CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thioctic Acid Medreg, 600 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg kwasu tioktynowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 2,968 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych znajduje się w punkcie 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Owalne, żółte obustronnie wypukłe marmurkowe tabletki powlekane (ok. 6,4 mm x 21,0 mm x 9,7 mm), gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów czuciowo-ruchowych polineuropatii cukrzycowej obwodowej u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to 1 tabletka jeden raz na dobę, około pół godziny przed pierwszym posiłkiem w ciągu dnia.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży w związku z brakiem doświadczenia klinicznego w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania
Thioctic Acid Medreg należy przyjmować na czczo. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając odpowiednią ilością wody. Podanie z posiłkiem może zmniejszyć wchłanianie kwasu tioktynowego, dlatego, zaleca się aby całkowita dawka dobowa została przyjęta pól godziny przed śniadaniem, w szczególności u pacjentów z wydłużonym czasem trawienia.
W przypadku ciężkich objawów polineuropatii cukrzycowej obwodowej (czuciowo-ruchowej) zaleca się początkowe leczenie pozajelitowe.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia kwasem tioktynowym notowano 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 kaukaskiej, liczniej w Europie południowej niż w północnej. Allel HLA-DRB1*04:06 (iloraz szans wystąpienia IAS: 56,6) jest spotykany zwłaszcza u pacjentów pochodzących z Japonii i Korei.
Zespół IAS należy brać pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym samoistnej hipoglikemii u pacjentów przyjmujących kwas tioktynowy.

Regularne spożywanie alkoholu jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji obrazu klinicznego neuropatii i może w związku z tym zmniejszać skuteczność leczenia kwasem tioktynowym.

Thioctic Acid Medreg zawiera laktozę (jednowodną). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kwas tioktowy reaguje *in vitro* z kompleksami jonów metali. Jednoczesne podawanie cisplatyny i kwasu tioktynowego może osłabić działanie cisplatyny.

Kwas tioktowy jest substancją chelatującą. Zasadniczo, nie należy go zatem stosować jednocześnie ze związkami metali (np. z produktami zawierającymi żelazo, magnez, a ze względu na zawartość wapnia – również z produktami mlecznymi). Jeśli kwas tioktynowy przyjmuje się 30 minut przed śniadaniem, produkty zawierające żelazo lub magnez można przyjmować w południe lub wieczorem.

Kwas tioktynowy tworzy trudno rozpuszczalne związki kompleksowe z cząsteczkami cukru. Ponieważ może to nasilać działanie hipoglikemiczne insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych, zaleca się regularną kontrolę poziomu glukozy we krwi, szczególnie w początkowej fazie leczenia kwasem tioktynowym. W celu uniknięcia hipoglikemii w rzadkich przypadkach może okazać się konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ogólną zasadą farmakoterapii w okresie ciąży i karmienia piersią jest przepisywanie leków wyłącznie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem.
Dlatego kobiety w ciąży i karmiące piersią mogą być leczone kwasem tioktynowym tylko wtedy, gdy leczenie jest konieczne, pomimo że badania toksykologii reprodukcyjnej nie potwierdziły wpływu na płodność i rozwój płodu, a produkt nie wykazał właściwości embriotoksycznych.

Nie wiadomo, czy kwas tioktynowy i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Thioctic Acid Medreg nie ma wpływu lub ma znikomy wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane są uporządkowane według klasyfikacji układów narządów i częstości występowania. Częstość występowania definiuje się w następujący sposób:
Bardzo często (≥1/10)

Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacji układów narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
	Częstość nieznana	Autoimmunologiczny zespół insulinowy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zmiany i/lub zaburzenia smaku
	Bardzo rzadko	Drgawki, ból głowy, zwiększona potliwość
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
	Bardzo rzadko	Wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, wysypka, świąd

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 Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić nudności, wymioty i ból głowy.

Po przypadkowym lub celowym zażyciu doustnej dawki od 10 do 40 g kwasu tioktynowego w połączeniu z alkoholem obserwowano ciężkie zatrucia, niekiedy zakończone zgonem. Pierwotnymi objawami klinicznymi zatrucia są niepokój psychoruchowy lub zaburzenia świadomości. W dalszym przebiegu towarzyszą mu zazwyczaj napady uogólnione drgawek oraz rozwój kwasicy mleczanowej. Dodatkowo obserwowano hipoglikemię, wstrząs, rabdomiolizę, hemolizę, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), zahamowanie czynności szpiku kostnego i niewydolność wielonarządową jako konsekwencję przedawkowania kwasu tioktynowego w zwiększonych dawkach.

Środki terapeutyczne w przypadku zatrucia
W razie najmniejszego domniemania zatrucia zatrucia kwasem tioktowym (np. > 10 tabletek po 600 mg u dorosłych lub > 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 itp.). Należy podjąć leczenie objawowe drgawek, kwasicy mleczanowej i innych zagrażających życiu objawów zatrucia z uwzględnieniem technik intensywnej

opieki medycznej. Dotychczas nie potwierdzono pozytywnego wpływu hemodializy, hemoperfuzji lub technik filtracji na usunięcie z organizmu kwasu tioktynowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMACOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kwas tioktynowy jest substancją witaminopodobną, pełniącą rolę koenzymu, wytwarzaną endogennie przez zwierzęta wyższe w procesach dekarboksylacji oksydacyjnej α-ketokwasu.

Hiperglikemia spowodowana cukrzycą powoduje kumulację glukozy w białkach podstawowych w naczyniach krwionośnych i prowadzi do tworzenia tzw. końcowych produktów zaawansowanej glikacji (ang. *Advanced Glycosylation End Products – AGEP*). W wyniku tego procesu następuje spowolnienie endoneuralnego przepływu krwi oraz endoneuralnej hipotaksji/ niedokrwienia śródnerwowego prowadzącego do zwiększonej produkcji wolnych rodników tlenu uszkadzających nerwy obwodowe. Ponadto w nerwach obwodowych wykazano zmniejszenie działania antyoksydantów, takich jak glutation.

Mechanizm działania
W badaniach na szczurach kwas tioktynowy oddziałuje na wyżej wymienione procesy biochemiczne w cukrzycy wywoływanej przez streptozotocynę poprzez wzmożony endoneuronalny przepływ krwi, zwiększenie fizjologiczne stężenia antyoksydantów glutationu i zmniejszenie stężenia wolnych rodników tlenu w nerwach pacjentów z cukrzycą poprzez działanie antyoksydacyjne. Efekty te zaobserwowano w warunkach doświadczalnych sugerujących, że działanie kwasu tioktynowego poprawia funkcję nerwów obwodowych.
Jest to związane z zaburzeniami czucia w polineuropatii cukrzycowej, które mogą objawiać się parestezjami, takimi jak pieczenie, ból, drętwienie i mrowienie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Badanie dotyczące leczenia objawowego polineuropatii cukrzycowej za pomocą kwasu tioktynowego w postaci roztworu do wstrzykiwań, opublikowane w 1995 r., wykazało korzystny wpływ na badane objawy, takie jak pieczenie, parestezje, drętwienie i ból.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Kwas tioktynowy jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym u ludzi.

Dystrybucja
Kwas tioktynowy podlega silnemu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, dlatego jego bezwzględna biodostępność (w porównaniu z podaniem dożylnym) wynosi około 20–30%. W wyniku szybkiej dystrybucji tkankowej okres półtrwania kwasu tioktynowego w osoczu u ludzi wynosi około 25 minut.

Metabolizm
Względna biodostępność po podaniu doustnym w postaci stałej wynosi ponad 60% w porównaniu z roztworem doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu, mierzone około 0,5 godziny po doustnym podaniu w dawce 600 mg kwasu tiokttnowego, wynosi około 4 μg/mL.

Biotransformacja
Biotransformacja odbywa się głównie poprzez utleniające skrócenie bocznego łańcucha (β-oksydacja) i (lub) S-metylację tioli.

Eliminacja
Badania ze znacznikiem radioaktywnym podanym zwierzętom (szczurom, psom) wykazały głównie wydalanie nerkowe – 80% - 90% w formie metabolitów. Również u ludzi jedynie mała ilość niezmienionej substancji została wydalona z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra i przewlekła
Profil toksyczności charakteryzuje się objawami wpływającymi w równym stopniu na układ autonomiczny i ośrodkowy układ nerwowy (patrz również punkt 4.9 „Przedawkowanie"). Po wielokrotnym podaniu stwierdzono, że narządami docelowymi są wątroba i nerki.

Działanie mutagenne i rakotwórcze
Badania potencjału mutagennego nie wykazały żadnych dowodów na mutacje genów lub chromosomów.

Badanie nad działaniem rakotwórczym po podaniu doustnym nie wykazało dowodów na potencjał nowotworowy kwasu tioktynowego. Badanie oceniające, czy kwas tioktynowy ma właściwości karcynogenne w połączeniu z czynnikiem rakotwórczym N-nitrozo-dimetyloaminą (NDEA), dały wynik negatywny.

Toksyczny wpływ na reprodukcję
Nawet przy maksymalnej badanej dawce doustnej wynoszącej 68,1 mg/kg kwas tioktynowy nie wywierał wpływu na płodność ani wczesny rozwój embrionalny u szczurów.
Po dożylnym wstrzyknięciu samicom królików nie wykryto żadnych właściwości powodujących wady rozwojowe, nawet przy dawkach toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka tabletki:
Hypromeloza (E464)
Makrogol 6000 (E1521)
Laktaza jednowodna
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żółcień chinolinowa (E104)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Szczególne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczysty blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 30, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2139/2, Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia:

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