

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tiolizen 600 mg film tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: Alfa-lipoinna (= Tioktinska) kiselina
1 film tableta sadrži 600 mg tioktinske kiseline.
Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta
Tiolizen su bikonveksne film tablete ravne sa obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje periferne (senzomotorne) dijabetične polineuropatije.
Tiolizen 600 mg film tableta je indiciran u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Dnevna doza je 1 film tableta lijeka Tiolizen (ekvivalentno 600 mg tioktinske kiseline).

Kod jače izraženih simptoma periferne (senzomotorne) dijabetične polineuropatije liječenje se može započeti primjenom infuzije tioktinske kiseline.

Način primjene

Tiolizen 600 mg film tablete se ne smiju gristi, već ih treba progutati cijele s dovoljnom količinom tečnosti, natašte, otprilike 30 minuta prije prvog obroka. Istovremeno uzimanje hrane može poremetiti apsorpciju tioktinske kiseline. Stoga je iznimno važno, osobito kod bolesnika s produženim vremenom pražnjenja želuca, popiti tabletu pola sata prije doručka.

Dijabetična polineuropatija je bolest hroničnog toka te najčešće zahtijeva dugotrajno liječenje.

Osnovu liječenja dijabetične polineuropatije čini optimalna kontrola dijabetesa.

Pedijatrijska populacija i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tiolizen kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene (vidi dio 4.4).

Starije osobe

Nisu provedene studije na starijim osobama

Oštećena funkcija bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebna kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećena funkcija jetre

Prilagođavanje doze nije potrebna kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi sastojak naveden u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nakon upotrebe lijeka Tiolizen, može se primijetiti promjena mirisa mokraće, što nema klinički značaj.

Zabilježeni su slučajevi inzulinskog autoimunskog sindroma (IAS) tokom liječenja tioktinskom kiselinom. Pacijenti sa određenim genotipom HLA (*Human Leukocyte Antigen System*), kao što su aleli HLA-DRB1 * 04: 06 i HLA-DRB1 * 04: 03 osjetljiviji su na pojavu IAS kada se liječe tioktinskom kiselinom. Alel HLA-DRB1 * 04:03 (indeks rizika za razvoj IAS: 1,6) nalazi se pretežno kod pripadnika bijele rase, a prevalencija u južnoj Evropi veća je nego u sjevernoj Evropi; alel HLA-DRB1 * 04:06 (indeks rizika za razvoj IAS: 56,6) nalazi se uglavnom kod pacijenata iz Japana i Koreje.

IAS treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi spontane hipoglikemije kod pacijenata koji primaju tioktinsku kiselinu (vidjeti dio 4.8).

Djeca i adolescenti se ne smiju liječiti s lijekom Tiolizen zbog nedostatnog kliničkog iskustva u primjeni u toj dobnoj skupini.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Gubitak efikasnosti cisplatina uz istovremenu primjenu s lijekom Tiolizen.

Tioktinska kiselina je metalni helator i stoga se ne smije davati istovremeno s metalnim spojevima (npr. preparati željeza, suplementi magnezijuma, mliječni proizvodi zbog sadržaja kalcijuma). Ako se cijela dnevna doza lijeka Tiolizen uzima 30 minuta prije doručka, preparati željeza i magnezijuma mogu se uzimati u vrijeme ručka ili navečer.

Hipoglikemijsko djelovanje inzulina ili oralnih antidijabetika može biti pojačano. Stoga je, posebno u ranim fazama terapije tioktinskom kiselinom, indicirano pomno praćenje glikemijskog statusa. U pojedinačnim slučajevima može biti potrebno smanjiti dozu inzulina ili dozu oralnog antidijabetika kako bi se prevenirali simptomi hipoglikemije.

Napomena:

Redovna konzumacija alkohola značajan je faktor rizika za razvoj i napredovanje neuropatske bolesti, a samim tim može i narušiti uspjeh postignut terapijom lijekom Tiolizen. Stoga se pacijentima s dijabetesnom polineuropatijom općenito preporučuje izbjegavanje konzumacije alkohola čak i tokom razdoblja bez liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tioktinske kiseline kod trudnica ograničeni. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazala nikakva štetna djelovanja tioktinske kiseline na plodnost ni na rani embrionalni razvoj, odnosno nisu uočena nikakva štetna djelovanja na plod (vidjeti dio 5.3). Trudnice mogu biti liječene tioktinskom kiselinom tek nakon što ljekar utvrdi da moguća dobrobit opravdava rizik za fetus.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju tioktinske kiseline u majčino mlijeko.

Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili prekidu liječenja tioktinskom kiselinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za dojilju.

Plodnost

Reproduktivne toksikološke studije nisu otkrile nikakve dokaze koji bi mogli ukazivati na uticaj tioktinske kiseline na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Lijek Tiolizen umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Pojava omaglice, vrtoglavice i zamućenog vida može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti.

Učestalost nuspojava je definirana kao:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (nije moguće procijeniti na temelju dostupnih podataka)

Poremećaji probavnog sistema

Često: mučnina.

Vrlo rijetko: povraćanje, bol u abdomenu, dijareja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: osip, urtikarija, svrbež.

Poremećaji nervnog sistema

Često: omaglica.

Vrlo rijetko: izmijenjen osjet okusa.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: autoimuni inzulinski sindrom (vidjeti dio 4.4.).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo rijetko: znojenje, glavobolja i zamućen vid.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: smanjenje razine šećera u krvi.

Prijavljivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavljivanje sumnje na nuspojve lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu nuspojava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na nuspojave lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALIMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja mogu se javiti mučnina, povraćanje i glavobolja.

Nakon slučajnog ili namjernog oralnog uzimanja 10-40 g tioktinske kiseline u kombinaciji s konzumiranjem alkohola zabilježeni su slučajevi teške intoksikacije katkad s letalnim ishodom. Klinička slika tako teške intoksikacije može se predstaviti psihomotornim nemirom ili poremećajem svijesti s naknadnim razvojem generaliziranih napada i mliječne acidoze. Kao posljedica intoksikacije visokim dozama tioktinske kiseline zabilježeni su hipoglikemija, šok, rabdomioliza, hemoliza, diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK), depresija koštane srži i multipla organska disfunkcija.

Terapijske mjere u slučaju intoksikacije:

Ako se sumnja na tešku intoksikaciju tioktinskom kiselinom (npr. >10 tableta od 600 mg kod odraslih i >50 mg/kg tjelesne mase kod djece), hitna hospitalizacija i pokretanje mjera u skladu s opštim principima liječenja u slučajevima trovanja (npr. inducirano povraćanje, ispiranje želuca, aktivni ugljen itd.). Zbrinjavanje generaliziranih epi-napada, laktacidoze i svih ostalih posljedica intoksikacije opasnih po život mora se temeljiti na principima moderne intenzivne terapije i biti simptomatsko. Prednost primjene tehnika hemodijalize, hemoperfuzije ili filtracije za indukovanu eliminaciju tioktinske kiseline iz organizma još nije utvrđena.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Ostala sredstva za probavni sistem i metabolizam, tioktinska kiselina

ATC šifra: A16AX01

Tioktinska kiselina je vitaminu slična, ali endogeno formirana supstanca sa funkcijom koenzima u oksidativnoj dekarboksilaciji alfa-keto kiseline.

Hiperglikemija uzrokovana dijabetes melitusom dovodi do akumulacije glukoze na matriksnim proteinima krvnih sudova i stvaranju takozvanih "krajnjih proizvoda napredne glikozilacije". Ovaj proces dovodi do smanjenja endoneuralnog krvotoka i endoneuralne hipoksije/ ishemije, što je povezano s povećanom proizvodnjom slobodnih radikala kiseonika, koji oštećuju periferni živac. U perifernom živcu pronađeno je i smanjenje antioksidansa poput glutathiona.

U studijama na pacovima, streptozotocin je indukovao dijabetes, koji je pokrenuo gore pomenute biohemijske procese. Tioktinska kiselina je stupila u interakciju s tim procesima, što je rezultiralo smanjenjem stvaranja krajnjih proizvoda napredne glikozilacije, poboljšanjem endoneuralnog protoka krvi, povećanjem fiziološkog nivoa antioksidansa glutathiona, kao i antioksidansa za slobodne radikale kiseonika u dijabetesnom nervu.

Ovi efekti uočeni u eksperimentalnoj situaciji ukazuju na to da tioktinska kiselina može poboljšati funkcionalnost perifernih živaca. Ovo se odnosi na senzorne poremećaje kod dijabetesne polineuropatije, koji uzrokuju disesteziju, paresteziju, koje se mogu manifestovati peckanjem, bolom, utrnulošću i bockanjem.

Pored ranijih kliničkih nalaza za simptomatsko liječenje dijabetesne polineuropatije uz pomoć tioktinske kiseline, u jednom multicentričnom, placebo kontrolisanom istraživanju provedenom 1995. godine utvrđeno je da tioktinska kiselina djeluje blagotvorno na ispitivane simptome pečenja, parestezije, utrnulosti i bola.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, tioktinska kiselina se kod ljudi brzo apsorbira.

Distribucija

Uslijed izraženog učinka prvog prolaza kroz jetru, apsolutna bioraspoloživost (uspoređena s intravenskom primjenom) oralno primijenjene tioktinske kiseline iznosi oko 20%. Zbog brze raspodjele u tkiva, poluživot u plazmi za tioktinsku kiselinu kod ljudi iznosi oko 25 minuta. U usporedbi s oralnim otopinama, relativna bioraspoloživost tioktinske kiseline nakon oralne primjene čvrstog farmaceutskog oblika je veća od 60%. Vršne razine u plazmi od otprilike 4 µg/ml izmjerene su otprilike 0,5 sati nakon oralne primjene 600 mg tioktinske kiseline.

Biotransformacija

Biotransformacija se najvećim dijelom odvija oksidacijskom redukcijom postraničnog lanca (beta-oksidacija) i/ili S-metilacijom odgovarajućih tiola.

In vitro, tioktinska kiselina reagira s kompleksima metalnih iona (npr. cisplatin). Tioktinska kiselina ulazi u teško topive kompleksne spojeve s molekulama šećera.

Eliminacija

U istraživanjima na životinjama (štakor, pas), radioaktivnim označavanjem bilo je moguće pokazati da se tioktinska kiselina izlučuje najvećim dijelom bubrezima (80-90% ukupne doze) i to uglavnom u obliku metabolita. I kod ljudi su također tek male količine nepromijenjene tvari izlučene u urin.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti

a) Akutna i hronična toksičnost

Profil toksičnosti karakterišu simptomi koji zahvataju i autonomni i centralni nervni sistem. Nakon ponovljene primjene, drugi ciljni organi toksičnih doza uglavnom su jetra i bubrezi.

b) Mutageni i kancerogeni potencijal

Istraživanjem mutagenog potencijala nisu otkriveni nikakvi dokazi o mutacijama gena ili hromozoma.

Iz studije o kancerogenosti nakon peroralne primjene štakorima ne mogu se izvesti dokazi o kancerogenom potencijalu tioktinske kiseline. Studija o efektu tioktinske kiseline na promociju tumora u vezi sa kancerogenim N-nitrozo-dimetilaminom (NDEA) dala je negativne rezultate.

c.) Reproduktivna toksičnost

Tioktinska kiselina nema učinak na plodnost i rani embrionalni razvoj kod štakora do maksimalne testirane oralne doze od 68,1 mg/kg.

Do opsega doza za majke, intravenska injekcija kod kunića nije pokazala svojstva koja izazivaju malformacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalna
Hidroksipropil celuloza, nisko supstituirana
Magnezij stearat
Slicij dioksid, koloidni anhidrovani
Talk

Film obloga (Insta coat aqua III IA -III 40382 yellow):

Hipromeloza
Makrogol 6000
Laktoza monohidrat
Titan dioksid (E171)
Talk
Boja Quinoline yellow lake (E104)

6.2 Inkompatibilnosti

Tioktinska kiselina reaguje *in vitro* s kompleksima metalnih jona (npr. sa cisplatinom), tioktinska kiselina tvori slabo topive složene spojeve s molekulama šećera (npr. otopina levuloze).

6.3 Rok trajanja

2 godine

6.4 Posebne mjere opreza za skladištenje

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete su pakovane u tri neprozirna PVC/PVDC/Aluminijska blistera, svaki sa po 10 tableta u kartonskoj kutiji pogodnih dimenzija i sa priloženim uputstvom za pacijente.

Veličina pakovanja: 30 tableta

6.6 Posebne mjere opreza za odlaganje

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Rp - Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište). PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

S.C. Labormed Pharma S.A
44B, Theodor Pallady Blvd.
3rd district
032266 Bukurešt
Rumunija

Proizvođač gotovog lijeka

S.C. Labormed Pharma S.A
44B, Theodor Pallady Blvd.
3rd district
032266 Bukurešt
Rumunija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Zentiva Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-5268/21 od 27.10.2023. god.