

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Thiogamma oral 600 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 miligramos de ácido tióctico.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 46,55 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido recubierto con película, oblongo, de color amarillo, con ranura en ambas caras, de dimensiones 21,2-22,2 mm de largo, 7,4-8,0 mm de ancho y 5,0-6,1 mm de alto.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático del dolor y otras alteraciones sensoriales en casos de polineuropatía diabética de leve a moderada en adultos.

El ácido tióctico debe usarse como parte de una estrategia de tratamiento multimodal para los pacientes diabéticos con polineuropatía, incluyendo tratamientos para el dolor neuropático cuando esté indicado (p.ej. anticonvulsivos, tricíclicos), y medidas para optimizar el control de la glucemia (farmacológicas, dieta, estilo de vida, etc).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

En caso de alteraciones sensoriales causadas por polineuropatía diabética, la dosis diaria en adultos es de 600 mg de ácido tióctico aproximadamente 30 minutos antes de la primera comida con el estómago vacío. Tomar el comprimido junto con los alimentos puede disminuir la absorción de ácido tióctico (ver sección 4.5).

Por lo tanto, se recomienda tomar la dosis diaria total media hora antes del desayuno, especialmente para pacientes que tienen un tiempo de digestión prolongado.

No se ha establecido la eficacia clínica en pacientes con polineuropatía diabética grave. En pacientes cuyos síntomas se agravan con el tiempo, deberá reevaluarse periódicamente el beneficio del tratamiento continuo.

En caso de alteraciones sensoriales graves, se recomienda la terapia inicial con ácido tióctico parenteral, si se encuentra disponible.

Puesto que la polineuropatía diabética es una enfermedad crónica, puede requerir de un tratamiento prolongado.

El tratamiento de la terapia de polineuropatía diabética se basa en el control óptimo de la diabetes.

Olvido de una dosis

Si el paciente olvida tomar una dosis de Thiogamma Oral, no deberá tomar la dosis olvidada y deberá tomar la siguiente dosis en el horario habitual al día siguiente.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Thiogamma Oral en niños y adolescentes menores de 18 años.

No existen datos disponibles.

Método de administración

Thiogamma Oral se administra por vía oral

Los comprimidos recubiertos con película deben ser tragados enteros con la ayuda de una cantidad abundante de agua, en ayunas. El comprimido no debe masticarse.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Thiogamma Oral no debe tomarse con cisplatino (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda monitorización de la glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento (ver también sección 4.5).

Se han notificado casos de síndrome autoinmune de insulina (IAS) durante el tratamiento con ácido tióctico. Los pacientes con genotipo de antígeno leucocitario humano como los alelos HLA-DRB1 * 04: 06 y HLA-DRB1 * 04: 03, son más susceptibles a desarrollar IAS cuando se tratan con ácido tióctico. El alelo HLA-DRB1* 04:03 (susceptibilidad al odds ratio IAS: 1.6) se encuentra especialmente en caucásicos, con una prevalencia más alta en el sur que en el norte de Europa y el alelo HLA-DRB1* 04:06 (susceptibilidad al odds ratio IAS: 56.6) se encuentra especialmente en pacientes japoneses y coreanos.

Se debe considerar la IAS en el diagnóstico diferencial de hipoglucemia espontánea en pacientes que utilizan ácido tióctico (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática es limitada. Por lo tanto, este medicamento deberá usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Thiogamma Oral en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay estudios en esta población.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto de cisplatino puede reducirse cuando se usa en combinación con Thiogamma Oral (ver sección 4.3).

El ácido tióctico forma quelatos con metales, por lo que no se puede aplicar simultáneamente con compuestos que contienen metales (por ejemplo, medicamentos que contienen hierro o magnesio o productos lácteos debido a su contenido de calcio). Si la dosis diaria total de Thiogamma Oral se toma 30 minutos antes del desayuno, las preparaciones de hierro y magnesio se pueden tomar a la hora de la comida o por la noche.

Dado que el ácido tióctico puede fortalecer el efecto de la insulina y los antidiabéticos orales en la reducción del nivel de glucosa en la sangre, se recomienda monitorizar de manera regular la glucosa en la sangre, especialmente al comienzo de la terapia. En algunos casos, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o la dosis del antidiabético oral para evitar los síntomas de hipoglucemia.

Nota:

El consumo regular de alcohol es un factor de riesgo importante en la aparición clínica y el desarrollo de neuropatía, y por lo tanto puede debilitar la eficacia del tratamiento con Thiogamma Oral. Por este motivo, se debe advertir a los pacientes con polineuropatía diabética que eviten el consumo de alcohol tanto como sea posible. Esto también es aplicable a los intervalos libres de terapia.

Además, debe mencionarse que el alcohol puede antagonizar el mecanismo de acción de Thiogamma Oral.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de ácido tióctico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Este medicamento no debe usarse durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ácido tióctico y los beneficios para la paciente superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el ácido tióctico se excreta en la leche materna.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre

Fertilidad

El ácido tióctico no afecta a la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Thiogamma Oral sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

4.8 Reacciones adversas

Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Muy raras	Frecuencia no conocida
-------------------	------------------	-------------------------------

Clasificación de órganos (MedDRA)	(MedDRA)	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico	(<1/10.000) hipersensibilidad (como erupción, urticaria y prurito)	Reacción anafilactoide, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, síndrome autoinmune de insulina (ver sección 4.4).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de la glucosa en sangre debido a la mejor utilización de la glucosa. En estos casos, se han observado síntomas similares a los de la hipoglucemia, incluyendo mareos, hiperhidrosis, dolor de cabeza y deterioro visual.	
Trastornos del sistema nervioso	disgeusia	
Trastornos gastrointestinales	náuseas vómitos dolor gastrointestinal diarrea	
Trastornos hepatobiliares		lesión hepática

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

En caso de sobredosis, pueden ocurrir náuseas, vómitos y dolor de cabeza.

Se observaron intoxicaciones graves, a veces fatales, después de la ingesta de dosis orales de ácido tióctico entre 10 y 40 g en asociación con alcohol, de manera accidental o con intención suicida. Los signos clínicos iniciales de intoxicación son la agitación psicomotora o el deterioro de la conciencia, acompañado de convulsiones generalizadas adicionales y el desarrollo de acidosis láctica. Además, se han descrito hipoglucemia, shock, rabdomiólisis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), depresión de la médula ósea, trombocitopenia y fallo orgánico sistémico múltiple como resultado de la intoxicación con ácido tióctico en dosis altas.

Tratamiento

Si existe la más mínima sospecha de intoxicación por ácido tióctico (por ejemplo, más de 10 comprimidos que contienen 600 mg para adultos y más de 50 mg/kg de peso corporal para niños), se indica el ingreso hospitalario inmediato y el inicio del tratamiento general de la intoxicación (por ejemplo, vómitos inducidos, lavado gástrico, carbón activado, etc.). El tratamiento de las convulsiones generalizadas, la acidosis láctica y otras consecuencias potencialmente mortales de la intoxicación se basará en los principios de los cuidados intensivos modernos y se llevará a cabo sintomáticamente. Actualmente, aún no se han demostrado los beneficios de las técnicas de hemodiálisis, hemoperfusión o filtración en la eliminación forzada del ácido tióctico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, productos varios para el tracto alimentario y metabolismo, código ATC: A16AX01

Mecanismo de acción

El ácido tióctico es una sustancia similar a la vitamina pero formada endógenamente con una función coenzimática en la descarboxilación oxidativa de los alfa-cetoácidos y un antioxidante. Además, la forma reducida de ácido tióctico, el ácido dihidro-lipoico (DHLA), puede regenerar el ácido ascórbico directamente a partir del ácido deshidroascórbico y regenerar la vitamina E indirectamente.

Efectos farmacodinámicos

La hiperglucemia, que es causada por la diabetes mellitus conduce a la acumulación de glucosa en las proteínas de la matriz de los vasos sanguíneos y, por lo tanto, a la formación de los llamados "productos finales de la glicosilación avanzada". Este proceso resulta en una reducción del flujo sanguíneo endoneural y en la hipoxia / isquemia endoneural asociada con una mayor producción de radicales libres de oxígeno que dañan el nervio periférico. El agotamiento de antioxidantes como el glutatión también se observó en el nervio periférico.

En estudios en ratas, el ácido tióctico interactuó con estos procesos bioquímicos, disminuyendo la formación de productos finales de glicosilación avanzada, mejorando el flujo sanguíneo endoneural, incrementando los niveles fisiológicos antioxidantes del glutatión y actuando como un antioxidante para los radicales libres de oxígeno en el nervio diabético.

Estos efectos observados en experimentos apoyan la teoría de que la funcionalidad de los nervios periféricos se puede mejorar mediante el uso de ácido tióctico. Esto se aplica a los trastornos sensoriales en la polineuropatía diabética, que se manifiestan por disestesias y parestesias como sensación de ardor, dolor, entumecimiento y hormigueo. Además, los pacientes que habían recibido ácido tióctico mostraron una mejora significativa en la sensibilidad a la insulina.

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado varios ensayos prospectivos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y metaanálisis posteriores con hasta 1.160 pacientes sobre la eficacia del ácido tióctico oral e intravenoso en la polineuropatía (DN). Se encontró que el ácido tióctico en ambas formas de administración tiene efectos beneficiosos sobre los síntomas investigados, como sensación de ardor, parestesia, entumecimiento y dolor. Los datos en pacientes con síntomas de moderados a graves son limitados. Sin embargo, los estudios clínicos demuestran claramente un efecto del ácido tióctico sobre los síntomas, pero no sobre la modificación de la enfermedad. Aunque algunos estudios clave excluyeron a los pacientes con síntomas graves, este no fue el caso para todos los estudios y hay algunos datos significativos disponibles en el grupo de pacientes con síntomas graves. Además, no sería clínicamente apropiado exigir a los pacientes que han mostrado una buena respuesta al tratamiento, que cesen el tratamiento una vez que su condición cruza un umbral arbitrario para ser considerados "de moderados a graves".

En más de 10 estudios no controlados, el ácido tióctico parece ser seguro en las dosis generalmente prescritas clínicamente. Con la excepción de las dosis altas (≥ 1.200 mg), el perfil de reacciones adversas es comparable al placebo y no muestra ningún efecto adverso específico que pueda limitar el uso en ciertos pacientes. Hasta ahora, el ácido tióctico ha sido bien tolerado en dosis de hasta 600 mg al día. Las reacciones adversas incluyen reacciones cutáneas y reacciones adversas gastrointestinales como náuseas y vómitos, así como reacciones alérgicas (ver sección 4.8). Al comienzo de la terapia, puede haber un empeoramiento temporal de la neuropatía.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El ácido tióctico se absorbe rápidamente y casi completamente en el tracto gastrointestinal en humanos. Después de la administración oral, se absorbe aproximadamente el 87 % de una dosis de ácido tióctico. Debido al extenso efecto de primer paso, la biodisponibilidad absoluta (en comparación con la administración intravenosa) del ácido tióctico intacto del comprimido recubierto con película es de aprox. 20-30%. El nivel sérico máximo de ácido tióctico es de $4,44 \pm 3,65 \mu\text{g} / \text{ml}$ medido $0,31 \pm 0,1$ horas después de la administración oral de una dosis única de 600 mg. La ingesta de alimentos redujo significativamente la biodisponibilidad del ácido tióctico. La proporcionalidad de la dosis para ambos enantiómeros de ácido tióctico se demostró en dosis p.o. de 50-600 mg.

Distribución

El ácido tióctico está bien distribuido en el tejido. En estudios con lipoato marcado con C^{14} administrado por vía intraperitoneal u oral en ratas, las concentraciones más altas se encontraron en la orina como CO_2^{14} respiratorio y en los tejidos, detectándose las concentraciones más altas en el hígado, el músculo, el intestino y los nervios.

Biotransformación

El ácido tióctico se metaboliza predominantemente por β -oxidación de la cadena lateral del ácido valérico. Los metabolitos más importantes identificados fueron el ácido bisnor-lipoico, el ácido tetranor-lipoico y el ácido β -hidroxibisnor-lipoico. La reducción del ácido lipoico exógeno a dihidrolipoato ocurre en diferentes células y tejidos de mamíferos. La vida media de eliminación sérica después de la administración oral de 600 mg es corta, con un valor de $34,79 \pm 8,74$ min el primer día y $31,90 \pm 7,47$ min el cuarto día.

Eliminación

Los estudios en animales (ratas, perros) mostraron en el radiomarcado que la mayoría (80-90 %) del ácido tióctico administrado se elimina como metabolitos por vía renal, mientras que los estudios farmacocinéticos en humanos mostraron que solo se determinaron cantidades irrelevantes de ácido tióctico y sus 5 metabolitos principales en la orina humana. Por lo tanto, se debe considerar la excreción de bilis, otros productos de degradación electroquímicamente inactivos y el uso completo de ácido tióctico como sustrato primario en el metabolismo endógeno.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda y crónica

El perfil de toxicidad se caracteriza por síntomas que afectan tanto al sistema nervioso vegetativo como al sistema nervioso central.

Después de la administración repetida, otros órganos diana de dosis tóxicas son principalmente el hígado y los riñones.

Potencial mutagénico y tumorígeno

Los estudios sobre el potencial mutagénico no revelaron ninguna evidencia de mutaciones genéticas o cromosómicas. No se pudieron deducir indicios de un potencial tumorígeno del ácido tióctico de un estudio de carcinogenicidad después de la administración oral a ratas. Un estudio sobre un efecto promotor tumoral del ácido tióctico en relación con el carcinógeno N-nitroso-dimetilamina (NDEA) fue negativo.

Toxicidad reproductiva

El ácido tióctico no afectó la fertilidad ni el desarrollo embrionario temprano en ratas hasta la dosis oral máxima probada de 68,1 mg/kg. Después de la inyección intravenosa de ácido tióctico en conejos, no se indujeron malformaciones hasta el rango de dosis tóxicas para la madre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa
Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Talco
Dimeticona
Estearato de magnesio

Material de recubrimiento:

Macrogol 6000
Hipromelosa
Talco

Laurilsulfato de sodio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25° C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC- Aluminio
Tamaños de envase: 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película en envases de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).