

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aladez 600 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum thiocticum 600 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,968 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Žlutá oválná bikonvexní potahovaná tableta z obou stran hladká.

Tloušťka: 6,4 mm $\pm$ 0,2 mm, délka: 21,0 mm $\pm$ 0,4 mm, šířka: 9,7 mm $\pm$ 0,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba příznaků diabetické periferní neuropatie u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá dávka přípravku Aladez je 1 potahovaná tableta (600 mg kyseliny thioktové) denně.

V případě diabetické periferní polyneuropatie se závažnými příznaky se doporučuje úvodní parenterální léčba.

Způsob podání

Přípravek Aladez se užívá pokud možno vcelku s trochou tekutiny a nalačno. Užívání spolu s jídlem může snížit vstřebávání kyseliny thioktové. Proto se doporučuje užívat celkovou denní dávku půl hodiny před snídání, zejména u pacientů s prodlouženou dobou trávení.

Protože periferní polyneuropatie je chronické onemocnění, může vyžadovat dlouhodobou léčbu.

Léčba diabetické polyneuropatie je založena na optimální kontrole glykémie.

Pediatrická populace

Podávání přípravku Aladez se vzhledem k nedostatečným klinickým zkušenostem u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Aladez se nemá používat u pacientů s renální insuficiencí. Nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Poškození funkce jater

Přípravek Aladez se nemá používat u pacientů s jaterní insuficiencí. Nejsou k dispozici dostatečné údaje.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba diabetické periferní neuropatie má být zahájena a sledována specialisty se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neuropatie a má probíhat podle současných standardů.

Při léčbě kyselinou thioktovou byly hlášeny případy inzulinového autoimunitního syndromu (IAS). Ke vzniku IAS jsou při léčbě kyselinou thioktovou náchylnější pacienti s genotypem lidských leukocytárních antigenů s alelami HLA-DRB1*04:06 a HLA-DRB1*04:03. Alelu HLA-DRB1*04:03 (poměr šancí pro náchylnost k IAS: 1,6) mají především osoby europoidní rasy, přičemž prevalence je vyšší v jižní Evropě než v severní. Alelu HLA-DRB1*04:06 (poměr šancí pro náchylnost k IAS: 56,6) mají především japonští a korejští pacienti.

U pacientů léčených kyselinou thioktovou je IAS nutno zvážit v diferenciální diagnóze spontánní hypoglykemie (viz bod 4.8).

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek cisplatiny může být snížen, pokud je podávána v kombinaci s kyselinou thioktovou ve formě potahovaných tablet o síle 600 mg.

Kyselina thioktová tvoří cheláty s kovy, proto nemůže být podávána současně se sloučeninami obsahujícími kovy (např. přípravky obsahující železo, přípravky obsahující hořčík, mléčné výrobky vzhledem k jejich obsahu vápníku). Pokud pacient užívá tablety přípravku Aladez 30 minut před snídaní, lze přípravky obsahující železo a hořčík užívat v době oběda nebo večer.

Vzhledem k tomu, že kyseliny thioktové ve formě potahovaných tablet o síle 600 mg může zesílit účinek inzulínu a perorálních antidiabetik při snižování hladiny glukózy v krvi, doporučuje se pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi, zejména na počátku léčby přípravkem Aladez. V některých případech může být nutné snížit dávku inzulínu nebo perorálních antidiabetik, aby se předešlo hypoglykémii.

Varování

Pravidelná konzumace alkoholu je hlavním rizikovým faktorem klinického výskytu a rozvoje neuropatie, a proto může oslabit účinnost léčby kyselinou thioktovou ve formě potahovaných tablet o síle 600 mg. Pacienti s diabetickou polyneuropatií se mají pokud možno zdržet konzumace alkoholu. To platí i pro období bez léčby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání kyseliny thioktové těhotným ženám nejsou k dispozici. Přípravek Aladez lze podávat během těhotenství pouze po pečlivém zvážení indikací.

Kojení

Není známo, zda se kyselina thioktová vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Přípravek Aladez může být podáván pouze po pečlivém zvážení indikací.

Fertilita

Ačkoli během studií reprodukční toxicity na zvířatech nebyl pozorován žádný nepříznivý účinek na fertilitu nebo na plod v časných stádiích embryonálního vývoje, může být podáván pouze po pečlivém zvážení indikací.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků jsou následující:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Gastrointestinální poruchy

Časté: neusea

Méně časté: byly pozorovány gastrointestinální příznaky, např. zvracení, gastrointestinální bolest a průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné: vyskytly se alergické kožní reakce včetně kožní vyrážky, utrikarie a svědění

Poruchy nervového systému

Časté: změny a/nebo poruchy chuti

Velmi vzácné: svalové křeče, bolest hlavy* a hyperhidróza*

Poruchy imunitního systému

Není známo: inzulínový autoimunitní syndrom (viz bod 4.4)

Poruchy oka

Velmi vzácné: rozmazané vidění*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné: vzhledem ke zlepšení využití glukózy může dojít ke snížení hladiny glukózy v krvi

*V těchto případech byly pozorovány podobné příznaky jako hypoglykemie, včetně závratí, pocení, bolesti hlavy a poruch vidění.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48,

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Při předávkování se může dostavit nauzea, zvracení a bolest hlavy.

Příznaky

Závažná, a v některých případech i fatální intoxikace byla pozorována po aplikaci kyseliny thioktové v perorální dávce v rozmezí 10 a 40 g spolu s alkoholem v důsledku náhodného požití nebo sebevražedného úmyslu. Počátečními klinickými známkami intoxikace jsou psychomotorická

agitovanost nebo zastřené vědomí doprovázené dále generalizovanými konvulzemi a rozvojem laktátové acidózy.

Kromě toho byly v důsledku intoxikace kyselinou thioktovou ve vysokých dávkách pozorovány hypoglykémie, šok, rhabdomyolýza, hemolýza, diseminovaná intravaskulární koagulace, útlum kostní dřeně a multiorgánové funkční poruchy.

Opatření při předávkování

Při sebemenším podezření na intoxikaci kyselinou thioktovou (např. > 10 x 600mg tableta u dospělých nebo > 50 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí) je indikována neprodlená hospitalizace a zahájení obecných terapeutických opatření obvyklých při otravě (např. navození zvracení, gastrická laváž, podání aktivního uhlí). Konvulze, laktátová acidóza a další život ohrožující příznaky vyžadují intenzivní terapii. Prospěšnost hemodialýzy, hemoperfuze či filtračních technik pro urychlení eliminace kyseliny thioktové nebyla potvrzena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; ATC kód: A16AX01

Mechanismus účinku

Kyselina thioktová je endogenně produkovaná látka podobná vitamínům, která má funkci koenzymu při oxidativní dekarboxylaci α -ketokyselin.

Hyperglykemie způsobená onemocněním diabetes mellitus vede k hromadění glukózy v matrixových proteinech krevních cév a k tvorbě tak zvaných konečných produktů pokročilé glykosylace (AGEP, advanced glycosylation end products). Následkem tohoto procesu se snižuje endoneurální perfuze a to vede k endoneurální hypoxii/ischémii, která je provázena zvýšenou tvorbou volných kyslíkových radikálů a poškozením periferních nervů. Kromě toho byla v periferních nervech prokázána deplece antioxidantů, např. glutathionu.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích provedených u potkanů kyselina thioktová interaguje s následujícími biochemickými pochody u diabetu indukovaného streptozotocinem: zlepšuje endoneurální perfuzi, zvyšuje hladiny glutathionu, fyziologického antioxidantu, a prostřednictvím jeho antioxidačního účinku snižuje množství volných kyslíkových radikálů v nervech postižených diabetem.

Tyto účinky, pozorované v experimentálních podmínkách, naznačují, že kyselina thioktová zlepšuje funkci periferních nervů. Ta souvisí se senzorickými poruchami při diabetické polyneuropatii, která se může manifestovat paresteziemi (jako je pálení, bolest, necitlivost a brnění).

Klinická účinnost a bezpečnost

Vedle dřívějších klinických zkušeností s léčbou diabetické polyneuropatie kyselinou thioktovou byla v roce 1995 provedena také jedna klinická placebem kontrolovaná multicentrická studie. Podle výsledků této studie bylo prokázáno, že kyselina thioktová má příznivý vliv na hodnocené příznaky (jako je pálení, bolest, necitlivost a brnění).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kyselina thioktová se po perorálním podání u člověka rychle vstřebává. Vzhledem k rozsáhlému efektu prvního průchodu je absolutní biologická dostupnost nerozložené kyseliny thioktové z potahované tablety (ve srovnání s i.v. podáním) přibližně 20%. Relativní biologická dostupnost tablet s kyselinou thioktovou (v porovnání s podávaným perorálním roztokem) přesahuje 60 %.

Distribuce

V důsledku rychlé distribuce do tkání je plazmatický poločas kyseliny thioktové u člověka přibližně 25 minut. Maximální plazmatická hladina je přibližně 4 µg/ml naměřená půl hodiny po perorálním podání 600 mg kyseliny thioktové.

Biotransformace

Biotransformace probíhá především oxidativním zkrácením postranních řetězců (β -oxidace) a/nebo S-methylací odpovídajících thiolů.

Eliminace

Při použití radioaktivního značení bylo při pokusech na zvířatech (potkani, psi) prokázáno, že 80 – 90 % kyseliny thioktové je vylučováno ledvinami, převážně ve formě metabolitů. Také u člověka bylo močí vylučováno pouze malé množství nezměněné kyseliny thioktové.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Kyselina thioktová reaguje s komplexy iontů kovů *in vitro* (např. s cyklosporinem), v kombinaci s molekulami glukózy tvoří špatně rozpustný komplex.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní a chronická toxicita:

Profil toxicity naznačuje ovlivnění vegetativního i centrálního nervového systému (viz bod 4.9). Po opakovaném podávání bylo zjištěno, že cílovými orgány toxicity jsou játra a ledviny.

Mutagenita a kancerogenita:

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

Studie kancerogenity při perorální aplikaci kyseliny thioktové nezjistila žádné známky tumorogenního potenciálu. Výsledky studie hodnotící tumorogenní účinky kyseliny thioktové v přítomnosti kancerogenu N-nitroso-dimethylaminu (NDEA) byly rovněž negativní.

Reprodukční toxicita

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

Po intravenózní injekci kyseliny thioktové samicím králíků nebyly ani při maternálně toxických dávkách zjištěny žádné malformace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Částečně substituovaná hypolosa (E 463)
Magnesium-stearát (E 572)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mastek (E 553b)

Potahová vrstva (Insta coat aqua III IA –III 40382 žlutá):

Hypromelosa (E 664)
Monohydrát laktosy
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Makrogol 6000
Hlinitý lak chinolinové žluti (E 104)

6.2 Inkompatibility

Kyselina thioktová reaguje s komplexy iontů kovů *in vitro* (např. s cyklosporinem), v kombinaci s molekulami cukru tvoří špatně rozpustný komplex (např. roztok fruktosy).

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v neprůhledných PVC/PVDC/Al blistrech, každý obsahuje 10 tablet, v krabičce a s příloženou příbalovou informací pro pacienta.

Velikost balení: 30, 60, 90 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ardez Pharma, spol. s r.o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosoř
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

87/242/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 2. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 2. 2021