktynowy jest racematem dwóch enancjomerów o wyraźnie różnych właściwościach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych: biologicznie aktywnym izomerem R(+) i izomerem S(-).

Kwas tioktynowy jest rozpuszczalnym w tłuszczach i wodzie przeciwutleniaczem, który jest naturalnie wytwarzany w organizmie i występuje w niektórych pokarmach. Po wchłonięciu do komórek i tkanek kwas tioktynowy jest redukowany do kwasu dihydroliponowego. Kwas tioktynowy działa jako naturalny kofaktor w wieloenzymatycznych kompleksach dehydrogenazy pirogronianowej α -ketoglutarowej. Kwas tioktynowy i kwas dihydroliponowy są silnymi przeciwutleniaczami, wykazującymi cztery odrębne działania: zdolność do usuwania reaktywnych form tlenu, zdolność do regeneracji endogennych przeciwutleniaczy, takich jak glutation, witamina C i witamina E, zdolność do chelatowania metali i naprawa utlenionych białek. Stres oksydacyjny wynikający ze zwiększonego wytwarzania wolnych rodników i/lub zaburzeń w obronie antyoksydacyjnej jest powiązany z patogenezą neuropatii cukrzycowej.

Badania wykazały, że kwas tioktynowy zapobiega i koryguje zarówno stres oksydacyjny, jak i liczne nieprawidłowości związane z polineuropatią cukrzycową i powikłaniami naczyniowymi.

W badaniach klinicznych, leczenie pacjentów z cukrzycą kwasem tioktynowym (podawanym dożylnie i doustnie) w dawkach 600-1800 mg/dzień poprawiło wychwyt glukozy przez tkanki obwodowe i spowodowało lepsze utlenianie glukozy prowadząc do wyższego poziomu energii. Kwas tioktynowy oddziałował na nieprawidłowości naczyniowe w polineuropatii cukrzycowej, takie jak upośledzenie mikrokrążenia, zwiększone wskaźniki stresu oksydacyjnego i zwiększone poziomy markerów dysfunkcji naczyniowej, takich jak trombomodulina, albuminuria i jądrowy czynnik transkrypcyjny NF- κ B.

Badania kliniczne wykazały korzystny wpływ kwasu tioktynowego w dawce ≥ 600 mg, podawanego doustnie, przez co najmniej 5 tygodni na ogólne objawy obwodowej polineuropatii cukrzycowej, a także na wyniki w zakresie bólu i niepełnosprawności. W badaniach klinicznych kwas tioktynowy był stosowany do czterech lat. Przez ten okres nie odnotowano istotnych działań niepożądanych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwas tioktynowy jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. U zdrowych osób średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po podaniu doustnym pojedynczej dawki 600 mg kwasu tioktynowego wynosiło 36,19 mmol/mL (zakres 20,88-52,90 mmol/mL). Średni czas do uzyskania

maksymalnego stężenia w osoczu ($t_{\max}$) wynosił 30 minut (zakres 10-45 minut). Nie zaobserwowano kumulacji produktu leczniczego po podaniu wielokrotnym. Farmakokinetyka kwasu tioktynowego jest proporcjonalna do dawki przy pojedynczych dawkach doustnych od 50 do 600 mg.

Z powodu silnego metabolizmu pierwszego przejścia, całkowita biodostępność kwasu tioktynowego po podaniu doustnym jest niska i wynosi około 20% - 40%. Bezwzględna biodostępność enancjomeru R(+) jest wyższa niż enancjomeru S(-): odpowiednio 38% i 28% po przyjęciu kwasu tioktynowego w postaci roztworu doustnego oraz odpowiednio 25% i 20% po przyjęciu tabletek.

Wchłanianie jest znacznie zmniejszone, gdy kwas tioktynowy jest spożywany jednocześnie z pokarmem. U pacjentów z cukrzycą typu 1 farmakokinetyka i biodostępność kwasu tioktynowego były podobne do wartości u osób zdrowych. U pacjentów chorujących na polineuropatię cukrzycową bezwzględna biodostępność kwasu tioktynowego wynosi ~20%.

Dystrybucja

Kwas tioktynowy jest szybko dystrybuowany do tkanek. Jest rozpuszczalny zarówno w wodzie, jak i w tłuszczach i dlatego jest szeroko dystrybuowany zarówno w błonach komórkowych jak i w cytozolu.

Kwas tioktynowy przejściowo gromadzi się w wątrobie, sercu i mięśniach szkieletowych, znajduje się również w innych tkankach. Kwas tioktynowy przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Kwas tioktynowy ulega znacznemu wątrobowemu metabolizmowi pierwszego przejścia.

Biotransformacja kwasu tioktynowego zachodzi głównie poprzez β -oksydację łańcucha bocznego kwasu karboksylowego i S-metylację części ditiolanowej. Głównymi krążącymi metabolitami są produkty β -oksydacji S-metylowanej: kwas 4,6-bismetylotioheksanowy i kwas 2,4-bismetylotiomasłowy, podczas gdy jego formy sprzężone stanowią główną część wydalaną z moczem.

Eliminacja

Okres półtrwania kwasu tioktynowego wynosi około 0,5 godziny.

Wydalenie nerkowe kwasu tioktynowego i jego metabolitów stanowi niewielką część jego metabolizmu u ludzi. Po wielokrotnym doustnym podaniu kwasu tioktynowego w dawce 600 mg raz dziennie zdrowym osobom, 12,8% oraz 12,4% dawki podanej doustnie odzyskano w moczu odpowiednio w pierwszym i czwartym dniu, jako sumę kwasu tioktynowego i jego metabolitów. Związek macierzysty stanowił średnio tylko 1,6% całkowitej odzyskanej ilości i 0,2% podanej dawki. Hemodializa nie przyczynia się znacząco do usuwania kwasu tioktynowego.

Farmakokinetyka w populacjach specjalnych

Płeć

Ze względu na niższą masę ciała kobiet, w badaniach klinicznych obserwowano niewielką zależność od płci, ale w praktyce klinicznej nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na płeć.

Pacjenci w podeszłym wieku

W porównaniu z młodszymi dorosłymi, osoby w podeszłym wieku osiągnęły 2-krotnie wyższe wartości $C_{\max}$ po przyjęciu doustnym enancjomeru R(+) kwasu tioktynowego i krótszy $t_{\max}$ po przyjęciu enancjomeru R(+) (36,1 vs 21,9 min) lub racemicznego kwasu tioktynowego (42,5 vs 35,3 min). Okres półtrwania był dłuższy u osób w podeszłym wieku (enancjomer R(+): 70 vs 39 min; racemiczny kwas tioktynowy: 67 vs 47 min).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka kwasu tioktynowego nie ulega zmianie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub schyłkową chorobą nerek. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie oceniano farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra i przewlekła

Profil toksyczności charakteryzuje się objawami związanymi zarówno z autonomicznym, jak i ośrodkowym układem nerwowym.

Po podaniu dawek wielokrotnych stwierdzono, że w szczególności wątroba i nerki są organami dotkniętymi działaniem toksycznym.

Dane niekliniczne wykazały brak szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań genotoksyczności, potencjału rakotwórczego oraz toksyczności dla reprodukcji i rozwoju.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Hydroksypropyloceluloza

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromelozą

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry PVC/PVDC/Aluminium z białej, dwuwarstwowej folii polimerowej oraz aluminiowej, drukowanej i lakierowanej folii, po 10 tabletek. Blistry pakowane są w tekturowe pudełka.

Wielkości opakowań: 30, 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa
tel. +48 22 822 93 06
biuro@farmakinternational.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**