

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid tioctic Zentiva 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține acid tioctic (acid alfa-lipoic) 600 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 3,125 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Acid tioctic Zentiva este sub formă de comprimat filmat galben, oval, biconvex, plan pe ambele părți, cu următoarea dimensiune: grosime: 6,4 mm ± 0,2 mm, lungime: 21,0 mm ± 0,4 mm, lățime: 9,7 mm ± 0,4 mm

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acid tioctic Zentiva este indicat pentru tratamentul simptomelor periferice din neuropatia diabetică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul neuropatiei periferice diabetice trebuie început și supravegheat de specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul neuropatiei, în conformitate cu standardele actuale.

Doze

Doza recomandată este de 1 comprimat filmat (echivalentul a 600 mg acid alfa-lipoic) pe zi.

În cazul polineuropatiei periferice diabetice cu simptome severe se recomandă terapie parenterală inițială.

Copii și adolescenți,

Acid tioctic Zentiva 600 mg comprimate filmate nu este recomandat în cazul copiilor și adolescenților, din cauza experienței clinice insuficiente.

Insuficiență renală

Acid tioctic Zentiva nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală. Nu există date suficiente.

Insuficiență hepatică

Acid tioctic Zentiva nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu există date suficiente.

Mod de administrare

Comprimatele filmate Acid tioctic Zentiva 600 mg trebuie să fie înghițite, de preferință întregi, cu o cantitate suficientă de lichid și în condiții de repaus alimentar. Consumul concomitent de alimente poate reduce absorbția acidului alfa-lipoic. De aceea, în special la pacienții cu evacuare gastrică prelungită, este recomandat să se administreze doza zilnică, cu o jumătate de oră înaintea micului dejun.

Din cauza faptului că neuropatia diabetică este o boală cronică, se poate impune un tratament de lungă durată.

Tratamentul neuropatiei diabetice se bazează pe un control optim al valorilor glicemiei.

4.3 Contraindicații

Acid tioctic Zentiva este contraindicat la:

- Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

După administrarea Acid tioctic Zentiva, se poate observa un miros anormal al urinei, fără relevanță clinică.

În cursul tratamentului cu acid tioctic au fost raportate cazuri de Sindrom Insulinic Autoimun (SIA). Pacienții cu genotipul antigenului leucocitar uman, cum sunt alelele HLA-DRB1*04:06 și HLA-DRB1*04:03, sunt mai predispuși să dezvolte SIA atunci când sunt tratați cu acid tioctic. Alela HLA-DRB1*04:03 (raportul cotelor privind sensibilitatea la SAI: 1,6) este prezentă, în special, la pacienții caucasieni, având o prevalență mai mare în sudul Europei față de nordul Europei, iar alela HLA-DRB1*04:06 (raportul cotelor privind sensibilitatea la SAI: 56,6) este prezentă, în special, la pacienții japonezi și coreeni.

SIA trebuie avut în vedere în diagnosticul diferențial al hipoglicemiei spontane la pacienții care utilizează acid tioctic (vezi pct 4.8).

Acest medicament conține lactoză. Prin urmare, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament..

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de Acid tioctic Zentiva 600 mg comprimate filmate poate diminua efectul cisplatinei.

Acidul alfa-lipoic este un chelator de metale și, de aceea, nu trebuie administrat în mod normal concomitent cu produse care conțin metale (de exemplu, produse cu fier, produse cu magneziu, produse lactate, din cauza conținutului în calciu). Dacă doza zilnică totală de Acid tioctic Zentiva 600 mg comprimate filmate se administrează cu 30 minute înainte de micul dejun, produsele cu fier și magneziu pot fi administrate la prânz sau seara.

Deoarece Acid tioctic Zentiva 600 mg comprimate filmate poate potența efectul insulinei și al antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei, în special în stadiul inițial al tratamentului cu Acid tioctic Zentiva 600 mg comprimate filmate, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei. În cazuri izolate, poate fi necesară micșorarea dozei de insulină sau de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiei.

Atenție

Consumul regulat de alcool reprezintă un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea și evoluția tabloului clinic al neuropatiei și poate afecta negativ rezultatele tratamentului cu Acid tioctic Zentiva 600 mg comprimate filmate. De aceea, se recomandă pacienților cu polineuropatie diabetică să evite

pe cât posibil consumul de alcool. Această recomandare este valabilă și pentru perioadele în care nu se administrează tratamentul.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au arătat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Acid tioctic Zentiva trebuie utilizat în timpul sarcinii, numai după o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu. Femeia gravidă poate fi tratată cu Acid tioctic Zentiva numai în cazuri excepționale și numai sub supraveghere medicală.

Alăptarea

Nu există date despre excreția în laptele matern a acidului tioctic/metaboliților săi. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau se renunță la tratamentul cu Acid tioctic Zentiva, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au arătat nicio influență asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acid tioctic Zentiva nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În caz de reacții adverse, cum ar fi amețeli sau alte tulburări nervoase centrale, se recomandă evitarea activităților care necesită o atenție sporită, cum ar fi conducerea vehiculelor și utilizarea utilajelor sau a instrumentelor periculoase.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse este clasificată după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile)

Tulburări gastrointestinale:

Frecvente

Greață

Foarte rare

Simptome gastrointestinale, de exemplu, vărsături, gastralgii și diaree.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Foarte rare:

Au fost înregistrate reacții alergice la nivelul pielii, inclusiv erupții cutanate, urticarie și prurit.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente:

Vertij

Foarte rare:

Tulburări de gust, cefalee*, hiperhidroză*

Tulburări oculare:

Foarte rare:

Vedere încețoșată*

Tulburări ale sistemului imunitar:

Cu frecvență necunoscută:

Sindrom insulinic autoimun (vezi pct. 4.4).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Foarte rare:

Hipoglicemie indusă de creșterea utilizării glucozei.

*În astfel de cazuri, au fost observate simptome similare cu cele observate în caz de hipoglicemie, incluzând amețeli, transpirație, cefalee și tulburări de vedere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pot apărea greață, vărsături și cefalee.

Simptome

După ingestia accidentală sau în scop de suicid a unor doze orale de 10-40 g acid tioctic concomitent cu alcool, au fost observate semne grave de intoxicație, uneori letale. Simptomele clinice de intoxicație se pot manifesta inițial sub formă de agitație psihomotorie sau obnubilare, iar ulterior sunt însoțite de convulsii generalizate și de apariție a acidozei lactice.

De asemenea, ca urmare a intoxicației cu doze mari de acid alfa-lipoic, au fost descrise hipoglicemie, șoc, rabdomioliză, hemoliză, coagulare intravasculară diseminată, depresie medulară și sindrom de insuficiență multiplă de organe.

Măsuri terapeutice în cazul intoxicației

În cazul în care există suspiciuni de intoxicație severă cu Acid tioctic Zentiva (de exemplu, mai mult de 10 comprimate a câte 600 mg la adulți și mai mult de 50 mg/kg corp la copii) se recomandă spitalizarea de urgență și inițierea unor măsuri terapeutice standard pentru cazurile de intoxicație (de exemplu, inducerea emezei, lavaj gastric, administrare de cărbune activat). Tratamentul convulsiilor generalizate, al acidozei lactice și al altor manifestări care pun în pericol viața trebuie să se ghideze după principiile moderne ale terapiei intensive și trebuie să fie simptomatic. Până în prezent, nu au fost demonstrate beneficiile hemodializei, hemoperfuziei sau hemofiltrării în ceea ce privește accelerarea eliminării acidului alfa-lipoic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diferite medicamente pentru tract digestiv și metabolism, cod ATC: A16AX01

Mecanism de acțiune

Acidul alfa-lipoic este o substanță de tip vitamină, endogenă, cu rol de coenzimă în decarboxilarea oxidativă a alfa-ceto acizilor.

Hiperglicemia produsă de diabetul zaharat determină acumularea de glucoză în matricea proteică a vaselor de sânge și formarea de PFGA (produși finali de glicozilare avansată). Acest proces determină scăderea fluxului sanguin endoneural, hipoxie/ischemie endoneurală și este asociat cu creșterea producției de radicali liberi de oxigen, care produc leziuni ale nervilor periferici. În plus, la nivelul nervilor periferici s-a observat depleția antioxidanților.

Efecte farmacodinamice

În studiile efectuate la șobolan, la care diabetul a fost indus prin intermediul streptozotocinei, administrarea de acid alfa-lipoic a influențat următoarele procese biochimice: diminuarea formării de produși finali de glicozilare, îmbunătățirea fluxului sanguin endoneural, creșterea nivelurilor fiziologice antioxidante ale glutatationului și, prin efectul antioxidant, reducerea radicalilor liberi de oxigen în nervii afectați de diabet.

Aceste efecte observate în experimente, susțin teoria că acidul α -lipoic poate ameliora funcționalitatea nervilor periferici. Aceasta se referă la afectarea senzorială din polineuropatia diabetică, care se poate manifesta prin parestezii (cum ar fi senzații de arsură, durere, amorțeală, furnicăături).

Eficacitate clinică și siguranță

În afara concluziilor clinice la care s-a ajuns până în prezent referitor la tratamentul simptomatic al polineuropatiei diabetice cu acid alfa-lipoic, un studiu multicentric, placebo controlat, a fost desfășurat în 1995. Conform rezultatelor acestui studiu, a fost demonstrat că acidul alfa-lipoic are un efect favorabil asupra simptomelor testate (cum ar fi senzații de arsură, dureri, amorțeli, furnicăături).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acidul tioctic se absoarbe rapid după administrarea orală la om. Datorită efectului important de prim pasaj hepatic, biodisponibilitatea absolută, comparativ cu administrarea intravenoasă, a acidului tioctic administrat oral (prin sondă gastrică) este de aproximativ 20%.

Biodisponibilitatea relativă a comprimatelor de acid tioctic după administrare orală (prin sondă gastrică) este mai mare de 60%, în comparație cu o soluție orală. Concentrația plasmatică maximă este de aproximativ 4 $\mu\text{g/ml}$, măsurat la o jumătate de oră după administrarea orală a 600 mg de acid tioctic.

Distribuție

Acidul tioctic prezintă o distribuție tisulară rapidă.

Metabolizare

Metabolizarea acidului tioctic se face predominant pe calea reducerii oxidative a lanțurilor laterale (β -oxidare) și/sau prin S-metilarea tiolilor corespunzători.

Eliminare

În studiile la animale (șobolan, câine) marcarea radioactivă a permis demonstrarea excreției în principal renale sub formă de metaboliți, în proporție de 80-90%. De asemenea, la om, numai

cantități mici de substanță activă au fost eliminate prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică al acidului tioctic este de 25 minute.

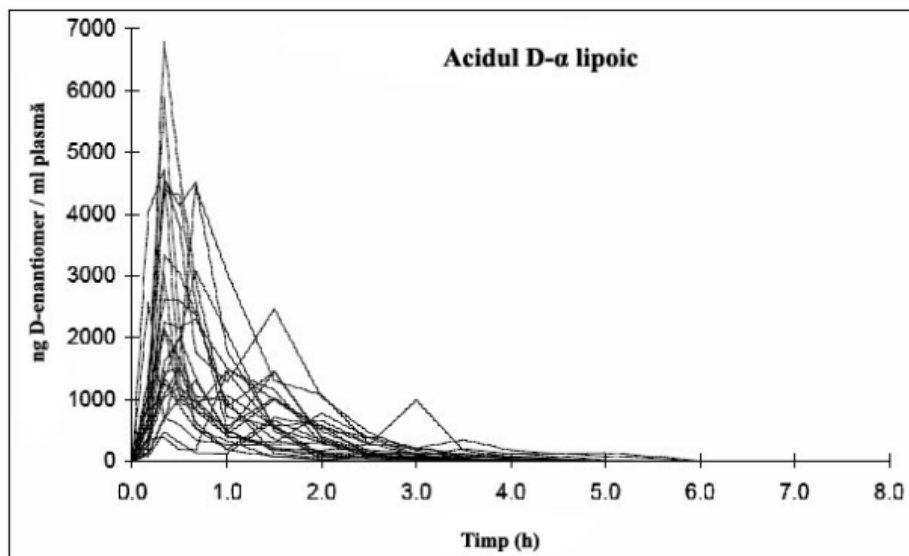
Un studiu comparativ asupra biodisponibilității (deschis, încrucișat), desfășurat în 1997 la 24 voluntari sănătoși (cu vârste cuprinse între 22 și 40 ani), a indicat, după administrarea orală în priză unică a unui comprimat filmat cu acid tioctic 600 mg, în comparație cu soluția orală cu acid tioctic (echivalent acid tioctic 600 mg), următoarele valori ale enantiomerilor:

Tabel - Parametri farmacocinetici obținuți pentru cei doi enantiomeri ai acidului tioctic într-un studiu comparativ de biodisponibilitate. Rezultatele sunt prezentate ca medie (CV%) pentru C_{max} și ASC_{0-inf} și ca medie (interval) pentru t_{max} .

	Test		Referință	
	D-acid tioctic	L-acid tioctic	D-acid tioctic	L-acid tioctic
C_{max} [ng/ml]	2796,96	1282,57	8946,44	4201,41
CV (%)	60,59	54,04	44,90	44,50
t_{max} [h] (Min – Max)	0,507 (0,333 – 1,50)	0,458 (0,167 – 1,50)	0,292 (0,167 – 0,50)	0,271 (0,167 – 0,333)
$AUC_{0-\infty}$ [ng h/ml]	2335,14	1086,23	3912,90	1748,52
CV (%)	43,91	43,55	36,97	39,14

Curbele profilelor farmacocinetice plasmatice ale enantiomerilor după administrarea unui comprimat filmat de acid tioctic 600 mg sunt prezentate în figurile de mai jos:

Figura 1: Concentrațiile plasmatice medii (media aritmetică ± SEM) ale acidului D- și L-acid tioctic la 24 subiecți sănătoși (12 bărbați și 12 femei) după o doză orală unică de 600 mg de acid tioctic racemic sub forma unui comprimat filmat.



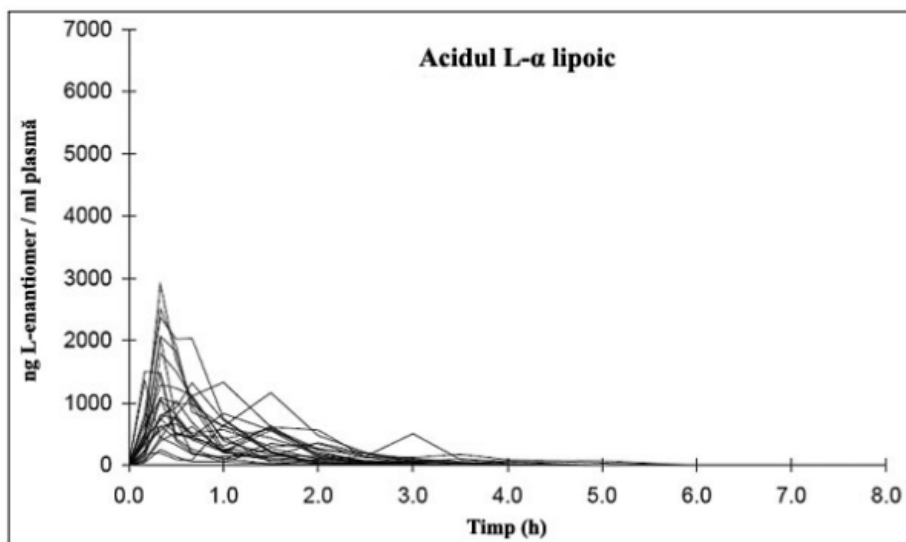


Figura 2: Concentrațiile plasmatice la 24 subiecți sănătoși (12 bărbați și 12 femei) după o doză unică de 600 mg de acid tioctic racemic administrată oral sub forma unui comprimat filmat.

Interacțiuni

In vitro, acidul tioctic interacționează cu complexe metalice ionice (de exemplu, cu cisplatina). Acidul tioctic formează combinații complexe, greu solubile, cu moleculele de glucide.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută și cronică

Profilul toxicologic se caracterizează prin simptome care afectează în mod egal sistemul nervos vegetativ și central (vezi pct. 4.9). Ficatul și rinichiul s-au dovedit a fi organele țintă afectate de doze toxice după administrări repetate.

Potențial mutagen și carcinogen

Studiile asupra potențialului mutagen nu au evidențiat mutații genetice sau cromozomiale.

Administrarea orală de acid tioctic la șobolan, în cadrul unui studiu de carcinogeneză, nu a evidențiat potențial carcinogen. Rezultate negative s-au obținut și în studiile care au urmărit efectele acidului tioctic ca promotor tumoral și în legătură cu substanța cancerigenă N-nitrozo-dimetilamină (NDEA).

Toxicitate asupra funcției de reproducere

La șobolan, acidul tioctic nu influențează fertilitatea sau dezvoltarea embrionară incipientă după administrarea orală de doze de maxim 68,1 mg/kg.

După administrarea intravenoasă la iepure, nu s-au semnalat malformații până la doze cu toxicitate maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
 Hidroxipropilceluloză de joasă substituție
 Stearat de magneziu
 Dioxid de siliciu coloidal anhidru
 Talc

Film (Instacoat aqua III IA–III 40382 galben):

Hipromeloză

Macrogol 6000

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Talc

Galben de chinolină (E104)

6.2 Incompatibilități

In vitro, acidul tioctic interacționează cu complexe metalice ionice (de exemplu, cu cisplatina). Acidul tioctic formează combinații complexe greu solubile cu moleculele de glucide.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate în cutii cu dimensiuni adecvate, cu trei sau șase blistere opace din PVC-PVDC/aluminiu, fiecare conținând 10 comprimate și un prospect.

Mărimi de ambalaj: 30, 60, 90

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10,

Republica Cehă

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13708/2021/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2021