

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

THİOCTACİD® 600 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 600 mg alfa lipoik asit (tioktik asit) içerir.

#### Yardımcı maddeler:

|                                        |         |
|----------------------------------------|---------|
| Kinolin sarısı, alüminyum tuzu (E 104) | 1,32 mg |
| İndigo karmin, alüminyum tuzu (E 132)  | 0,16 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Periferik (sensomotor) diyabetik polinöropati semptomlarının tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Günlük doz; kahvaltıdan yaklaşık 30 dakika önce tek doz olarak alınan THİOCTACİD film kaplı tablettir (600 mg alfa lipoik aside (tioktik aside) eşdeğer).

Şiddetli periferik (sensomotor) diyabetik polinöropati semptomlarının olduğu vakalarda tedaviye, alfa lipoik asit (tioktik asit) infüzyonu ile başlanabilir.

Diyabetik polinöropati kronik bir rahatsızlık olduğu için, uzun dönemli tedavi gerekebilir.

Diyabetik polinöropati tedavisinin temeli diyabetin optimum kontrolüdür.

##### Uygulama şekli

THİOCTACİD film kaplı tabletler çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile mide boşken alınmalıdır. Gıdalarla birlikte alınımı alfa lipoik asit (tioktik asit) emilimini azaltabilir. Bu nedenle, özellikle gastrik boşalma süresi uzamış hastalarda tabletler kahvaltıdan yarım saat önce alınmalıdır.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek/Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel çalışma yürütülmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda ve adölesanlarda kullanımına ait yeterli klinik deneyim olmadığından, THİOCTACİD çocuklarda kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.3.)

### **Geriatrik popülasyon**

Yaşlı hastalarda (>65 yaş) özel çalışma yürütülmemiştir.

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Alfa lipoik aside (tioktik aside) ve THİOCTACİD'in içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Yeterli klinik deneyim olmadığından, çocuklarda ve adölesanlarda kontrendikedir.

## **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

THİOCTACİD uygulaması sonrasında klinik önemi olmayan anormal idrar kokusu gözlelenebilir.

### **İnsülin Otoimmün Sendromu**

Tioktik asit ile tedavi sırasında insülin otoimmün sendromu vakaları bildirilmiştir. HLA-DRB1\*04:06 ve HLA-DRB1\*04:03 allelleri gibi insan lökosit antijen genotipli hastalar, tioktik asitle tedavi edildiğinde insülin otoimmün sendrom geliştirmeye daha yatkındır. HLA-DRB1\*04:03 alleli (insülin otoimmün sendroma yatkınlık ihtimal oranı: 1.6) özellikle beyaz ırkta bulunur ve kuzeyden çok güney Avrupa'da yaygınlık gösterir. HLA-DRB1\*04:06 alleli (insülin otoimmün sendroma yatkınlık ihtimal oranı: 56.6) özellikle Japon ve Koreli hastalarda bulunur.

Tioktik asit kullanan hastalarda spontan hipogliseminin diferansiyel diyagnozu, insülin otoimmün sendromunu düşündürmelidir.

Bu ürün, kinolin sarısı ve indigo karmin içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

## **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

THİOCTACİD ile birlikte kullanıldığında Sisplatin'in etkisi azalabilir.

Alfa lipoik asit (tioktik asit) bir metal şelatörüdür ve dolayısıyla metal içeren ürünler (örn. demir preparatları, magnezyum preparatları ve kalsiyum içeriğinden dolayı süt ürünleri) ile beraber uygulanmamalıdır. Eğer THİOCTACİD'in toplam günlük dozu kahvaltıdan 30 dakika önce alınmışsa, demir ve/veya magnezyum preparatları öğle veya akşam alınmalıdır.

İnsülin ve/veya oral antidiyabetik ajanların kan şekerini düşürücü etkileri artabilir. Dolayısıyla, özellikle alfa lipoik asit (tioktik asit) ile tedavinin başlangıcında kan glukoz düzeyinin düzenli bir şekilde izlemesi gerekir. Bazı vakalarda, hipoglisemi semptomlarından kaçınmak için insülin ve/veya oral antidiyabetiklerin dozlarının azaltılması gerekli olabilir.

Düzenli olarak alkol tüketimi, nöropatik klinik tablonun gelişmesi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür ve dolayısıyla THİOCTACİD ile tedavinin başarısını da olumsuz bir şekilde etkileyebilir. Bu nedenle, diyabetik nöropati şikâyeti olan hastaların olabildiğince alkol almaktan kaçınmaları önerilir. Bu durum aynı zamanda tedaviye ara verilen dönemler için de geçerlidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: B

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Üreme toksikolojisi çalışmaları fertilite, erken embriyonik gelişim ve bunun ötesinde fetüs üzerine zararlı etkilerinin olduğunu göstermemiştir.

### **Gebelik dönemi**

Alfa lipoik asid (tioktik asit) için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Alfa lipoik asidin (tioktik asidin) insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Alfa lipoik asidin (tioktik asidin) süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da THİOCTACİD tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve THİOCTACİD tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

## **Üreme yeteneği /Fertilite**

Hayvanlarda yapılmış üreme toksikolojisi çalışmaları, üreme yeteneği/fertilite üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

THİOCTACİD'in araç ve makine kullanımı üzerinde olumsuz etkisi olabilir. Eğer, baş dönmesi/vertigo veya diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları meydana gelirse, trafiğe katılım gibi yüksek dikkat gerektiren aktiviteler ve makine veya tehlikeli alet kullanımından kaçınılmalıdır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers reaksiyonlar sistem-organ sınıfına, sıklık kategorisine ve şiddetine göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Ürtiker, kaşıntı ve deride döküntü gibi alerjik reaksiyonlar

Bilinmiyor: İnsülin Otoimmün Sendromu (Bkz. Bölüm 4.4)

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Hipoglisemi\*

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi\*

Çok Seyrek: Tat duyusunda değişiklik ve bozukluk, baş ağrısı\*, hiperhidroz\*

### **Göz hastalıkları**

Çok seyrek: Görme bozuklukları\*

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı

Çok Seyrek: Gastro-intestinal bozukluklar (kusma, mide ağrısı, bağırsak ağrısı ve diyare)

\* Artmış glukoz kullanımı nedeniyle, çok seyrek durumlarda kan glukoz seviyesinde düşme olabilir. Buna bağlı olarak, hipoglisemi belirtileri baş dönmesi, terleme, baş ağrısı ve bulanık görme ile birlikte görülür.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta:[tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); Tel:0800 314 00 08; Faks:0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı durumunda, bulantı, kusma ve başağrısı olabilir.

Alkol ile birlikte 10 ila 40 g arasındaki alfa lipoik asit (tioktik asit) oral dozlarının kazara veya intihar amaçlı alımından sonra bazen ölümle sonuçlanabilen ciddi intoksikasyon görülmüştür. Böyle bir intoksikasyonun klinik görünümü, başlangıçta psikomotor huzursuzluk veya bilinç bulanıklığı, daha sonra genellikle jeneralize nöbet ve laktik asidoz gelişimidir. Ayrıca, alfa lipoik asit (tioktik asit) yüksek dozları ile intoksikasyon sonucu, hipoglisemi, şok, rabdomiyoliz, hemoliz, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), kemik iliği depresyonu ve çoklu organ yetersizliği bildirilmiştir.

Tedavi:

THİOCTACİD ile (örn. yetişkinlerde 10 tabletten fazla ve çocuklarda vücut ağırlığına göre kilogram başına 50 mg'dan daha fazla) önemli bir intoksikasyon şüphesi bile, acil hastaneye yatış ve intoksikasyonu tedavi edecek standart girişimlerin (örn. gastrik lavaj, aktif kömür, vs) başlatılmasını gerektirir. Jeneralize nöbet, laktik asidoz ve yaşamı tehdit eden intoksikasyonun diğer sonuçlarının tedavisi, modern yoğun bakım prensiplerine dayalı olarak, semptomatik olmalıdır. Günümüzde, alfa lipoik asidin zorlu

eliminasyonunda hemodiyaliz, hemoperfüzyon veya filtrasyon yöntemlerinin yararları henüz gösterilmemiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri. Sindirim sistemi ve metabolizma ile ilgili çeşitli ürünler.

ATC Kodu: A16AX01

Alfa lipoik asit (tioktik asit), vitamin benzeri, ancak alfa-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda koenzim fonksiyonuna sahip endojen bir maddedir.

Diabetes mellitusa bağlı hiperglisemi, kan damarlarının matriks proteinlerinde glukoz birikimine yol açar ve “İleri Glikozilasyon Son Ürünleri” denen oluşuma neden olur. Bu işlem, endonöral kan akımı azalmasına ve periferik sinirlere hasar veren serbest oksijen radikallerinin üretiminin artması ile bağlantılı endonöral hipoksi/iskemiye neden olmaktadır. Ayrıca, periferik sinirde antioksidan ajanların (glutatyon gibi) tükenmesi de gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, streptozotosin ile oluşturulmuş diyabet, sonrasında yukarıda tanımlanan biyokimyasal olaylara neden olmuştur. Alfa lipoik asit (tioktik asit), bu işlemlerle etkileşerek, İleri Glikozilasyon Son Ürünleri’nin oluşumunda azalmaya, endonöronal kan akımında iyileşmeye, antioksidan özellikteki glutatyonun fizyolojik düzeylere yükselmesine neden olmuş ve diyabetik sinirde serbest oksijen radikalleri için anti-oksidan olarak etki göstermiştir.

Deneylerde görülen bu etkiler, periferik sinir fonksiyonlarının alfa lipoik asit (tioktik asit) ile düzeltilebileceği teorisini desteklemektedir. Bu durum, diyabetik polinöropatide, yanma hissi, ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi parestezi, his bozuklukları ile gözlenen duyuşsal bozukluklar için uygundur.

Alfa lipoik asit (tioktik asit) ile diyabetik polinöropatinin semptomatik tedavisi açısından bu güne kadar elde edilen klinik bulgulara ek olarak, yanma hissi, parestezi, uyuşma ve ağrı gibi semptomlar üzerine alfa lipoik asidin olumlu etkisi, 1995 yılında yürütülen çok merkezli, plasebo-kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Emilim: Oral uygulama sonrası alfa lipoik asit (tioktik asit) insanlarda hızla emilir. İlk geçiş etkisinden dolayı oral uygulanan alfa lipoik asidin (tioktik asidin) mutlak biyoyararlanımı (IV uygulama ile karşılaştırıldığında) yaklaşık olarak %20'dir. Oral alınan çözeltilerle karşılaştırıldığında, alfa lipoik asidin (tioktik asidin) katı farmasötik formlarının oral uygulamasının rölatif biyoyararlanımı %60'dan daha yüksektir.

Dağılım: Dokulara hızlı dağılımından dolayı, alfa lipoik asidin (tioktik asidin) insanlarda plazma yarılanma zamanı yaklaşık 25 dakikadır. Yaklaşık 4 µg/ml olan doruk plazma değerleri 600 mg alfa lipoik asitin (tioktik asidin) oral uygulanmasından 0.5 saat sonra ölçülebilmektedir.

### Biyotransformasyon:

Biyotransformasyonu esas olarak oksidatif yan-zincir değişimi (beta-oksidasyon) ve/veya ilgili tiollerin S-metilasyonu ile gerçekleşir.

### Eliminasyon:

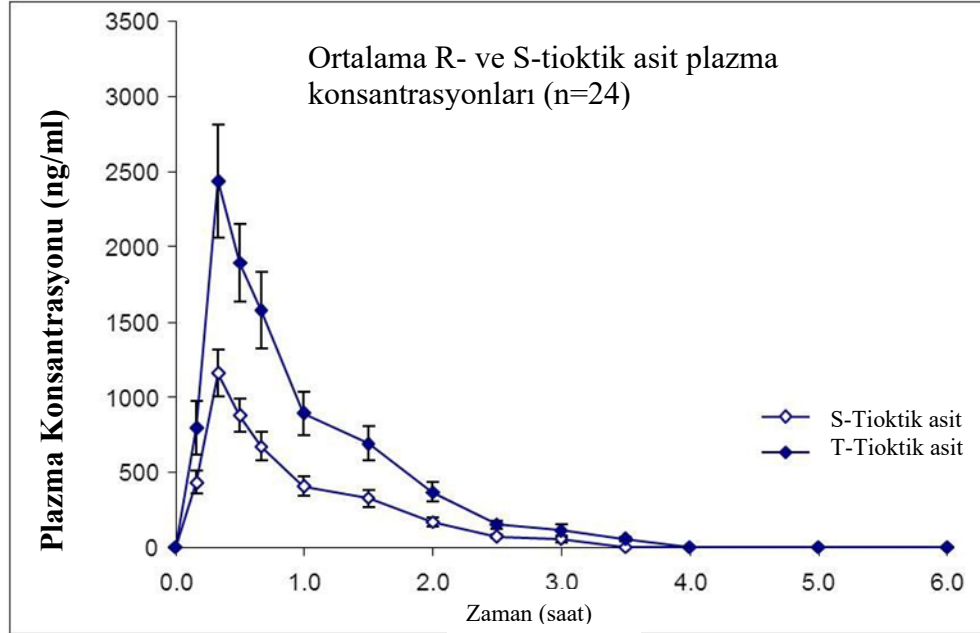
Hayvan deneylerinde (sıçan, köpek), radyoaktif işaretleme ile %80-90 oranında metabolitleri şeklinde başlıca böbrekler yoluyla atıldığı gösterilmiştir. Aynı şekilde insanlarda da, idrarda sadece küçük miktarda değişmemiş madde bulunmaktadır.

1997 yılında 24 gönüllü (22 - 40 yaş) üzerinde gerçekleştirilen karşılaştırmalı bir biyoyararlanım çalışması (açık, çapraz), bir içme çözeltisi ile karşılaştırıldığında (her durumda 600 mg tioktik aside karşılık gelen) bir film kaplı THİOCTACİD'in tek bir uygulamasından sonra tioktik asidin iki enantiyomeri için aşağıdaki değerleri göstermiştir:

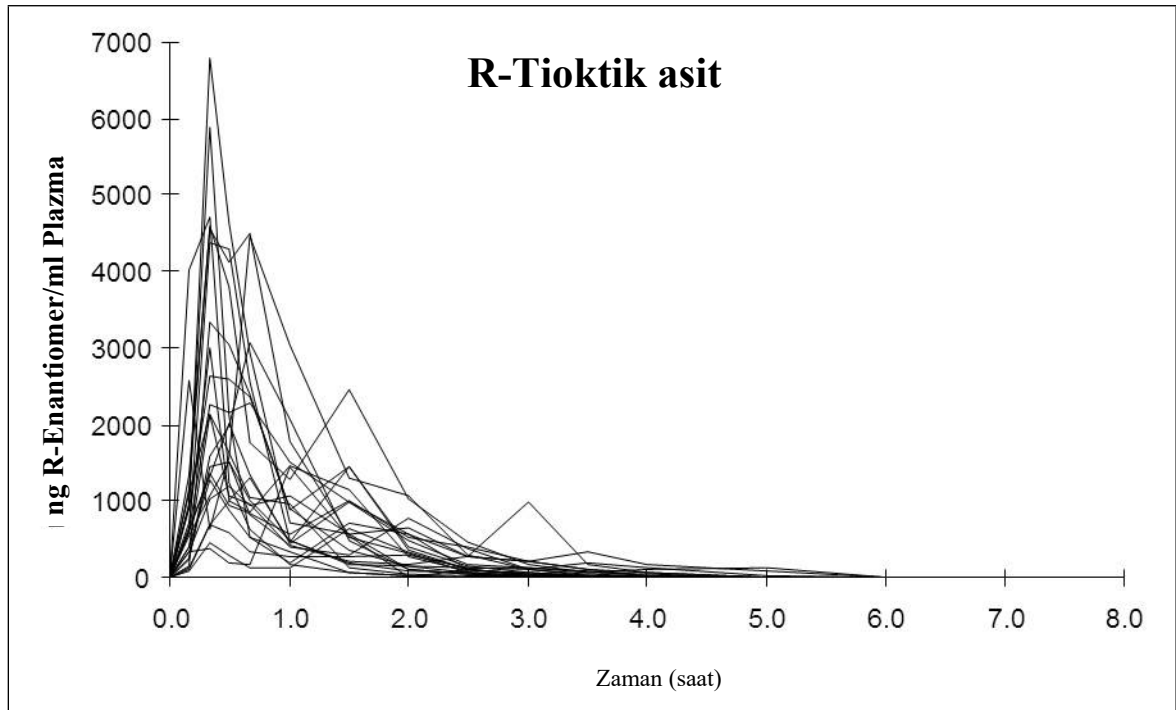
|                          | Test preparatı |                | Referans       |                |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                          | R-tioktik asit | S-tioktik asit | R-tioktik asit | S-tioktik asit |
| C <sub>max</sub> [ng/ml] | 2796,96        | 1282,57        | 8946,44        | 4201,41        |
| VK (%)                   | 60,59          | 54,04          | 44,90          | 44,50          |
| t <sub>maks</sub> [h]    | 0,507          | 0,458          | 0,292          | 0,271          |
| (Min-Maks)               | (0,333-1,50)   | (0,167-1,50)   | (0,167-0,50)   | (0,167-0,333)  |
| EAA0 [ng·h/ml]           | 2335,14        | 1086,23        | 3912,90        | 1748,52        |
| VK (%)                   | 43,91          | 43,55          | 36,97          | 39,14          |

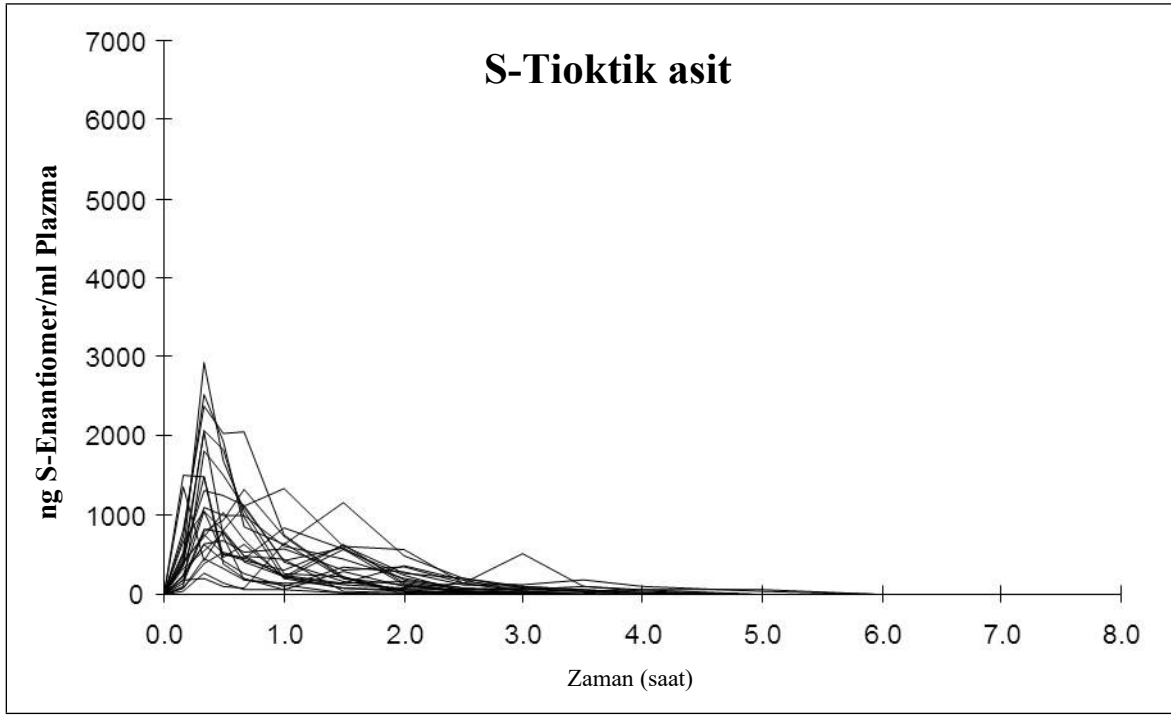
Değerlerin Ortalama Değerler ve Varyasyon Katsayısı (CV) veya Minimum ve Maksimum Olarak Belirlenmesi

Bir film kaplı THİOCTACİD'in konsantrasyon-zaman diyagramında uygulanmasından sonra enantiyomerlerin plazma seviyeleri:



Şekil 1: THİOCTACİD film kaplı tablet formunda 600 mg rasemik tioktik asidin tek bir oral dozundan sonra 24 sağlıklı gönüllüde (12 erkek ve 12 kadın) R- ve S- tioktik asidin ortalama plazma seviyeleri (aritmetik ortalama  $\pm$  SEM)





Şekil 2: THIOCTACİD film kaplı tablet formunda 600 mg rasemik tioktik asidin tek bir oral dozundan sonra 24 deneğin (12 erkek ve 12 kadın) plazma eğrileri

### 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

#### a) Akut ve kronik toksisite

Toksisite profili, merkezi sinir sisteminde olduğu gibi otonom sinir sistemi ile ilişkili semptomlarla karakterizedir.

Çoklu uygulamalardan sonra, toksik dozların diğer hedef organları esas olarak karaciğer ve böbrektir.

#### b) Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Mutajenik potansiyel ile ilgili çalışmalarda, genetik veya kromozomal mutasyon ile ilgili herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Bir karsinojenite çalışmasında, sıçanlarda oral uygulamayı takiben, alfa lipoik asidin (tioktik asidin) karsinojenik potansiyeline dair bir bulgu gösterilmemiştir. N-Nitrozo-dimetil amin (NDEA) ile ilişkili olan alfa lipoik asidin (tioktik asidin) tümör geliştirici etkisi ile ilgili bir çalışmada, negative sonuç alınmıştır.

#### c) Üreme toksisitesi

Sıçanlarda oral yoldan 68.1 mg/kg maksimum doza kadar uygulama yapıldığında, alfa lipoik asidin (tioktik asidin) fertilite ve erken embriyonik gelişim üzerine etkisi olmadığı

görülmüştür. Tavşanda intravenöz enjeksiyon sonrasında, maternal-toksik doz sınırına kadar herhangi bir teratojenik özellik göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Poli (O-2-hidroksipropil) selüloz (%5-16 hidroksipropoksi grupları)

Magnezyum stearat

Hidroksipropil selüloz

Hipromelloz

Makrogol 6000

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Kinolin sarısı, alüminyum tuzu (E 104)

İndigo karmin, alüminyum tuzu (E 132)

### **6.2 Geçimsizlikler**

In-vitro olarak, alfa lipoik asit (tioktik asit) metal iyon kompleksleri ile (örn. sisplatin ile) reaksiyona girer. Alfa lipoik asit (tioktik asit), şeker molekülleri ile (örn. levuloz çözeltisi) zor çözünen kompleks kombinasyonlar içerisine girer.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Serin ve kuru bir yerde muhafaza ediniz.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

28, 30, 60, 90 veya 100 film kaplı tablet içeren, Alüminyum-Alüminyum blister ambalajlarda ve kutusunda.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Viatris İlaçları Ltd. Şti. Beşiktaş/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2019/44

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25/01/2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**