Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. **NÁZOV LIEKU**

Aladez

600 mg filmom obalené tablety

1. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg kyseliny tioktovej.

Pomocná látka so známým účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,968 mg laktózy (ve forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

1. **LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta

Žltá oválna bikonvexná filmom obalená tableta z oboch strán hladká.

Hrúbka: 6,4 mm ± 0,2 mm, Dĺžka: 21,0 mm ± 0,4 mm, Šírka: 9,7 mm ± 0,4 mm

1. **KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Terapia symptómov periférnej diabetickej polyneuropatie u dospelých.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie Aladezu je 1 tableta (čo zodpovedá 600 mg kyseliny tioktovej) raz denne.

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

Spôsob podávania

Liek Aladez má byť prednostne užívaný vcelku s trochou tekutiny a nalačno. Užívanie spolu s jedlom môže znížiť vstrebávanie kyseliny tioktovej. Preto sa odporúča užívať celú dennú dávku pol hodiny pred raňajkami, najmä u pacientov so spomaleným vyprázdňovaním žalúdka.

Pretože periférna polyneuropatia je chronické ochorenie, môže vyžadovať dlhodobú liečbu.

Liečba diabetickej polyneuropatie je založená na optimálnej glykemickej kontrole.

*Pediatrická populácia*

Podávanie Aladezu sa kvôli nedostatočným klinickým údajom u detí a dospievajúcich neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

Aladez nemajú užívať pacienti s insuficienciou obličiek. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje.

Porucha funkcie pečene

Aladez sa nesmie podávať u pacientov s pečeňovou insuficienciou. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje

**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**

Liečba diabetickej periférnej neuropatie sa má začať a byť monitorovaná špecialistami so skúsenosťami v diagnostike a liečbe neuropatie podľa súčasných štandardov.

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).

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, intolerancie galaktózy, galaktozémie alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie glukózy nemajú tento liek užívať.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Účinok cisplatiny sa môže znížiť, ak sa používa súbežne s filmom obalenými tabletami kyseliny tioktovej 600 mg.

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 Aladezu užíva 30 minút pred raňajkami, prípravky obsahujúce magnézium a/alebo železo sa môžu užiť až na obed alebo večer.

Vzhľadom na to, že filmom obalené tablety kyseliny tioktovej 600 mg môžu posilniť účinok inzulínu a perorálnych antidiabetík pri znižovaní hladiny glukózy v krvi, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny glukózy v krvi, najmä na začiatku liečby Aladezom. 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 kyselinou tioktovou 600 mg vo forme filmom obalených tabliet. Z tohto dôvodu sa preto pacientom s diabetickou polyneuropatiou odporúča vyhnúť sa požívaniu alkoholu. To sa vzťahuje aj na intervaly, keď je liečba prerušená.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Údaje o použití kyseliny tioktovej u gravidných žien nie sú k dispozícii. Aladez je možné podávať počas tehotenstva len po dôkladnom zvážení indikácií.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina tioktová vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Aladez sa môže podávať len po dôkladnom zvážení indikácií.

Fertilita

Hoci počas štúdií reprodukčnej toxicity na zvieratách nebol pozorovaný žiadny nepriaznivý účinok na plodnosť alebo plod v skorých štádiách embryonálneho vývoja, môže byť podaný len po dôkladnom zvážení indikácií.

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

Aladez nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Klasifikácia nežiaducich účinkov je vytvorená pomocou nasledovnej konvencie:

Veľmi časté (≥1/10)

Časté (≥1/100 až <1/10)

Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)

Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)

Veľmi zriedkavé (<1/10 000)

Neznáme (z dostupných údajov)

***Poruchy gastrointestinálneho traktu***

Časté: nauzea

Veľmi zriedkavé: boli pozorované gastrointestinálne poruchy, napr. zvracanie, gastrointestinálna bolesť a hnačka

***Poruchy kože a podkožného tkaniva***:

Veľmi zriedkavé: vyskytli sa alergické kožné reakcie vrátane kožnej vyrážky, žihľavka a svrbenie

***Poruchy nervového systému***

Časté: zmeny a/alebo poruchy chuti

Veľmi zriedkavé: kŕče, bolesti hlavy \* a zvýšené potenie \*

***Poruchy imunitného systému***

Neznáma frekvencia: inzulínový autoimunitný syndróm (pozri časť 4.4)

***Poruchy zraku***

Veľmi zriedkavé: rozmazané videnie\*

***Celkové poruchy a reakcie v mieste podania***

Veľmi zriedkavé: glukóza v krvi sa môže znížiť vďaka zlepšeniu využitia glukózy

\* V týchto prípadoch boli pozorované podobné príznaky ako hypoglykémia, vrátane závratov, potenia, bolesti hlavy a porúch videnia.

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

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

*Príznaky*

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, útlm kostnej drene a multiorgánové zlyhanie.

*Opatrenia v prípade intoxikácie*

Ak existuje i najmenšie podozrenie na závažnú intoxikáciu kyselinou tioktovou (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.

1. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Mechanizmus účinku

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

Hyperglykémia, ktorá je vyvolaná diabetes mellitus vedie ku hromadeniu glukózy v matrixových proteínoch krvných ciev a následnej tvorbe takzvaných “koncových produktov pokročilej glykozylácie” AGEP (Advanced Glycosylation End Products). Tento proces vedie k zníženiu endoneurálneho krvného prietoku a k endoneurálnej hypoxii/ischémii, ktoré sú spojené so zvýšenou tvorbou voľných kyslíkových radikálov, ktoré poškodzujú periférne nervy. V periférnych nervoch sa tiež pozorovala deplécia antioxidantov (ako je glutatión).

Farmakodynamické účinky

V pokusoch uskutočnených na potkanoch kyselina tioktová interaguje s nasledovnými biochemickými procesmi, ktoré sú spúšťané streptozocínom indukovanou cukrovkou: zlepšuje endoneurálny prietok krvi, zvyšuje fyziologickú hladinu antioxidantu glutatiónu a pôsobí ako antioxidant proti voľným kyslíkovým radikálom v nerve diabetika.

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 parestéziou (ako je pocit pálenia, bolesť, strata citlivosti a mravčenie).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Okrem predchádzajúcich klinických skúseností s liečbou diabetickej polyneuropatie kyselinou tioktovou bola tiež vykonaná v roku 1995 klinická placebom kontrolovaná multicentrická štúdia. Podľa výsledkov tejto štúdie bolo preukázané, že kyselina tioktová má priaznivý vplyv na testované symptómy (ako je pálenie, bolesť, znecitlivenie, brnenie).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Kyselina tioktová sa po perorálnom podaní človeku rýchlo vstrebáva. Vzhľadom na rozsiahly efekt prvého prechodu je absolútna biologická dostupnosť nerozloženej kyseliny tioktovej z filmom obalených tabliet (v porovnaní s i.v. podaním) približne 20%. Relatívna biologická dostupnosť kyseliny tioktovej z tabliet (v porovnaní s podávaným perorálnym roztokom) presahuje 60%.

Distribúcia

V dôsledku rýchlej distribúcie do tkanív je plazmatický polčas kyseliny tioktovej u ľudí približne 25 minút. Maximálne plazmatické hladiny sú približne 4 μg/ml, namerané asi 0,5 h po perorálnom podaní 600 mg kyseliny tioktovej.

Biotransformácia

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

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.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Kyselina tioktová reaguje s komplexmi iónov kovov in vitro (napr. s cyklosporínom), v kombinácii s molekulami glukózy tvorí ťažko rozpustný komplex.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

*Akútna a chronická toxicita*

Profil toxicity je charakterizovaný symptómami, ktoré sa spájajú s vegetatívnym aj centrálnym nervovým systémom (pozri časť 4.9). Po opakovanom podávaní sa zistilo, že cieľovými orgánmi sú 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 štúdii karcinogenity nepozoroval karcinogénny potenciál. Štúdia týkajúca sa karcinogénneho účinku kyseliny tioktovej vo vzťahu ku karcinogénu N-nitrózo-dimetylamínu (NDEA) priniesla negatívne výsledky.

# 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.

1. **FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

Celulóza, mikrokryštalická (E460)

hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná (E463)

Stearát horečnatý (E572)

Oxid kremičitý, koloidný bezvodý

Mastenec (E553b)

Filmová vrstva (Insta coat aqua III IA –III 40382 žltá):

Hypromelóza (E664)

Laktóza, monohydrát

Oxid titaničitý (E171)

Mastenec (E553b)

Makrogol 6000

Chinolínová žltá (E104)

**6.2 Inkompatibility**

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

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tablety sú balené v nepriehľadných PVC/PVDC/hliníkových blistroch, každý obsahuje 10 tabliet v škatuľke a priloženú písomnú informáciu pre pacienta.

Veľkosť balenia: 30, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

1. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

V Borovičkách 278

252 26 Kosoř

Česká republika

1. **Registračné číslo**

87/0002/21-S

1. **Dátum PRVEJ registrácie/predĺženia registrácie**

Dátum prvej registrácie:

1. **Dátum revízie textu**

01/2021