

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid tioctic Rompharm 600 mg/24 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon a 24 ml soluție injectabilă conține acid tioctic 600 mg (sub formă de tioctat de trometamol).

Fiecare ml de soluție injectabilă conține acid tioctic 25 mg (sub formă de tioctat de trometamol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, de culoare gălbuie, sterilă, practic lipsită de particule vizibile.

pH-ul soluției: 8,0-8,6

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al polineuropatiei periferice diabetice senzitivomotorii.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată pentru simptome severe de polineuropatie periferică diabetică senzitivomotorie este de 24 ml (un flacon) soluție injectabilă pe zi (corespunzând la 600 mg acid tioctic pe zi), administrată intravenos (i.v.).

Durata tratamentului:

În faza inițială de tratament, soluția injectabilă se administrează intravenos, timp de 2 până la 4 săptămâni.

Pentru tratamentul de întreținere, trebuie administrat oral acid tioctic, în doze zilnice de 300-600 mg. Deoarece polineuropatia periferică diabetică senzitivomotorie este o boală cronică, poate fi necesar un tratament pe termen lung.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Acid tioctic Rompharm la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Acid tioctic Rompharm nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Acid tioctic Rompharm trebuie administrat ca soluție nediluată, prin injecție intravenoasă lentă, cu o durată de cel puțin 12 minute.

Acid tioctic Rompharm poate fi administrat și după diluare cu 100-250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%.

Din cauza sensibilității la lumină a substanței active, soluția pentru perfuzie trebuie preparată imediat înainte de începerea administrării și trebuie protejată de lumină (de exemplu, cu o folie de aluminiu) până la începerea administrării.

Soluția gata preparată pentru perfuzie și protejată de lumină poate fi utilizată timp de aproximativ 6 ore.

O atenție deosebită trebuie acordată precauției ca perfuzia să fie administrată pe o durată de cel puțin 12 minute.

Baza tratamentului polineuropatiei periferice diabetice senzitivo-motorii este reprezentată de controlul optim al glicemiei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la acidul tioctic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, incluzând chiar anafilaxie, legate de administrarea parenterală a acidului tioctic (vezi pct. 4.8). În consecință, pacienții trebuie să fie monitorizați în mod corespunzător. În cazul apariției precoce a unor simptome (de exemplu, prurit, greață, stare generală de rău, etc.), tratamentul cu acid tioctic trebuie întrerupt imediat; trebuie luate alte măsuri terapeutice, dacă este necesar.

După administrarea acidului tioctic, poate fi perceput 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 un anumit genotip antigenic 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 (risc relativ privind sensibilitatea la SIA: 1,6) este prezentă, în special, la pacienții caucazieni, având o prevalență mai mare în sudul Europei față de nordul Europei. Alela HLA-DRB1*04:06 (risc relativ privind sensibilitatea la SIA: 56,6) este prezentă, în special, la pacienții japonezi și coreeni.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul cisplatinei este posibil să scadă la pacienții tratați concomitent cu acid tioctic.

Efectul de scădere a glicemiei al insulinei sau antidiabeticelor orale poate fi potențat dacă sunt utilizate concomitent cu acid tioctic. De aceea, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei, mai ales la începutul tratamentului cu acid tioctic. În anumite cazuri, poate fi necesară micșorarea dozei de insulină sau de antidiabetice orale, pentru a evita apariția hipoglicemiei.

Consumul regulat de alcool reprezintă un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea și progresia simptomelor clinice de neuropatie și, astfel, poate reduce și eficacitatea tratamentului cu acid tioctic. Prin urmare, pacienții cu neuropatie diabetică trebuie atenționați 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

Fertilitatea

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare care ar putea afecta fertilitatea.

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, Acid tioctic Rompharm nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a gravidei necesită tratament cu acid tioctic.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul tioctic este excretat în laptele matern. O decizie privind întreruperea sau continuarea alăptării trebuie luată, ținând cont de beneficiile alăptării și de riscul potențial privind reacțiile adverse la copil.

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

Pacienții trebuie avertizați că foarte rar pot dezvolta hipoglicemie, cu simptome cum sunt amețeli, transpirații, cefalee și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în ordinea descrescătoare a incidenței:

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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: trombopatie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: sindrom insulinic autoimun (vezi pct. 4.4), reacții alergice sistemice (inclusiv șoc).

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: hipoglicemie, ca rezultat al utilizării îmbunătățite a glucozei. Pot apărea simptome asemănătoare hipoglicemiei (amețeli, transpirații, cefalee și tulburări de vedere).

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: disgeuzie (gust metalic).

Foarte rare: convulsii, cefalee, amețeli, hiperhidroză.

Tulburări oculare

Foarte rare: diplopie sau tulburări de vedere.

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: greață și vărsături.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: purpură.

Cu frecvență necunoscută: reacții cutanate alergice cu urticarie, prurit, eczemă, eritem și erupție cutanată tranzitorie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: hipertensiunea intracraniană (cefalee) și dispneea pot să apară deseori după administrarea intravenoasă rapidă, dar încetează în mod spontan.

Foarte rare: reacții la locul injectării.

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

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj pot să apară greață, vărsături și cefalee.

Nu există raportări ale intoxicației accidentale sau în scop de suicid cu acid tioctic administrat intravenos.

Au fost raportate intoxicații severe, uneori cu un rezultat letal, după administrarea accidentală sau suicidală a acidului tioctic pe cale orală, în doze cuprinse între 10 și 40 g, luate în asociere cu alcoolul. Simptomele clinice ale intoxicației pot apărea inițial ca agitație psihomotorie sau tulburare a conștienței, iar mai târziu aceste simptome sunt însoțite de convulsii generalizate și de dezvoltare a acidozei lactice. În plus, s-au observat hipoglicemie, șoc, rabdomioliză, hemoliză, coagulare intravasculară diseminată (CID), deprimare a măduvei osoase și insuficiență multiplă de organe, ca urmare a intoxicației cu doze mari de acid tioctic.

Tratament

Dacă există vreo suspiciune de supradozaj cu acid tioctic (adică mai mult de 10 comprimate de 600 mg la adulți și mai mult de 50 mg/kg la copii) este necesară spitalizarea imediată și instituirea măsurilor terapeutice generale (de exemplu, inducerea vărsăturii, lavajul gastric și administrarea de cărbune activat, dacă intoxicația s-a produs prin ingestia de comprimate, etc.).

Tratamentul simptomatic al convulsiilor generalizate, acidozei lactice și al altor manifestări care pun viața în pericol, trebuie să fie efectuat în unități de terapie intensivă. Beneficiul utilizării hemodializei, hemoperfuziei și a altor metode de filtrare pentru eliminarea acidului tioctic nu a fost încă demonstrat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tract digestiv și metabolism, diferite medicamente pentru tract digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX01.

Acidul tioctic (acidul alfa-lipoic) este o substanță de tipul vitaminelor, care se produce endogen, cu funcție de coenzimă în procesul de decarboxilare oxidativă a acizilor alfa-cetonici.

Hiperglicemia produsă de diabetul zaharat determină acumularea de glucoză în matricea proteică a vaselor de sânge și formarea așa ziselor „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 demonstrat depleția antioxidantilor (cum este glutatationul). În studiile efectuate pe șobolani, diabetul a fost indus prin intermediul streptozotocinei, care a determinat ulterior procesele biochimice descrise mai sus. Acidul tioctic a interacționat cu aceste procese, diminuând astfel formarea de „produși finali de glicozilare avansată” și a determinat îmbunătățirea fluxului sanguin endoneural, creșterea nivelului fiziologic antioxidant al glutatationului și, prin efectul antioxidant, reducerea radicalilor liberi de oxigen în nervul afectat de diabet.

Aceste efecte observate în studiile preclinice susțin teoria că acidul alfa-lipoic poate ameliora funcționalitatea nervilor periferici. Această constatare este valabilă pentru afectarea senzorială tipică din polineuropatia diabetică, care se poate manifesta prin disestezii și parestezii, cum sunt senzații de arsură, durere, amorțeală și furnicăături.

În modelele experimentale, efectul acidului tioctic este similar cu cel al insulinei, în măsura în care activează absorbția glucozei în celulele nervoase, musculare și adipocite, prin intermediul fosfatidilinozitol-3 kinazei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Acidul tioctic este metabolizat la nivelul primului pasaj hepatic. Există variații considerabile interindividuale ale disponibilității sistemice a acidului tioctic. Acidul tioctic este metabolizat prin oxidarea lanțului lateral și prin conjugare și este excretat, în principal, pe cale renală.

Timpul de înjumătățire plasmatică al acidului tioctic la om este de aproximativ 25 de minute, iar clearance-ul plasmatic total este de 9-13 ml/min/kg. La sfârșitul unei perfuzii cu doza de 600 mg, cu durată de 12 minute, concentrația plasmatică este de aproximativ 47 μg/ml. Studiile pe animale (șobolani, câini) cu substanță activă marcată radioactiv au demonstrat că acidul tioctic este eliminat în mod predominant (în procent de 80-90%) pe cale renală, în principal, sub formă de metaboliți. La om, numai o cantitate mică de substanță activă nemetabolizată poate fi detectată în urină. Metabolizarea se realizează, în principal, prin scurtarea lanțului lateral (beta-oxidare) și/sau prin S-metilarea tiolilor corespunzători.

5.3 Date preclinice de siguranță

a) Toxicitate acută și cronică

Profilul de toxicitate este caracterizat de simptome care afectează sistemul nervos vegetativ și central (vezi pct. 4.9). După administrarea de doze repetate, ficatul și rinichiul s-au dovedit a fi organele țintă afectate de dozele toxice.

b) Potențial mutagen și carcinogen

Studiile asupra potențialului mutagen nu au dovedit existența unor mutații genice sau cromozomiale. Dovada unui potențial carcinogen al acidului tioctic nu a fost descoperită într-un studiu de carcinogeneză, efectuat după administrarea orală de acid tioctic la șobolani. Un alt studiu, referitor la efectul promotor tumoral al acidului alfa-lipoic conjugat cu compusul carcinogen N-nitrozodimetilamină (NDEA), a fost negativ.

c) Toxicitate asupra funcției de reproducere

Acidul alfa-lipoic nu are nicio influență asupra fertilității și a dezvoltării timpurii a embrionului la șobolani până la o doză maximă testată de 68,1 mg/kg, administrată oral. Nu s-au descoperit proprietăți mutagene după injectarea intravenoasă la iepuri, până la doza toxică maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trometamol
Trometamol soluție 1M (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acidul tioctic reacționează *in vitro* cu combinații complexe ale ionilor metalici (de exemplu, cu cisplatina); acidul tioctic formează cu moleculele de carbohidrați combinații complexe insolubile. Acid tioctic Rompharm este incompatibil cu soluțiile ce conțin glucoză, soluția Ringer și cu soluțiile care reacționează cu grupările -SH sau punțile disulfidice.

6.3 Perioada de valabilitate

După ambalare pentru comercializare:
30 luni

După prima deschidere a flaconului:

- *Soluția nediluată:*

Flacoanele sunt destinate unei singure utilizări și orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată după utilizare. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după prima penetrare a dopului din cauciuc.

- *După diluare:*

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției perfuzabile preparate prin diluarea cu soluție de clorură de sodiu 0,9% a fost demonstrată timp de până la 6 ore, dacă a fost păstrată la temperaturi sub 25°C și protejată de lumină. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 6 ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună cu capacitatea de 25 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă din Al cu disc din plastic cu 24 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 5 flacoane din sticlă brună cu capacitatea de 25 ml, prevăzute cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă din Al cu disc din plastic cu 24 ml soluție injectabilă.

O cutie de carton conține 1 flacon sau 5 flacoane într-un suport de protecție din folie de PVC.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de manipulare

Acid tioctic Rompharm poate fi administrat în perfuzie de scurtă durată, **cu o durată minimă de 12 minute**, după ce conținutul flaconului cu Acid tioctic Rompharm se diluează cu 100-250 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9%. **Doar soluția de ser fiziologic poate fi utilizată** ca solvent atunci când Acid tioctic Rompharm este administrat în perfuzie de scurtă durată.

Din cauza **sensibilității la lumină a substanței active**, soluția pentru perfuzie trebuie preparată imediat înainte de începerea administrării. **Soluția pentru perfuzie trebuie protejată imediat de lumină** (de exemplu, cu o folie de aluminiu).

Eliminare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14829/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024