

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thioctacid 600 HR

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 potahovaná tableta obsahuje: acidum thiocticum (kyselina α -lipoová) 600 mg

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Popis přípravku: oboustranně vypouklé, podlouhlé žlutozelené, matné potahované tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba příznaků periferní (senzomotorické) diabetické polyneuropatie.

4.2. Dávkování a způsob podání

Doporučené dávkování je 1 potahovaná tableta přípravku Thioctacid 600 HR (což odpovídá 600 mg kyseliny α -lipoové) jednou denně, přibližně půl hodiny před prvním jídlem. Přípravek Thioctacid 600 HR se má užívat nalačno; tableta se má spolknout vcelku a zapít dostatečným množstvím tekutiny. Souběžné požití potravy může omezit vstřebávání kyseliny α -lipoové, a proto se doporučuje, obzvláště u pacientů se zpomaleným vyprazdňováním žaludku, aby byla celá denní dávka užívána najednou, půl hodiny před snídaní.

V případě závažných příznaků periferní (senzomotorické) diabetické polyneuropatii se doporučuje iniciační parenterální terapie.

Protože přípravek Thioctacid 600 HR nebyl studován u dětí ani u dospívajících, nejsou s ním v těchto věkových skupinách klinické zkušenosti, a proto se u dětí ani u dospívajících nemá používat.

4.3 Kontraindikace

Známá přecitlivělost na kyselinu α -lipoovou (= kyselinu thioctovou), nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Pravidelné požívání alkoholu je významným rizikovým faktorem přispívajícím ke vzniku a zhoršování příznaků neuropatie, a může tudíž snižovat úspěšnost terapie přípravkem Thioctacid 600 HR. Pacientům trpícím diabetickou polyneuropatií se proto doporučuje, aby pokud možno nepožívali alkohol, a to ani v obdobích, kdy neužívají Thioctacid 600 HR.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při souběžné aplikaci cisplatinu a přípravku Thioctacid 600 HR může být zeslaben účinek cisplatinu.

Thioctacid 600 HR je chelatačním činidlem. Zásadně by se proto neměl podávat současně se sloučeninami kovů (např. s přípravky obsahujícími železo, hořčík, a vzhledem k obsahu vápníku ani s mléčnými výrobky). Užívá-li se Thioctacid 600 HR 30 minut před snídaní, lze přípravky s obsahem železa či hořčíku užívat v poledne nebo večer. Protože může být zesílen hypoglykemizující účinek insulínu a perorálních antidiabetik, doporučuje se, zejména v počátečním období terapie přípravkem Thioctacid 600 HR, provádět pravidelné kontroly glykémie. V ojedinělých případech může být zapotřebí snížit dávku insulínu nebo perorálních antidiabetik, aby se předešlo projevům hypoglykémie.

4.6 Těhotenství a kojení

Ve studiích reprodukční toxicity nebyly zjištěny žádné známky vlivu kyseliny α -lipoové na fertilitu ani na časný embryonální vývoj. Nebyly patrné embryotoxické efekty. O průniku kyseliny α -lipoové do mateřského mléka v současnosti není nic známo. Těhotné a kojící ženy by měly být léčeny kyselinou α -lipoovou pouze po pečlivém zvážení poměru mezi jejími přínosy a riziky.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné.

4.8. Nežádoucí účinky

V ojedinělých případech byly hlášeny gastrointestinální příznaky, jako např. nauzea, vomitus, bolest v žaludeční a střevní oblasti a také průjem.

V ojedinělých případech se mohou vyskytnout alergické reakce zahrnující exantém, kopřivku a svědění.

V ojedinělých případech může následkem zlepšené utilizace glukózy dojít k poklesu koncentrace glukózy v krvi. V těchto případech byly popsány příznaky hypoglykémie, včetně závratí, pocení, bolestí hlavy a vizuálních poruch.

4.9. Předávkování

Po omylem nebo v suicidálním úmyslu perorálně požitých dávkách mezi 10 a 40 g kyseliny α -lipoové spolu s alkoholem byly pozorovány závažné známky intoxikace, někdy s fatálním zakončením. Intoxikace se zpočátku může klinicky manifestovat psychomotorickým neklidem nebo zastřeným vědomím. V dalším průběhu bývá typicky provázena generalizovanými konvulzemi a rozvojem laktátové acidózy. Jako další následky intoxikace vysokými dávkami kyseliny α -lipoové byly dále popsány: hypoglykémie, šok, rabdomyolýza, hemolýza, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), myelosuprese a mnohočetné orgánové selhání.

Terapeutická opatření při intoxikaci:

Při sebemenším podezření na výraznou intoxikaci přípravkem Thioctacid (např. > 10 šestisetmiligramových tablet u dospělých nebo > 50 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí) je indikována neprodlená hospitalizace a zahájení obecných terapeutických opatření obvyklých při intoxikaci (např. navození zvracení, gastrická laváž, podání aktivního uhlí atd.) Symptomatická terapie generalizovaných konvulzí, laktátové acidózy a jiných život ohrožujících následků intoxikace má být vedena podle zásad moderní intenzivní péče. Prospěšnost hemodialýzy, hemoperfuze či filtračních technik pro urychlení eliminace kyseliny α -lipoové doposud nebyla potvrzena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: neuroterapeuticum

ATC kód: A16AX01

Hyperglykémie způsobená diabetes mellitus vede k hromadění glukózy v matrixových proteinech krevních cév a k tvorbě konečných produktů pokročilé glykosylace („advanced glycosylation end products“). Následkem tohoto procesu se snižuje endoneurální perfuze a vzniká endoneurální hypoxie/ischémie, která je provázena zvýšenou tvorbou volných kyslíkových radikálů a poškozením periferních nervů. Kromě toho byla v periferních nervech prokázána deplece antioxidantů, např. glutathionu.

Ve studiích provedených u potkanů kyselina α -lipoová interaguje s výše uvedenými biochemickými pochody, vyvolanými streptozotocinem-indukovaným diabetem, tak, že zlepšuje endoneurální perfuzi, zvyšuje hladinu fyziologického antioxidantu glutathionu a sama jako antioxidant snižuje množství volných kyslíkových radikálů v diabetickém nervu. Tyto účinky, pozorované v experimentálních podmínkách, naznačují, že prostřednictvím kyseliny α -lipoové lze zlepšit funkčnost periferních nervů. Ta souvisí se senzorickými poruchami při diabetické polyneuropatii, která se může manifestovat paresteziemi, jako je pálení, bolest, necitlivost a mravenčení.

V experimentálních podmínkách se kyselina α -lipoová podobá insulinu tím, že prostřednictvím fosfatidylinositol-3-kinasy aktivuje příjem glukózy nervovými, svalovými a tukovými buňkami.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání člověku se kyselina α -lipoová rychle vstřebává. Plasmatický poločas kyseliny α -lipoové činí u člověka, následkem rychlé distribuce do tkání, asi 25 minut. Po perorálním podání 600 mg kyseliny α -lipoové bývá maximálních plasmatických koncentrací, přibližně 4 μ g/ml, dosaženo asi za 0,5 h.

Pomocí radioisotopového značení bylo v experimentech u zvířat (potkanů a psů) prokázáno převažující (80-90%) vylučování ledvinami ve formě metabolitů. Rovněž u lidí byla v moči prokázána pouze malá množství intaktní látky. Biotransformace probíhá hlavně oxidačním zkracováním postranního řetězce (β -oxidací) anebo S-methylací příslušných thiolů.

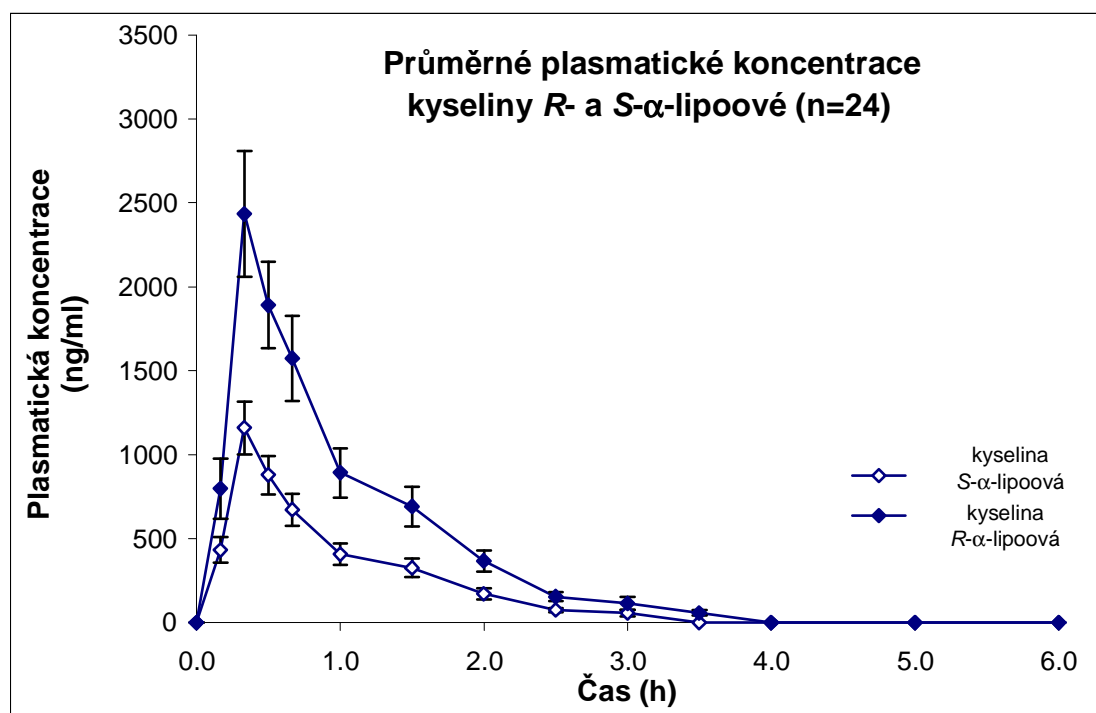
Biologická dostupnost:

Absolutní (v porovnání s nitrožilním podáním) biologická dostupnost kyseliny α -lipoové (stanovované jako matečná sloučenina) z potahovaných tablet Thioctacid je, následkem výrazného efektu prvního průchodu, přibližně 25%. Podobně jako perorální roztok, který představuje standard maximální absorpce, se i Thioctacid 600 HR vyznačuje absorpčním profilem charakterizovaným rychlým influxem léčivé látky s omezenou interindividuální variabilitou. Relativní (v porovnání s perorálním roztokem) biologická dostupnost kyseliny α -lipoové z potahovaných tablet Thioctacid 600 HR je > 60%.

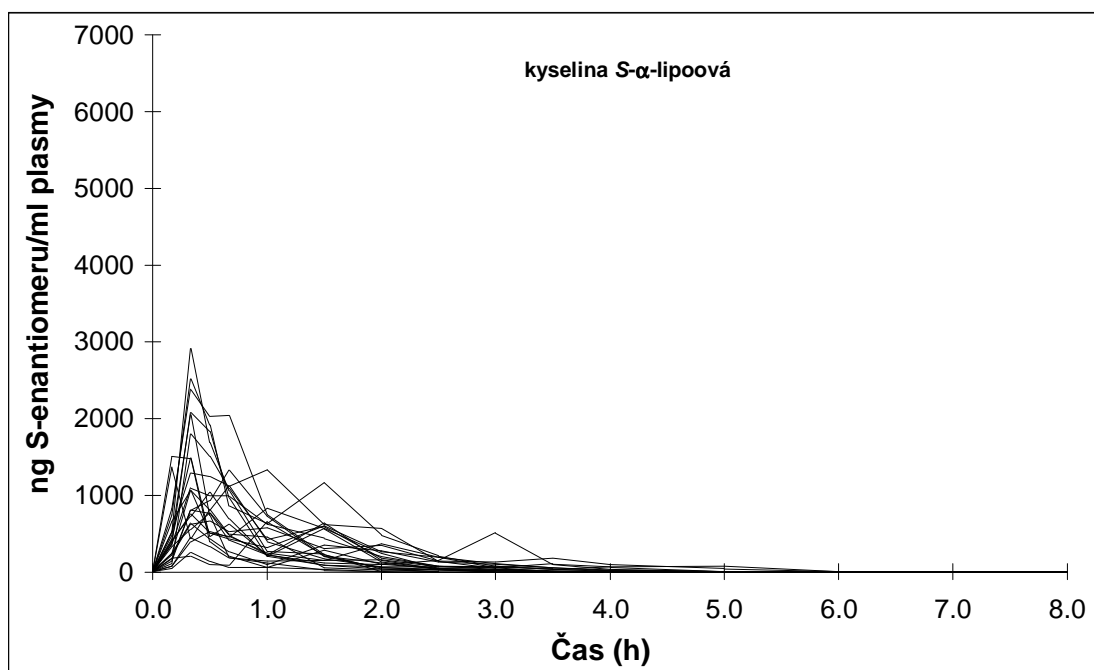
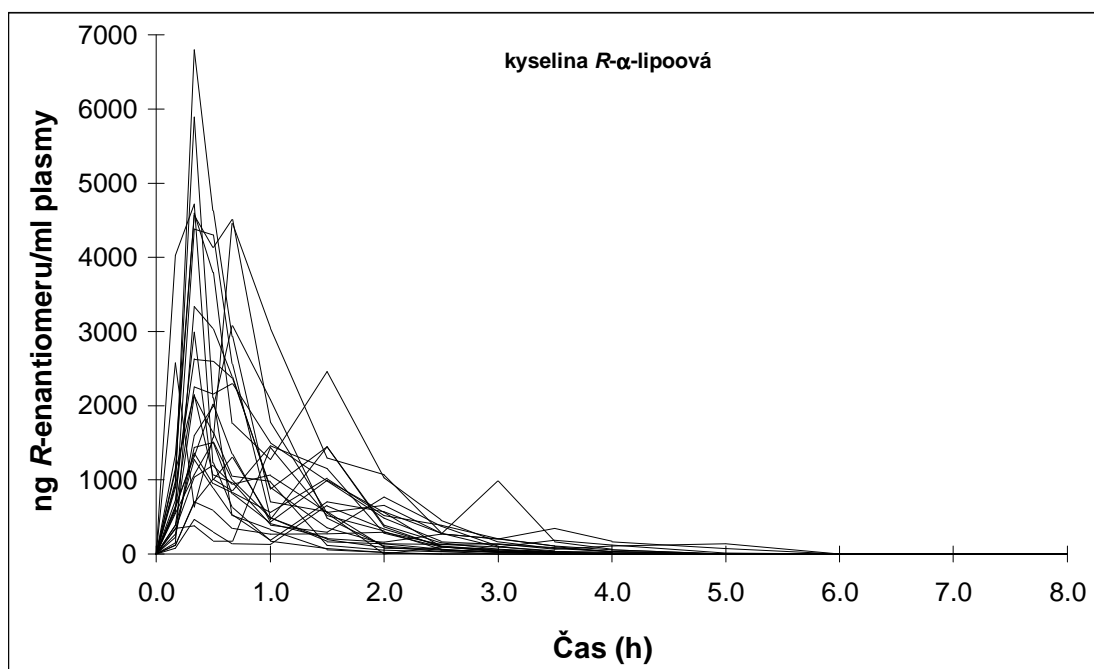
Srovnávací (otevřená, zkřížená) studie biologické dostupnosti, provedená v roce 1997 u 24 dobrovolníků (ve věku 22-40 roků), prokázala po jednorázové dávce 1 potahované tablety Thioctacid 600 HR a po jednorázové dávce perorálního roztoku (obě dávky odpovídaly 600 mg kyseliny α -lipoové) tyto parametry obou enantiomerů kyseliny α -lipoové:

	Zkoušený přípravek (Thioctacid 600 HR)		Referenční přípravek (perorální roztok)	
	kyselina <i>R</i> - α -lipoová	kyselina <i>S</i> - α -lipoová	kyselina <i>R</i> - α -lipoová	kyselina <i>S</i> - α -lipoová
C_{max} [ng/ml]	2796,96	1282,57	8946,44	4201,41
CV (%)	60,59	54,04	44,90	44,50
t_{max} [h] (min-max)	0,507 (0,333-1,50)	0,458 (0,167-1,50)	0,292 (0,167-0,50)	0,271 (0,167-0,333)
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/ml]	2335,14	1086,23	3912,90	1748,52
CV (%)	43,91	43,55	36,97	39,14

Parametry jsou vyjádřeny jako aritmetické průměry a variační koeficient (CV), popř. minimum a maximum. Průměrné plasmatické koncentrace obou enantiomerů po jednorázové perorální dávce jedné potahované tablety Thioctacid 600 HR v grafu závislosti koncentrace na čase:



Obrázek 1: Časový průběh průměrných plasmatických koncentrací (aritmetický průměr \pm střední chyba průměru) kyseliny *R*- a *S*- α -lipoové u 24 zdravých subjektů (12 mužů a 12 žen) po jednorázovém podání 600 mg racemické směsi kyseliny α -lipoové ve formě jedné potahované tablety.



Obrázek 2: Časový průběh jednotlivých plasmatických koncentrací kyseliny *R*- a *S*- α -lipoové u 24 zdravých subjektů (12 mužů a 12 žen) po jednorázovém podání 600 mg racemické směsi kyseliny α -lipoové ve formě jedné potahované tablety.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní a chronická toxicita:

Profil toxicity je charakterizován příznaky, jež zasahují rovným dílem vegetativní a centrální nervový systém (viz též oddíl 4.9 „Předávkování“). Po opakovaném podávání bylo zjištěno, že cílovými orgány jsou játra a ledviny.

Mutagenita a karcinogenita:

Studie zaměřené na mutagenní potenciál nezjistily žádné známky genových ani chromosomálních mutací.

Studie karcinogenity při perorální aplikaci nezjistila žádné známky tumorigenního potenciálu kyseliny α -lipoové. Výsledky studie, která zkoumala, zda kyselina α -lipoová nemá vlastnosti promotoru karcinogeneze v přítomnosti karcinogenu N-nitroso-dimethylaminu (NDEA), byly negativní.

Reprodukční toxicita:

Kyselina α -lipoová ani při maximální testované perorální dávce 68,1 mg/kg neměla u potkanů vliv na fertilitu ani na časný embryonální vývoj.

Po nitrožilní injekci králíci samicím nebyly ani při maternálně toxických dávkách zjištěny vlastnosti, jež by způsobovaly malformace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Částečně substituovaná hyprolosa, magnesium-stearát, hyprolosa, makrogol 6000, hypromelosa, mastek, oxid titaničitý, hlinitý lak chinolinové žluti, hlinitý lak indigokarmínu.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Hnědá skleněná lahvička s plastovým uzávěrem, krabička.

Velikost balení:

30, 60, 100 potahovaných tablet

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Přípravek Thioctacid 600 HR se má užívat nalačno; tableta se má spolknout vcelku a zapít dostatečným množstvím tekutiny. Souběžné požití potravy může omezit vstřebávání kyseliny α -lipoové, a proto se doporučuje, obzvláště u pacientů se zpomaleným vyprazdňováním žaludku, aby byla celá denní dávka užívána najednou, půl hodiny před snídaní.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/194/74-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.3.1975 / 26.3. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

26.3. 2008