

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Thioctic Acid Zentiva 600 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg kyseliny thioktové.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3,125 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Thioctic Acid Zentiva je žlutá oválná bikonvexní potahovaná tableta z obou stran hladká, následujících rozměrů: 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

Přípravek Thioctic Acid Zentiva je indikován k léčbě příznaků diabetické periferní neuropatie.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

#### Dávkování

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

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

#### *Pediatrická populace*

Podávání přípravku Thioctic Acid Zentiva 600 mg potahované tablety se vzhledem k nedostatečným klinickým zkušenostem u dětí a dospívajících nedoporučuje.

#### *Porucha funkce ledvin*

Přípravek Thioctic Acid Zentiva se nemá používat u pacientů s renální insuficiencí. Nejsou k dispozici dostatečné údaje.

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Thioctic Acid Zentiva se nemá používat u pacientů s jaterní insuficiencí. Nejsou k dispozici dostatečné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Thioctic Acid Zentiva 600 mg potahované tablety 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 snídaní, 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.

#### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Thioctic Acid Zentiva je kontraindikován:

- U pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Po podání kyseliny thioktové lze zaznamenat neobvyklý zápach moči, který ale není klinicky významný.

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 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 přípravkem Thioctic Acid Zentiva 600 mg potahované tablety.

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 přípravek Thioctic Acid Zentiva 600 mg potahované tablety 30 minut před snídaní, lze přípravky obsahující železo a hořčík užívat v době oběda nebo večer.

Vzhledem k tomu, že přípravek Thioctic Acid Zentiva 600 mg potahované tablety může zesílit účinek inzulinu a perorálních antidiabetik při snižování hladiny glukózy v krvi, doporučuje se pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi, zejména na počátku léčby přípravkem Thioctic Acid Zentiva 600 mg potahované tablety. V některých případech může být nutné snížit dávku inzulinu nebo perorálních antidiabetik, aby se předešlo hypoglykémii.

### Upozornění

Pravidelná konzumace alkoholu je hlavním rizikovým faktorem klinického výskytu a rozvoje neuropatie, a proto může oslabit účinnost léčby přípravkem Thioctic Acid Zentiva 600 mg potahované tablety. 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

Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé nebo nepřímé nežádoucí účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Thioctic Acid Zentiva lze podávat během těhotenství pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik. Přípravek Thioctic Acid Zentiva lze podávat těhotným ženám pouze ve výjimečných případech a pouze pod lékařským dohledem.

### Kojení

Není známo, zda se kyselina thioktová nebo její metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. S ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo upustit od léčby přípravkem Thioctic Acid Zentiva.

### Fertilita

Během studií reprodukční toxicity na zvířatech nebyl pozorován žádný nepříznivý účinek na fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Thioctic Acid Zentiva nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

V případě nežádoucích účinků, jako jsou závratě nebo jiné poruchy centrálního nervového systému, se doporučuje vyhnout se činnostem, které vyžadují zvýšenou pozornost, jako je řízení a obsluha strojů nebo nebezpečných nástrojů.

## **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: 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: vertigo

Velmi vzácné: změna a/nebo porucha chuti, bolest hlavy\* a hyperhidróza\*

### Poruchy oka

Velmi vzácné: rozmazané vidění\*

### Poruchy imunitního systému

Není známo: inzulinový autoimunitní syndrom (viz bod 4.4)

### 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: [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.

### 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 sebevražděného 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 přípravkem Thioctic Acid Zentiva (např. > 10 × 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  $\alpha$ -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: snižuje tvorbu konečných produktů glykace, 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 kyseliny thioktové po perorálním podání (intubace) ve srovnání s i.v. podáním přibližně 20%.

Relativní biologická dostupnost tablet s kyselinou thioktovou po perorálním podání (intubace) v porovnání s podávaným perorálním roztokem přesahuje 60 %. Maximální plazmatická hladina je přibližně 4 µg/ml naměřená půl hodiny po perorálním podání 600 mg kyseliny thioktové.

#### Distribuce

Kyselina thioktová se rychle distribuuje do tkání.

#### Biotransformace

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

#### Eliminace

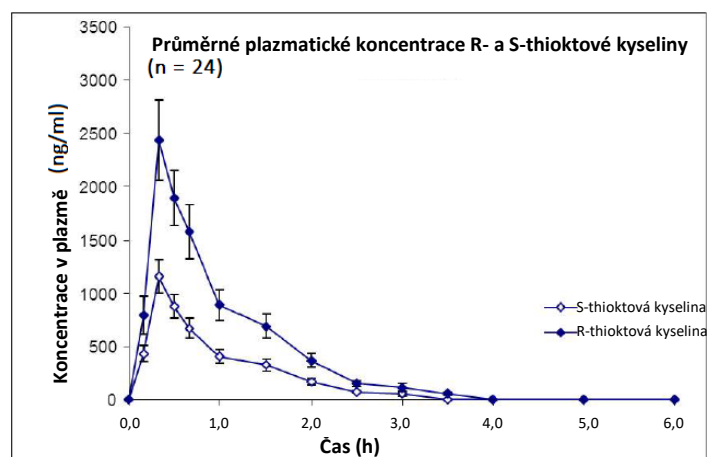
Při použití radioaktivního značení bylo při pokusech na zvířatech (potkani, psi) prokázáno, že 80–90 % kyseliny thioktové je vylučováno ledvinami, převážně ve formě metabolitů. Také u člověka bylo močí vylučováno pouze malé množství nezměněné kyseliny thioktové. Biologický poločas kyseliny thioktové je 25 minut.

Srovnávací studie biologické dostupnosti (otevřená, zkřížená) provedená u 24 subjektů (ve věku 22–40 let) v roce 1997 ukázala následující hodnoty dvou enantiomerů po jednorázovém podání jedné potahované tablety obsahující 600 mg kyseliny thioktové a perorálního roztoku kyseliny thioktové (odpovídající dávce 600 mg kyseliny thioktové):

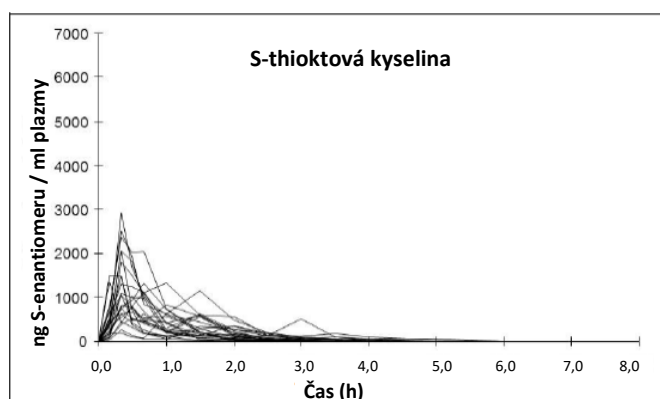
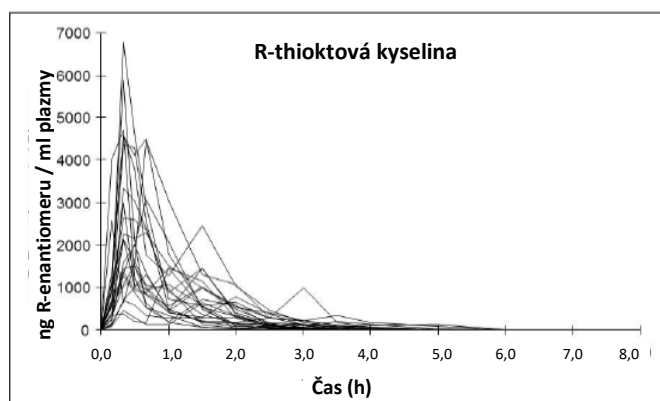
Tabulka – farmakokinetické parametry získané pro dva enantiomery kyseliny thioktové ve srovnávací studii biologické dostupnosti. Výsledky jsou uvedeny jako průměr hodnot (CV%) pro  $C_{\max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  a jako průměr hodnot (rozmezí hodnot) pro  $t_{\max}$ .

|                            | Experimentální data  |                      | Referenční data      |                      |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                            | R-thioktová kyselina | S-thioktová kyselina | R-thioktová kyselina | S-thioktová kyselina |
| $C_{\max}$ [ng/ml]         | 2796,96              | 1282,57              | 8946,44              | 4201,41              |
| CV (%)                     | 60,59                | 54,04                | 44,90                | 44,50                |
| $t_{\max}$ [h]             | 0,507                | 0,458                | 0,292                | 0,271                |
| (Min – Max)                | (0,333 – 1,50)       | (0,167 – 1,50)       | (0,167 – 0,50)       | (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                |
|                            |                      |                      |                      |                      |

Křivky plazmatických hodnot obou enantiomerů znázorňující farmakokinetický profil po podání jedné potahované tablety obsahující 600 mg kyseliny thioktové jsou znázorněny na následujících obrázcích:



Obrázek 1: Průměr plazmatických hodnot (aritmetický průměr  $\pm$  SE) R- a S-thioktové kyseliny u 24 zdravých dobrovolníků (12 mužů a 12 žen) po perorálním podání jedné potahované tablety obsahující 600 mg kyseliny thioktové ve formě racemické směsi.



Obrázek 2: Farmakokinetický profil plazmatických hodnot u 24 subjektů (12 mužů a 12 žen) po perorálním podání jedné potahované tablety obsahující 600 mg kyseliny thioktové ve formě racemické směsi.

### Interakce

Kyselina thioktová reaguje s komplexy kovových iontů *in vitro* (např. s cisplatinou).

V kombinaci s molekulami cukru 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 u potkanů 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  
Částečně substituovaná hyprolóza  
Magnesium-stearát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Mastek

Potahová vrstva (potah Instacoat aqua III IA –III40382 žlutý):

Hypromelóza  
Makrogol 6000  
Monohydrát laktózy  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek  
Hlinitý lak chinolinové žluti (E 104)

### **6.2 Inkompatibility**

Kyselina thioktová reaguje s komplexy kovových iontů *in vitro* (např. s cisplatinou). V kombinaci s molekulami cukru tvoří špatně rozpustný komplex.

### **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 třech nebo šesti neprůhledných PVC/PVDC/Al blistrech, každý obsahuje 10 tablet, v krabičce vhodných rozměrů a s příloženou příbalovou informací pro pacienta.

Velikost balení: 30, 60 a 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

87/323/21-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

6. 6. 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 6. 2023