

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Thioctacid 600 mg injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ampulka s 24 ml injekčného roztoku obsahuje 952,3 mg trometamolium-tioktátu, čo zodpovedá 600 mg kyseliny tioktovej (kyseliny alfa-lipoovej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok  
Číry bezfarebný až bledožltý roztok.

### 4. KLINICKE ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Terapia symptómov periférnej (senzomotorickej) diabetickej polyneuropatie u dospelých.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

V prípade symptómov periférnej (senzomotorickej) diabetickej polyneuropatie sa pre dospelých pacientov odporúča intravenózna aplikácia dennej dávky 24 ml injekčného roztoku (čo zodpovedá 600 mg kyseliny tioktovej).

Počas začiatkovej fázy liečby sa má injekčný roztok podávať intravenózne počas obdobia 2 až 4 týždňov.

Intravenózna aplikácia sa môže vykonať podaním injekcie neriedeného roztoku, to znamená injekčnou striekačkou s trvaním aplikácie nie kratším než 12 minút.

Po zmiešaní obsahu Thioctacidu so 100 - 250 ml fyziologického roztoku chloridu sodného možno liek podať aj vo forme krátkej infúzie v priebehu obdobia nie kratšieho ako 12 minút. V dôsledku skutočnosti, že je liečivo citlivé na svetlo, treba krátkodobú infúziu pripraviť bezprostredne pred použitím. Infúzny roztok sa musí chrániť pred svetlom (napr. hliníkovou fóliou). Infúzny roztok chránený pred svetlom je stabilný približne 6 hodín. Osobitná pozornosť sa musí venovať skutočnosti, že **trvanie infúzie nesmie byť kratšie než 12 minút.**

V liečbe sa odporúča pokračovať denným užívaním 600 mg kyseliny tioktovej v perorálnej liekovej forme.

Základom liečby diabetickej neuropatie je optimálna kontrola diabetu.

Thioctacid je kontraindikovaný u detí.

### Pediatrická populácia

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

V súvislosti s parenterálnou aplikáciou Thioctacidu sa pozorovali reakcie z precitlivenosti až reakcie anafylaktického šoku (pozri časť 4.8). Preto sa pacienti musia starostlivo monitorovať. V prípade výskytu skorých symptómov (ako je svrbenie, nauzea, vracanie atď.) sa musí liečba okamžite ukončiť. Ak je to vhodné, musia sa použiť ďalšie terapeutické opatrenia.

Po podávaní Thioctacidu 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 náchylnejší 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.

Hypoglykemický účinok inzulínu a/alebo perorálnych antidiabetík sa môže zosilniť. Preto sa odporúča pravidelná kontrola hodnôt glukózy v krvi, predovšetkým na začiatku liečby Thioctacidom. 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. 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 dojčiace 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

Reprodukčno-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 krvi a cievneho systému

Veľmi zriedkavé: po intravenózne aplikácii kyseliny tioktovej sa pozorovala purpura a trombopatia.

#### Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: alergické reakcie, ako je kožná vyrážka, žihľavka a svrbenie až šok.

Neznáma frekvencia: inzulínový autoimunitný syndróm (pozri časť 4.4)

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé: hypoglykémia\*

#### Poruchy nervového systému

Časté: vertigo\*

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

#### Poruchy oka

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

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Po rýchlom intravenóznom podaní sa môže často objaviť tlak v hlave a dýchacie ťažkosti, ktoré spontánne ustúpia.

\* Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže poklesnúť hladina glukózy v krvi v dôsledku jej zvýšenej využitia glukózy. V tejto súvislosti sa popísali 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 (alfa-lipoovej) 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 (alfa-lipoovej) 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 (t.j. po užití viac ako 10 tabliet s obsahom 600 mg kyseliny tioktovej (alfa-lipoovej) 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, parestázie, strate citlivosti a bolesti počas multicentrického placebo kontrolovaného klinického skúšania vykonaného v roku 1995.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Distribúcia

Na základe výrazného prvého prechodu pečeňou (first pass effect) 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-bismetylmerktohexánová 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-bismetylmerkto-butánová). ALA je substrátom na β-oxidáciu. Kyselina 3-ketolipová a kyselina 4,6-merktohexánová (kyselina bisnor-lipoová) a kyselina 2,4-merkto-butánová (tetranor-lipoová kyselina), prekuzory 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.

## Osobitné skupiny pacientov

### Pohlavie

Vzhľadom na nižšiu telesnú hmotnosť žien sa v klinických štúdiách pozoroval mierny vplyv pohlavia, ale nevyžadovala 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

### 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.

### Mutagenita a karcinogenita

Štúdie týkajúce sa mutagénneho potenciálu neodhalili žiadne príznaky génových alebo chromozómových mutácií. Po perorálnom podávaní kyseliny tioktovej potkanom sa v štúdiu karcinogenity nepozoroval karcinogénny potenciál. Štúdia týkajúca sa karcinogénneho účinku kyseliny tioktovej vo vzťahu ku karcinogénu N-nitrózo-dimetylaminu (NDEA) priniesla negatívne výsledky.

### Reprodukčná toxicita

Až do maximálnej perorálnej 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**

trometamol  
voda na injekcie

### **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. roztokom levulózy).

Thioctacid nie je kompatibilný s roztokom glukózy, Ringerovým roztokom, ako aj s roztokmi, o ktorých je známe, že reagujú so sulfhydrylovými skupinami a/alebo s disulfidovými mostíkmi.

Ako nosný roztok na infúziu Thioctacidu sa musí použiť výhradne fyziologický roztok chloridu sodného.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

Infúzny roztok pripravený s fyziologickým roztokom chloridu sodného chránený pred svetlom je stabilný približne 6 hodín.

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

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Ampulky z hnedého skla DIN ISO 9187-1, 25 ml, s bielym lámacím pruhom, hydrolytická trieda I s etiketou, uložené v rozdeľovníku pre 5 ampuliek.

Veľkosť balenia: 5 ampuliek po 24 ml.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

87/0207/96-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. februára 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. augusta 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022