

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alatic, 600 mg/24 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka 24 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 600 mg kwasu tioktynowego (w postaci soli trometamolu).

Każdy mililitr roztworu do wstrzykiwań zawiera 25 mg kwasu tioktynowego (w postaci soli trometamolu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, żółtawy, jałowy roztwór, praktycznie niezawierający widocznych cząstek.

pH roztworu: 8,0–8,6

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej czuciowo-ruchowej obwodowej polineuropatii cukrzycowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka w przypadku ciężkich objawów czuciowo-ruchowej obwodowej polineuropatii cukrzycowej wynosi 24 ml (jedna fiolka) roztworu do wstrzykiwań na dobę (co odpowiada 600 mg kwasu tioktynowego/dobę) podawanego dożylnie.

Czas trwania leczenia:

Roztwór do wstrzykiwań jest podawany dożylnie przez okres od dwóch do czterech tygodni w początkowej fazie leczenia.

W ramach leczenia podtrzymującego kwas tioktynowy należy podawać doustnie w dawce dobowej wynoszącej 300–600 mg.

Czuciowo-ruchowa obwodowa polineuropatia cukrzycowa to choroba przewlekła, dlatego konieczne może być długotrwałe leczenie.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alatic u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu Alatic u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

Produkt leczniczy Alatic należy podawać w postaci nierozcieńczonego roztworu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 12 minut.

Produkt Alatic można podawać również po zmieszaniu z 100–250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Ze względu na wrażliwość substancji czynnej na światło roztwór do wlewu należy przygotować bezpośrednio przed rozpoczęciem podawania i chronić go przed światłem (np. za pomocą folii aluminiowej) do momentu rozpoczęcia podawania.

Gotowy do użycia i zabezpieczony przed światłem roztwór do wlewu można wykorzystać w ciągu około sześciu godzin.

Należy zwrócić szczególną uwagę na środek ostrożności mówiący o tym, że wlew należy podawać w czasie nie krótszym niż 12 minut.

Podstawą leczenia czuciowo-ruchowej obwodowej polineuropatii cukrzycowej jest uzyskanie optymalnego stężenia glukozy we krwi.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kwas tioktynowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po pozajelitowym podaniu kwasu tioktynowego zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy odpowiednio monitorować pacjentów.

W przypadku wystąpienia wczesnych objawów (np. świąd, nudności, złe samopoczucie itp.) należy natychmiast przerwać podawanie kwasu tioktynowego; w razie konieczności należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Po podaniu kwasu tioktynowego zapach moczu może ulec zmianie, ale nie ma to znaczenia klinicznego.

Podczas leczenia kwasem tioktynowym zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zespołu insulinowego (ang. Insulin Autoimmune Syndrome, IAS). Bardziej podatni na wystąpienie IAS w trakcie leczenia kwasem tioktynowym są pacjenci z genotypem ludzkich antygenów leukocytarnych zawierającym allele HLA-DRB1*04:06 i HLA-DRB1*04:03. Allel HLA-DRB1*04:03 (iloraz szans wystąpienia podatności na IAS: 1,6) występuje głównie u osób pochodzenia kaukaskiego, przy czym znacznie częściej w Europie Południowej niż w Europie Północnej. Allel HLA-DRB1*04:06 (iloraz szans wystąpienia podatności na IAS: 56,6) występuje w szczególności u pacjentów z Japonii i Korei. Zespół IAS należy brać pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym samoistnej hipoglikemii u pacjentów przyjmujących kwas tioktynowy (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kwas tioktynowy stosowany jednocześnie z cisplatyną może obniżać jej skuteczność.

Kwas tioktynowy stosowany jednocześnie z insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może nasilać ich działanie hipoglikemiczne. W związku z tym zaleca się bardzo dokładną kontrolę glikemii, szczególnie na początkowym etapie leczenia kwasem tioktynowym. W niektórych przypadkach w celu uniknięcia hipoglikemii może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Regularne spożywanie alkoholu stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia i nasilenia objawów klinicznych neuropatii, a tym samym może zmniejszać skuteczność leczenia kwasem tioktynowym. W związku z tym należy uprzedzić pacjentów z neuropatią cukrzycową o konieczności unikania spożywania alkoholu. Dotyczy to również przerw w leczeniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość nie wykazały szkodliwego działania, które mogłoby mieć wpływ na płodność.

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Mimo tego nie należy stosować produktu leczniczego Alatic w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania kwasu tioktynowego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas tioktynowy przenika do mleka kobiecego.

Decyzję o przerwaniu lub kontynuowaniu karmienia piersią należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią i potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy uprzedzić pacjenta, że w bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić hipoglikemia, której objawami są, między innymi: zawroty głowy, pocenie się, ból głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz malejącej częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: trombopatia

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: autoimmunologiczny zespół insulinowy (patrz punkt 4.4), ogólnoustrojowe reakcje uczuleniowe (w tym wstrząs).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: Hipoglikemia na skutek lepszego wykorzystania glukozy. Mogą wystąpić objawy przypominające objawy hipoglikemii (zawroty głowy, pocenie się, ból głowy i zaburzenia widzenia).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zaburzenia smaku (metaliczny posmak w ustach).

Bardzo rzadko: drgawki, ból głowy, zawroty głowy, nadmierne pocenie się.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: diplopia i zaburzenia widzenia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności i wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: plamica.

Częstość nieznana: skórne reakcje alergiczne obejmujące pokrzywkę, świąd, egzemę, zaczerwienienie i wysypkę.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Na skutek szybkiego podania dożylnego może wystąpić nadciśnienie śródczaszkowe (ból głowy) i duszność, które ustępują samoistnie.

Bardzo rzadko: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

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 181C

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

Objawy

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

Nie zgłaszano przypadków nieumyślnego ani samobójczego zatrucia kwasem tioktynowym podawanym dożylnie.

Po nieumyślnym albo celowym przyjęciu kwasu tioktynowego w celu samobójczym drogą doustną w dawce od 10 do 40 g w skojarzeniu z alkoholem zgłaszano przypadki ciężkiego zatrucia, czasami ze skutkiem śmiertelnym. Objawy kliniczne zatrucia mogą początkowo obejmować pobudzenie psychoruchowe lub zaburzenia świadomości, a następnie również napady uogólnione i kwasicę mleczanową. Ponadto wśród skutków zatrucia wysokimi dawkami kwasu tioktynowego obserwowano hipoglikemię, wstrząs, rabdomiolizę, hemolizę, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), zahamowanie czynności szpiku kostnego i niewydolność wielonarządową.

Leczenie

W przypadku podejrzenia przedawkowania kwasu tioktynowego (tj. przyjęcia więcej niż 10 tabletek 600 mg w przypadku osób dorosłych i więcej niż 50 mg/kg mc. w przypadku dzieci) konieczna jest natychmiastowa hospitalizacja i podjęcie ogólnych działań leczniczych (np. wywoływanie wymiotów, płukanie żołądka i podanie węgla aktywnego, jeżeli do zatrucia doszło w wyniku przyjęcia tabletek, itp.).

Leczenie objawowe napadów uogólnionych, kwasicy mleczanowej oraz wszelkich pozostałych zdarzeń zagrażających życiu należy podejmować na oddziale intensywnej opieki medycznej. Jak dotąd nie wykazano skuteczności stosowania hemodializy, hemoperfuzji ani innych technik filtracji w usuwaniu kwasu tioktynowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu.

Różne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu.

kod ATC: A16AX01

Kwas tioktynowy (kwas alfa-liponowy) to endogenna substancja podobna do witaminy, pełniąca funkcję koenzymu w procesie dekarboksylacji oksydacyjnej alfa-ketokwasów.

Hiperglikemia w przebiegu cukrzycy prowadzi do gromadzenia glukozy na białkach macierzy zewnątrzkomórkowej naczyń krwionośnych oraz tworzenia tak zwanych „końcowych produktów zaawansowanej glikacji”. W wyniku tego procesu dochodzi do zmniejszenia wewnątrznerwowego przepływu krwi, a w konsekwencji do niedotlenienia/niedokrwienia śródnervia, co skutkuje zwiększeniem produkcji wolnych rodników tlenowych uszkadzających nerwy obwodowe. Ponadto wykazano również obniżone stężenie antyoksydantów, takich jak glutation, w nerwach obwodowych.

Powyższe procesy biochemiczne zaobserwowano u badanych szczurów z cukrzycą indukowaną streptozotocyną. Kwas tioktynowy wpływał na te procesy i ograniczał powstawanie końcowych produktów zaawansowanej glikacji, poprawiał wewnątrznerwowy przepływ krwi, zwiększał stężenie fizjologicznego antyoksydantu – glutationu, a także działał jako antyoksydant, ograniczając ilość wolnych rodników tlenowych w nerwach uszkodzonych w wyniku cukrzycy.

Skutki te obserwowane w warunkach eksperymentalnych wskazują, że kwas tioktynowy może poprawiać działanie nerwów obwodowych. Dotyczy to zaburzeń czucia typowych dla polineuropatii cukrzycowej, która może objawiać się zaburzeniami czucia i parestezjami, w tym uczuciem pieczenia, bólem, drętwieniem oraz uczuciem mrowienia i klucia.

W modelach eksperymentalnych działanie kwasu tioktynowego jest podobne do działania insuliny, ponieważ również aktywuje wychwyt glukozy w komórkach nerwowych, mięśniowych i tłuszczowych za pośrednictwem kinazy 3-fosfatydylinozytolu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwas tioktynowy jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę w ramach efektu pierwszego przejścia. Występują istotne różnice międzysobnicze w dostępności ogólnoustrojowej kwasu tioktynowego. Kwas tioktynowy jest metabolizowany poprzez utlenianie łańcucha bocznego i sprzęganie oraz jest wydalany głównie przez nerki.

Okres półtrwania kwasu tioktynowego w osoczu ludzkim wynosi około 25 minut, a całkowity klirens osoczowy wynosi 9–13 ml/min/kg mc. Po zakończeniu 12-minutowego wlewu 600 mg stężenie w osoczu wynosi około 47 µg/ml. W badaniach na zwierzętach (szczurach, psach) z zastosowaniem znakowanej radioaktywnie substancji czynnej wykazano, że kwas tioktynowy jest przede wszystkim (80–90% ilości) wydalany przez nerki, głównie w postaci metabolitów. W moczu ludzkim można wykryć jedynie niewielkie ilości niezmetylowanej substancji czynnej. Metabolizm odbywa się głównie poprzez skracanie łańcucha bocznego (beta-oksydację) lub S-metylację odpowiednich tioli.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

a) Toksyczność ostra i przewlekła

Profil toksyczności charakteryzuje się objawami ze strony zarówno autonomicznego, jak i ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.9). Ustalono, że wątroba i nerki to główne narządy, w których wystąpiło działanie toksyczne po podaniu wielokrotnym.

b) Działanie mutagenne i rakotwórcze

Badania dotyczące działania mutagennego nie wykazały mutacji genowych ani chromosomalnych. W badaniach dotyczących rakotwórczości po podaniu doustnym kwasu tioktynowego u szczurów nie stwierdzono działania rakotwórczego kwasu tioktynowego. Wyniki badań dotyczących rakotwórczego działania kwasu tioktynowego w połączeniu z rakotwórczą N-nitrozodimetyloaminą były negatywne.

c) Toksyczny wpływ na rozrodczość

Kwas tioktynowy nie wpływa na płodność ani na wczesny rozwój zarodkowy u szczurów nawet w przypadku maksymalnej badanej dawki doustnej wynoszącej 68,1 mg/kg. Po podaniu dożylnym dawki równej dawce toksycznej dla matki u królików nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trometamol

1M roztwór trometamolu (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Kwas tioktynowy reaguje w warunkach *in vitro* z kompleksami jonów metali (np. cisplatyną); kwas tioktynowy tworzy nierozpuszczalne związki kompleksowe z cząsteczkami węglowodanów.

Produkt leczniczy Alatic jest niekompatybilny z roztworami zawierającymi glukozę, roztworem Ringera i roztworami, które reagują z grupami -SH lub mostkami disiarczkowymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:

30 miesięcy

Po otwarciu fiolki:

- *Roztwór nierozcieńczony:*

Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, a niewykorzystaną zawartość należy wyrzucić po użyciu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać wykorzystany natychmiast po pierwszym przebicium gumowego korka.

- *Po rozcieńczeniu:*

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przygotowanego z dodatkiem 0,9% roztworu chlorku sodu roztworu do wlewu w warunkach użytkowania przez maksymalnie 6 godzin pod warunkiem przechowywania w temperaturze poniżej 25°C i zapewnienia ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy powinien zostać natychmiast wykorzystany. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, za przestrzeganie okresu i warunków przechowywania przed wykorzystaniem odpowiada użytkownik, a okres ten zazwyczaj nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze 2–8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła oranżowego typu I o pojemności 25 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej silikonem, aluminiowym wieczkiem i plastikowym dyskiem, zawierająca 24 ml roztworu.

Tekturowe pudełko zawierające 1 albo 5 fiolek. Jedno tekturowe pudełko zawierające 1 fiolkę albo jedno tekturowe pudełko zawierające 5 fiolek w tacce ochronnej z folii PVC.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Stosowanie

Produkt leczniczy Alatic można podawać w postaci krótkiego, **trwającego co najmniej 12 minut** wlewu po zmieszaniu produktu Alatic z 100–250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu. W przypadku podawania produktu Alatic w postaci krótkiego wlewu **można zastosować wyłącznie fizjologiczny roztwór soli**.

Ze względu na **wrażliwość substancji czynnej na światło** roztwór do wlewu należy przygotować bezpośrednio przed użyciem. **Roztwór do wlewu należy natychmiast zabezpieczyć przed światłem** (np. za pomocą folii aluminiowej).

Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o. Sp. K.
Elizówka 65
21-003 Ciecierzyn, Polska

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO