

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Thioctacid 600 HR  
600 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 600 mg kyseliny tioktovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta  
Bikonvexné, podlhovasté žltozelené, matné filmom obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Terapia symptómov periférnej (senzomotorickej) diabetickej polyneuropatie u dospelých.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Denná dávka je 1 filmom obalená tableta Thioctacidu 600 HR (čo zodpovedá 600 mg kyseliny tioktovej). Má sa užívať ako jednorazová dávka asi 30 minút pred prvým jedlom.

V prípade závažných symptómov periférnej (senzomotorickej) diabetickej neuropatie sa môže liečba začať prostredníctvom infúznej liečby kyselinou tioktovou.

Filmom obalené tablety Thioctacidu 600 HR sa majú prehĺtať nalačno nerozhryzené a majú sa zapíť dostatočným množstvom tekutiny. Príjem potravy v tom istom čase môže znížiť vstrebávanie kyseliny tioktovej. Preto je veľmi dôležité, najmä u pacientov, ktorí majú predĺžený čas vyprázdňovania žalúdka, aby tabletu užili pol hodiny pred raňajkami.

V dôsledku skutočnosti, že je diabetická neuropatia chronické ochorenie, môže byť potrebná dlhodobá liečba.

Základom liečby diabetickej neuropatie je optimálna kontrola cukrovky.

##### Pediatrická populácia

Thioctacid 600 HR sa nemá používať u detí a dospelých. Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelých neboli doteraz stanovené.

#### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Po podávaní Thioctacidu 600 HR možno spozorovať abnormálny zápach moču, čo nemá žiadny klinický význam.

Počas liečby kyselinou tioktovou boli hlásené prípady inzulínového autoimunitného syndrómu (IAS). Na vznik IAS pri liečbe kyselinou tioktovou sú náchylnější pacienti s ľudským leukocytovým antigénovým genotypom, ako sú alely HLA-DRB1\*04:06 a HLA-DRB1\*04:03. Alela HLA-DRB1\*04:03 (náchylnosť na IAS, pomer rizika: 1,6) sa nachádza najmä u belošskej rasy, s vyšším výskytom v južnej Európe v porovnaní so severnou Európou, a alela HLA-DRB1\*04:06 (náchylnosť na IAS, pomer rizika: 56,6) sa nachádza najmä u japonských a kórejských pacientov.

IAS treba zvážiť pri diferenciálnej diagnostike spontánnej hypoglykémie u pacientov užívajúcich kyselinu tioktovú (pozri časť 4.8).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Účinok cisplatiny sa môže znížiť, ak sa používa súbežne s Thioctacidom 600 HR.

Kyselina tioktová tvorí s kovmi cheláty, a preto sa zvyčajne nemá podávať spolu s liekmi, ktoré obsahujú kovy (napr. prípravky železa, prípravky magnézia a mliečne výrobky, pretože tie obsahujú vápnik). Ak sa celková denná dávka Thioctacidu 600 HR užíva 30 minút pred raňajkami, prípravky obsahujúce magnézium a/alebo železo sa môžu užiť až na obed alebo večer.

Hypoglykemický účinok inzulínu a/alebo perorálnych antidiabetík sa môže zosilniť. Preto sa odporúča pravidelná kontrola hodnôt glukózy v krvi, predovšetkým na začiatku liečby kyselinou tioktovou. V ojedinelých prípadoch môže byť nevyhnutné zníženie dávky inzulínu a/alebo perorálneho antidiabetika, aby sa zamedzilo vzniku symptómov hypoglykémie.

#### Varovanie:

Pravidelné požívanie alkoholu predstavuje významný rizikový faktor vývoja a progresie neuropatického klinického obrazu a môže mať preto negatívny vplyv aj na úspešnosť liečby Thioctacidom 600 HR. Z tohto dôvodu sa preto pacientom s diabetickou polyneuropatiou čo najrýchlejšie odporúča vyhnúť sa požívaniu alkoholu. To sa vzťahuje aj na intervaly, keď je liečba prerušená.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

V súlade so všeobecnými princípmi farmakoterapie sa žiaden liek nemá podávať v gravidite a/alebo počas laktácie skôr ako sa starostlivo zváži pomer prínosu voči rizikám liečby. Preto sa odporúča, aby gravidné a/alebo dojčiacie ženy podstúpili liečbu kyselinou tioktovou (alfa-lipoovou) len po starostlivom posúdení indikácie lekárom. Reprodukčno-toxikologické štúdie neodhalili žiadne známky vplyvu na plodnosť alebo včasný embryonálny vývoj a nepozorovali sa ani škodlivé účinky na plod.

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne hlásenia o prestupe kyseliny tioktovej do materského mlieka.

#### Fertilita

Reprodukčné toxikologické štúdie neodhalili žiadne známky účinkov na fertilitu.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Výskyt závratu/vertiga môže ovplyvniť reakčnú schopnosť v takom rozsahu, že sa môže znížiť schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje a/alebo pracovať v oblastiach s nestabilným podkladom.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Klasifikácia nežiaducich účinkov je vytvorená pomocou nasledovnej konvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )  
Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )  
Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )  
Neznáme (z dostupných údajov)

#### Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: alergické reakcie, ako je kožná vyrážka, žihľavka a svrbenie.  
Neznáma frekvencia: inzulínový autoimunitný syndróm (pozri časť 4.4)

#### Metabolizmus a výživa:

Veľmi zriedkavé: hypoglykémia\*

#### Poruchy nervového systému

Časté: vertigo\*

Veľmi zriedkavé: zmena alebo porucha vnímania chuti, bolesť hlavy\*, hyperhidróza\*

#### Poruchy zraku:

Veľmi zriedkavé: rozmazané videnie\*

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea

Veľmi zriedkavé: vracanie, bolesť žalúdka, bolesť čriev a hnačka.

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi zriedkavé: alergická dermatitída, urtikária, vyrážka, začervenanie

\* Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže poklesnúť hladina glukózy v krvi v dôsledku jej zvýšenej využitia glukózy. V tejto súvislosti sa popisali symptómy hypoglykémie sprevádzané závratom, potením, bolesťou hlavy a rozmazaným videním.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania sa môže vyskytnúť nevoľnosť, vracanie a bolesť hlavy.

Pri náhodnom alebo suicidálnom užití perorálnych dávok v rozsahu 10 až 40 g kyseliny tioktovej spolu s konzumáciou alkoholu sa pozorovali závažné príznaky intoxikácie, ktoré sa v niektorých prípadoch skončili smrťou. Klinický obraz takejto intoxikácie môže na začiatku zahŕňať psychomotorický nepokoj alebo zastrené vedomie. V ďalšej fáze sa zvyčajne vyvinú generalizované kŕče a laktátová acidóza. V dôsledku intoxikácie vysokými dávkami kyseliny tioktovej sa ďalej hlásila hypoglykémia, šok, rabdomyolýza, hemolýza, diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), útlm kostnej drene a multiorgánové zlyhanie.

#### Terapeutické opatrenia v prípade intoxikácie:

Ak existuje i najmenšie podozrenie na závažnú intoxikáciu Thioctacidom 600 HR (t.j. po užití viac ako 10 tabliet s obsahom 600 mg kyseliny tioktovej u dospelých alebo po dávke viac ako 50 mg/kg telesnej hmotnosti u detí) je potrebná okamžitá hospitalizácia a začatie všeobecných liečebných opatrení pre prípady otravy (t.j. vyvolanie vracania, výplach žalúdka, aktívne uhlie, atď.). Liečba generalizovaných kŕčov, laktátovej acidózy a všetkých ďalších život ohrozujúcich následkov intoxikácie sa musí zakladať na princípoch modernej intenzívnej starostlivosti a musí sa vykonať symptomaticky.

V súčasnosti ešte nie je potvrdený pozitívny prínos hemodialýzy, hemoperfúzie alebo filtračných techník na urýchlenie eliminácie kyseliny tioktovej.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu; ATC kód: A16AX01

Kyselina tioktová je podobná vitamínu, endogénna substancia má však funkciu koenzýmu pri oxidatívnej dekarboxylácii alfa-ketokyselín.

Pacienti s ľudským leukocytovým antigénom, ako je alela HLA-DRB1 \* 04: 06 a HLA-DRB1 \* 04: 03, sú náchylnejší na vývoj inzulínového autoimunitného syndrómu. Hladina genotypu HLA-DRB1 \* 0406 s ľudským leukocytovým antigénom (HLA) je spojená s najvyšším rizikom náchylnosti k IAS (percento pravdepodobnosti: 56,6), po ktorom nasleduje DRB1 \* 0403 (percento pravdepodobnosti: 1,6). DRB1 \* 0406 je pomerne rozšírený v Japonsku a Kórei (frekvencia: 3,2%) a DRB1 \* 0403 je častejší u kaukazskej rasy, s vyššou prevalenciou v južnej ako v severnej Európe (pozri časti 4.4, 4.8).

Hyperglykémia, ktoré je vyvolaná diabetes mellitus vedie ku hromadeniu glukózy v matrixových proteínoch krvných ciev a následnej tvorbe takzvaných "koncových produktov pokročilej glykozylácie". Tento proces vedie k zníženiu endoneurálneho krvného prietoku a k endoneurálnej hypoxii / ischemii, ktoré sú spojené so zvýšenou tvorbou voľných kyslíkových radikálov, ktoré poškodzujú periférny nerv. V periférnom nerve sa tiež pozorovala deplécia antioxidantov (ako je glutatión).

V pokusoch na potkanoch bol diabetes vyvolaný streptozotocínom, ktorý vyvolal biochemické procesy popísané vyššie. Kyselina tioktová vzájomne spolupôsobila s týmito procesmi, čo viedlo k zníženej tvorbe koncových produktov pokročilej glykozylácie, zlepšeniu endoneurálneho krvného prietoku, zvýšeniu fyziologickej hladiny antioxidantu glutatiónu a ako antioxidantu pre voľné kyslíkové radikály v diabetickom nerve.

Tieto účinky, ktoré sa pozorovali za experimentálnych podmienok, poukazujú na to, že pôsobením kyseliny tioktovej sa môže zlepšiť funkcia periférnych nervov. To sa týka senzorických porúch pri diabetickej polyneuropatii, ktoré sa môžu prejaviť dyzestéziou, parestéziou, ako je pocit pálenia, bolesť, strata citlivosti a mravčenie.

Za experimentálnych podmienok sa kyselina tioktová podobá inzulínu v tom, že aktivuje príjem glukózy do nervu, do svalu a tukových buniek cestou aktivácie fosfatidylinozitol-3-kinázy.

Okrem klinických nálezov vykonaných doposiaľ ohľadom symptomatickej liečby diabetickej polyneuropatie s kyselinou tioktovou sa dokázal priaznivý účinok kyseliny tioktovej na skúmaných symptómoch pocitu pálenia, parestézie, strate citlivosti a bolesti počas multicentrického placebo kontrolovaného klinického skúšania vykonaného v roku 1995.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní človeku sa kyselina tioktová rýchle absorbuje.

#### Distribúcia

Na základe výrazného prvého prechodu pečeňou (first pass efekt) je absolútna biologická dostupnosť (v porovnaní s intravenóznym podaním) kyseliny tioktovej po perorálnom podaní približne 20 %. V dôsledku rýchlej distribúcie do tkanív je plazmatický polčas kyseliny tioktovej u ľudí približne 25 minút. V porovnaní s perorálnym roztokom je relatívna biologická dostupnosť kyseliny tioktovej

po perorálnom podaní pevných liekových foriem vyššia než 60 %. Maximálne plazmatické hladiny približne 4 µg/ml sú namerané asi 0,5 h po perorálnom podaní 600 mg kyseliny tioktovej.

### Metabolizmus

Mitochondriálna β-oxidácia zohráva prevládajúcu úlohu v metabolizme ALA. S4, S6-bismetyl-bisnor-lipoová kyselina (4,6-bismetylmerkptohexánová kyselina) sa našla ako hlavný metabolit v moči, v menšom množstve boli prítomné metabolity kyselina S6, kyselina S8-bis-metyl- a kyselina S2, S4-bis-metyl-tetranor-lipoová (kyselina 2,4-bismetylmerkpto-butánová). ALA je substrátom na β-oxidáciu. Kyselina 3-ketolipová a kyselina 4,6-merkptohexánová (kyselina bisnor-lipoová) a kyselina 2,4-merkptobutánová (tetranor-lipoová kyselina), prekursori detegovaných S-metylovaných a S- boli produkty tejto metabolickej cesty.

### Eliminácia

V pokusoch na zvieratách (potkany, psy) sa pomocou rádioaktívneho značenia dokázala prevažná eliminácia obličkami (v pomere 80 – 90 %) vo forme metabolitov. Aj u ľudí sa v moči dokázali len malé množstvá nezmeneného liečiva.

### Biotransformácia

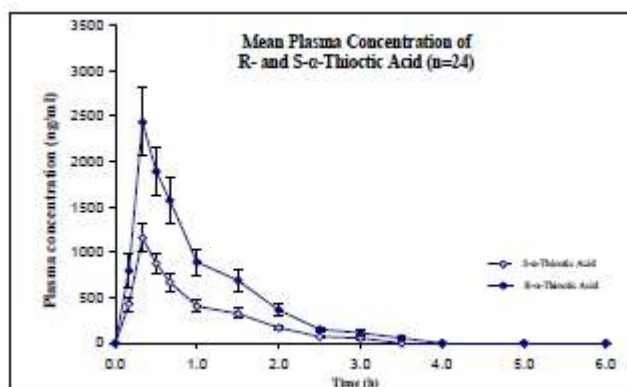
Biotransformácia prebieha prevažne cestou oxidatívneho skracovania vedľajších reťazcov (beta-oxidácia) a/alebo S-metyláciou príslušných tiolov.

Porovnávacia štúdia biologickej dostupnosti (otvorená, skrížená) s 24 zdravými jedincami (vo veku 22 - 40 rokov) vykonaná v roku 1997 ukázala po podaní jednorazovej dávky jednej filmom obalenej tablety Thioctacid 600 HR v porovnaní s perorálnym roztokom (v každom prípade ekvivalentný 600 mg kyseliny tioktovej nasledovné hodnoty enantiomérov kyseliny tioktovej:

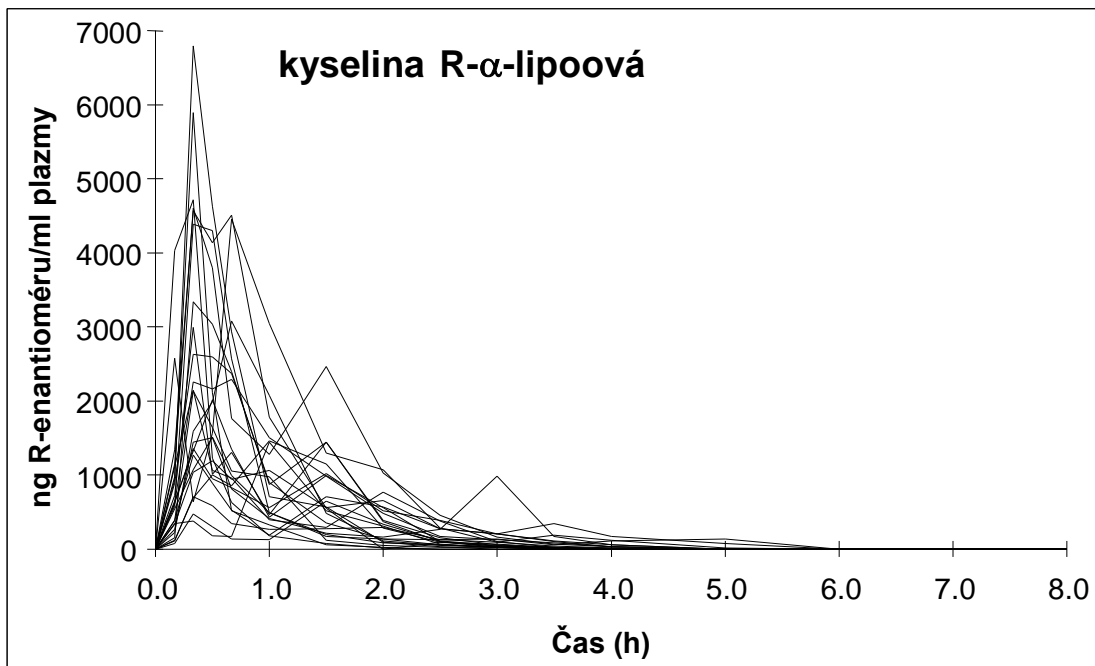
Testovaný liek	(Thioctacid 600 HR)		Referenčný (perorálny roztok)	
	kyselina-R-tioktová	kyselina-S-tioktová	kyselina-R-tioktová	kyselina-S-tioktová
C <sub>max</sub> [ng/ml]	2796,96	1282,57	8946,44	4201,41
CV (%)	60,59	54,04	44,90	44,50
t <sub>max</sub> [h]	0,507	0,458	0,292	0,271
(Min-Max)	(0,333-1,50)	(0,167-1,50)	(0,167-0,50)	(0,167-0,333)
AUC <sub>0-∞</sub> [ng.h/ml]	2335,14	1086,23	3912,90	1748,52
CV (%)	43,91	43,55	36,97	39,14

Hodnoty parametrov sú uvedené ako aritmetické priemery a koeficienty variability (KV) a/alebo minimá a maximá.

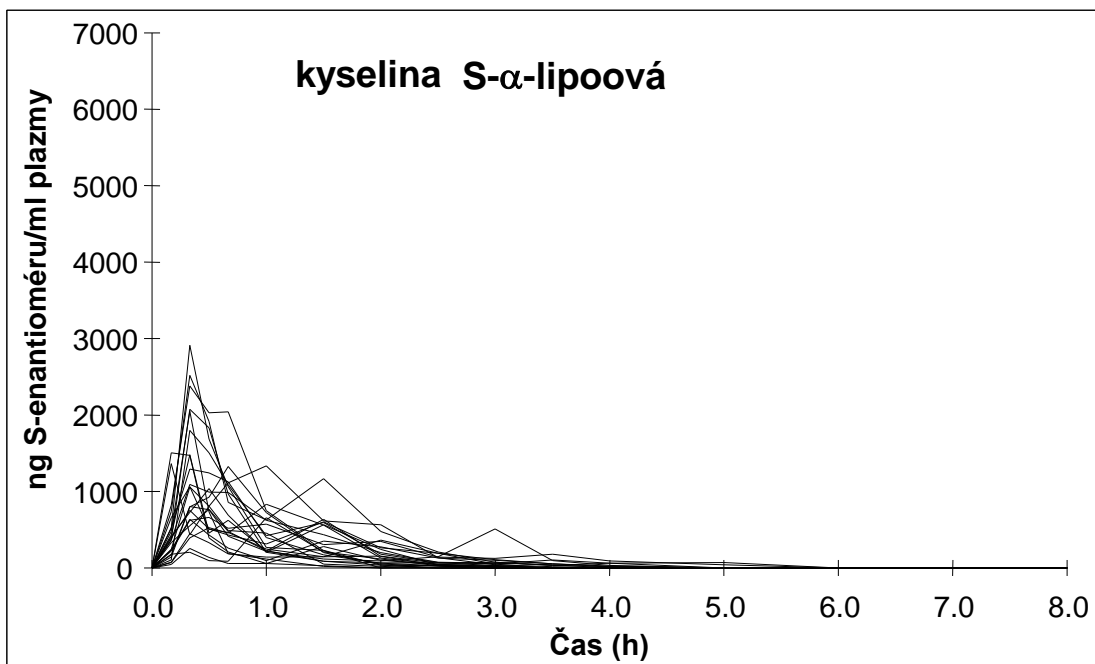
Plazmatické koncentrácie enantiomérov po podaní jednej filmom obalenej tablety Thioctacid 600 HR v závislosti koncentrácie od času sú znázornené na obr. 1.



**Obrázok 1:** Priemerné plazmatické koncentrácie (aritmetický priemer  $\pm$  SEM) kyseliny R- a S-tioktovej u 24 zdravých jedincov (12 mužov a 12 žien) po jednorazovom perorálnom podaní 600 mg racemickej kyseliny tioktovej vo forme jednej filmom obalenej tablety Thioctacid 600 HR.



**Obrázok 2a:** Plazmatické koncentrácie R-enantioméru u 24 zdravých jedincov (12 mužov a 12 žien) po jednorazovom perorálnom podaní 600 mg racemickej kyseliny tioktovej vo forme jednej filmom obalenej tablety Thioctacid HR 600.



**Obrázok 2b:** Plazmatické koncentrácie S-enantioméru u 24 zdravých jedincov (12 mužov a 12 žien) po jednorazovom perorálnom podaní 600 mg racemickej kyseliny tioktovej vo forme jednej filmom obalenej tablety Thioctacid HR 600.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Pohlavie

Vzhľadom na nižšiu telesnú hmotnosť žien sa v klinických štúdiách pozoroval mierny vplyv pohlavia, ale nevyžadovalo sa úprava dávky pre ženy v klinickej praxi.

#### Porucha funkcie pečene a obličiek

U pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### a) Akútna a chronická toxicita

Profil toxicity je charakterizovaný symptómami, ktoré sa spájajú s vegetatívnym aj centrálnym nervovým systémom.

Po opakovanom podávaní sa ako ďalšie cieľové orgány toxických dávok ukázali najmä pečeň a obličky.

#### b) Mutagenita a karcinogenita

Štúdie týkajúce sa mutagénneho potenciálu neodhalili žiadne príznaky génových alebo chromozómových mutácií.

Po perorálnom podávaní kyseliny tioktovej potkanom sa v štúdií karcinogenity nepozoroval karcinogénny potenciál. Štúdia týkajúca sa karcinogénneho účinku kyseliny tioktovej vo vzťahu ku karcinogénu N-nitroso-dimetylamínu (NDEA) priniesla negatívne výsledky.

#### c) Reprodukčná toxicita

Až do maximálnej perorálne testovanej dávky 68,1 mg/kg u potkanov kyselina tioktová neovplyvnila fertilitu alebo včasný embryonálny vývoj.

Po intravenóznom podaní sa u králikov nepozorovali teratogénne vlastnosti až do rozpätia dávok toxických pre samice.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hyprolóza  
stearan horečnatý  
hypromelóza  
makrogol 6000  
mastenec  
oxid titaničitý (E 171)  
hlinitý lak chinolínovej žltej (E 104)  
indigokarmín (E 132)

### **6.2 Inkompatibility**

*In vitro* kyselina tioktová reaguje s komplexnými zlúčeninami kovov (napr. s cisplatinou). Kyselina tioktová vytvára ťažko rozpustné komplexné zlúčeniny v kombinácii s molekulami cukrov (napr. levulózy roztok).

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

*Obal:*

Sklenená fľaška jantárovej farby (matné sklo, hydrolytická trieda III) s plastovým uzáverom (polyetylén).

*Veľkosť balenia:*

30, 60 a 100 filmom obalených tabliet

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

87/0208/96-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. februára 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. augusta 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022