

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

THIOCTACID 600 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule s 24 ml injekčního roztoku obsahuje 952,30 mg trometamol-thioktátu (což odpovídá 600,00 mg kyseliny thioktové).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Poruchy cití při diabetické polyneuropatii.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Denní dávka při silných dysesteziích v rámci těžké diabetické polyneuropatie činí 1 ampuli Thiocetacidu (což odpovídá 600 mg kyseliny thioktové) po dobu 2-4 týdnů počátečního období.

Dále lze v léčbě pokračovat perorálně, dávkou 600 mg kyseliny thioktové denně.

Intravenózní podání má být pomalé (ne rychlejší než 50 mg kyseliny thioktové = 2 ml injekčního roztoku za minutu).

Vzhledem k tomu, že léčivá látka je citlivá na světlo, je třeba ampule vyjmout z krabíčky až těsně před použitím.

Způsob podání

Poznámky k infuzní aplikaci

Thiocetacid lze podat infuzí, po zředění fyziologickým roztokem chloridu sodného na objem 100-250 ml, během nejvýše 12 minut.

Infuzní roztok je třeba chránit před světlem (například hliníkovou fólií). Infuzní roztok chráněný před světlem je použitelný asi 6 hodin. Během aplikace infuzního roztoku je třeba před světlem chránit také infuzní sadu!

Jako nosný roztok pro infuzní aplikaci Thiocetacidu je nutno používat výhradně fyziologický roztok. Kromě toho lze intravenózně aplikovat nezředěný roztok perfuzorem, přičemž je třeba dodržet trvání infuze nejméně 12 minut.

Základem terapie diabetické polyneuropatie je optimální kompenzace diabetu. Podle dosavadních zkušeností se terapie má zahajovat dávkou dvakrát denně nejméně 150-300 mg kyseliny thioktové intravenózně, navíc lépe v infuzi s fyziologickým roztokem, popřípadě infuzí nezředěného roztoku perfuzorem.

Délka léčby

Tato počáteční terapie má trvat nejméně dva, lépe však čtyři týdny.

Nelze-li v mezidobí (například o víkendu) pokračovat v infuzní terapii, nabízí se možnost překlenutí perorální terapií v dávce 600 mg (například Thioctacid 600 mg potahované tablety) denně. Předností počáteční parenterální aplikace kyseliny thioktové je, že se jí dosáhne u každého pacienta v krátké době účinné hladiny.

Pediatrická populace

Podávání Thioctacidu dětem a dospívajícím se nedoporučuje, protože s touto skupinou pacientů nejsou klinické zkušenosti.

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

V souvislosti s parenterálním podáním Thioctacidu byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktického šoku (viz bod 4.8.). Z tohoto důvodu musí být pacienti pečlivě monitorováni. Při výskytu raných příznaků (např. svědění, nauzea, slabost) musí být léčba okamžitě přerušena a v případě nutnosti musejí být zavedena léčebná opatření.

Po podání Thioctacidu se může objevit abnormální zápach moči, který však nemá žádný klinický význam.

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 pacienti japonského a korejského původu.

U pacientů léčených kyselinou thioktovou je IAS nutno zvážit při diferenciální diagnóze spontánní hypoglykemie.

Pravidelné požívání alkoholu je významným rizikovým faktorem přispívajícím ke vzniku a zhoršování příznaků neuropatie, a může tudíž snižovat úspěšnost terapie Thioctacidem.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kyselina thioktová reaguje *in vitro* s kovovými iontovými komplexy. Při současném podávání s Thioctacidem dochází ke ztrátě účinků cisplatiny.

Kyselina thioktová tvoří s molekulami cukrů těžko rozpustné komplexní sloučeniny.

Protože může být zesílen hypoglykemizující účinek inzulinu a perorálních antidiabetik, doporučuje se, zejména v počátečním období terapie kyselinou thioktovou, provádět pravidelné kontroly glykemie. V ojedinělých případech může být zapotřebí snížit dávku inzulinu nebo perorálních antidiabetik, aby se předešlo projevům hypoglykemie.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Všeobecným principem farmakoterapie v těhotenství a při kojení je předepsání léků pouze po pečlivém zvážení rizika a přínosu léčby.

Těhotné a kojící ženy mohou být léčeny kyselinou thioktovou pouze na doporučení lékaře.

Proto těhotné a kojící ženy smějí být léčeny kyselinou thioktovou pouze pokud je léčba nezbytná, a to i přes to, že reprodukční toxikologické studie nepotvrdily ovlivnění fertility a vývoje plodu a přípravek neprokázal embryotoxické vlastnosti.

Není známo, zda kyselina thioktová prochází do mateřského mléka.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Thioctacid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou řazeny dle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnosti výskytu jsou definované následovně:

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)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: porucha funkce trombocytů

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: alergické reakce

Není známo: anafylaktické reakce, inzulinový autoimunitní syndrom (viz bod 4.4)

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: hypoglykemie

Poruchy nervového systému

Méně časté: změny a/nebo poruchy chuti

Velmi vzácné: křeče, bolest hlavy, závratě, zvýšené pocení

Poruchy oka

Velmi vzácné: dvojité vidění, rozmazané vidění

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: nauzea, zvracení,

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: purpura

Není známo: alergická dermatitida, kopřivka, ekzém, vyrážka, svědění

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné: reakce v místě aplikace

Po rychlé intravenózní injekci se občas vyskytují pocit tlaku v hlavě a obtíže při dýchání, které spontánně odeznívají.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [http:// www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

4.9. Předávkování

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

Po náhodném nebo sebevražedném požití dávky 10 až 40 g kyseliny thioktové perorálně ve spojení s alkoholem byly pozorovány těžké intoxikace, některé končící smrtí. 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 thioktové byly dále popsány: hypoglykemie, šok, rhabdomyolýza, hemolýza, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), myelosuprese a mnohočetné orgánové selhání.

Terapeutická opatření při intoxikaci:

Při sebemenším podezření na výraznou intoxikaci kyselinou thioktovou (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 thioktové doposud nebyla potvrzena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva

ATC kód: A16AX01

Kyselina thioktová je substance podobná vitamínům s funkcí koenzymu, endogenně produkovaná vyššími živočichy při oxidativní dekarboxylaci α -ketokyseliny.

Hyperglykemie způsobená onemocněním 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/ischemie, 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 thioktová 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 nervu postiženém diabetickou polyneuropatií.

Tyto účinky, pozorované v experimentálních podmínkách, naznačují, že prostřednictvím kyseliny thioktové lze zlepšit funkčnost periferních nervů. Ta souvisí se senzorickými poruchami při diabetické polyneuropatii, která se může manifestovat dysesteziemi a paresteziemi, jako je pálení, bolest, necitlivost a mravenčení.

Studie symptomatické léčby diabetické polyneuropatie kyselinou thioktovou ve formě injekčního roztoku, publikované v roce 1995, prokázaly příznivé účinky na zkoumané příznaky jako je pálení, parestezie, necitlivost a bolest.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kyselina thioktová podléhá vysokému efektu prvního průchodu játry.

Biotransformace

Biotransformace probíhá především oxidativním zkrácením postranního řetězce (beta oxidace) a/nebo S-methylací thiolů.

Kyselina thioktová reaguje *in vitro* s kovovými iontovými komplexy (např. cisplatina).

Eliminace

V systémové biologické dostupnosti kyseliny thioktové existují významné individuální rozdíly. Díky oxidaci postranního řetězce a konjugaci je kyselina thioktová vylučována především ledvinami. Plazmatický poločas kyseliny thioktové u člověka přibližně 25 minut a celková plazmatická clearance je 10 – 15 ml/min/kg. Na konci 30minutové infuze 600 mg kyseliny thioktové jsou plazmatické hladiny přibližně 20 µg/ml. Při použití radioaktivního značení bylo při pokusech na zvířatech dokázáno (potkani, psi), že hlavní exkreční cestou je vylučování ledvinami ve formě metabolitů – 80-90 %. Také u člověka bylo močí vylučováno pouze malé množství nezměněné substance.

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.

Po opakovaném podávání bylo zjištěno, že cílovými orgány jsou játra a ledviny.

Mutagenita a kancerogenita:

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

Studie kancerogenity při perorální aplikaci potkanům nezjistila žádné známky tumorigenního potenciálu kyseliny thioktové. Výsledky studie, která zkoumala, zda kyselina thioktová nemá vlastnosti promotoru kancerogeneze v přítomnosti kancerogenu N-nitroso-dimethylaminu (NDEA), byly negativní.

Reprodukční toxicita:

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Trometamol, voda pro injekci.

6.2. Inkompatibility

Kyselina thioktová reaguje *in vitro* s komplexy kovových iontů (například s cisplatinou). Kyselina thioktová tvoří s molekulami sacharidů (například roztoky levulózy) těžce rozpustné komplexní sloučeniny.

Thioctacid je inkompatibilní s roztokem glukózy, Ringerovým roztokem a s roztoky, o nichž je známo, že reagují se sulfhydričovými skupinami, popřípadě s disulfidickými můstky.

Jako rozpouštědlo při přípravě infuze Thioctacidu musí být použit fyziologický roztok.

6.3. Doba použitelnosti

4 roky.

Připravený infuzní roztok, chráněný ihned po přípravě před světlem (např. hliníkovou fólií), je použitelný asi 6 hodin.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a naředění před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5. Druh obalu a obsah balení

Ampule z hnědého skla třídy I (OPC se žlutým bodem) se štítkem, plastová vložka s přepážkami, krabička.

Velikost balení: 5 x 24 ml

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 28. 2. 2023:

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1. 3. 2023:

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/292/71-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9.3.1972

Datum posledního prodloužení registrace: 19.2.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2022