

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Thioctic Acid Zentiva  
600 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

600 mg kyseliny alfa-lipoovej (kyselina tioktová) v každej filmom obalenej tablete.

#### Pomocné látky so známým účinkom:

3,125 mg laktózy v každej filmom obalenej tablete.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Thioctic Acid Zentiva je žltá oválna bikonvexná filmom obalená tableta, hladká z oboch strán s nasledujúcou veľkosťou: hrúbka: 6,4 mm ± 0,2 mm, dĺžka: 21,0 mm ± 0,4 mm, šírka: 9,7 mm ± 0,4 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Thioctic Acid Zentiva je indikovaná na liečbu symptómov periférnej diabetickej polyneuropatie.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba periférnej diabetickej polyneuropatie sa má začať a viesť lekármi so skúsenosťami v diagnostike a liečbe polyneuropatie podľa súčasných štandardov.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1 filmom obalená tableta (600 mg kyseliny alfa-lipoovej) denne.

V prípade periférnej diabetickej polyneuropatie so závažnými symptómami sa odporúča úvodná parenterálna liečba.

#### *Pediatrická populácia*

Thioctic Acid Zentiva 600 mg filmom obalená tableta sa neodporúča v prípade detí a dospelých kvôli nedostatočným klinickým skúsenostiam.

#### *Renálna insuficiencia*

Thioctic Acid Zentiva sa nemá používať u pacientov s renálnou insuficienciou. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje.

#### *Hepatálna insuficiencia*

Thioctic Acid Zentiva sa nemá používať u pacientov s hepatálnou insuficienciou. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje.

### Spôsob podávania

Thioctic Acid Zentiva 600 mg filmom obalené tablety sa majú užívať vcelku s trochou tekutiny a nalačno. Užívanie spolu s jedlom môže znížiť vstrebávanie kyseliny alfa-lipoovej. Preto sa odporúča užívať celú dennú dávku pol hodiny pred raňajkami, najmä u pacientov s predĺženým časom vyprázdňovania žalúdka.

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

Liečba diabetickej polyneuropatie je založená na optimálnej glykemickej kontrole.

### **4.3 Kontraindikácie**

Thioctic Acid Zentiva je kontraindikovaná u:

- U pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Nezvyčajný zápach moču možno zaznamenať po užití lieku Thioctic Acid Zentiva, ale nie je to klinicky významné.

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. Preto pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Účinok cisplatiny sa môže znížiť, ak sa používa v kombinácii s Thioctic Acid Zentiva 600 mg filmom obalenými tabletami.

Kyselina alfa-lipoová tvorí s kovmi cheláty, a preto ju nemožno podávať súbežne so zlúčeninami, ktoré obsahujú kovy (napr. prípravky železa, prípravky horčička a mliečne výrobky, pretože tie obsahujú vápnik). Ak pacient užije Thioctic Acid Zentiva 600 mg filmom obalenú tabletu 30 minút pred raňajkami, prípravky obsahujúce horčik a železo sa môžu užiť na obed alebo večer.

Vzhľadom na to, že Thioctic Acid Zentiva 600 mg filmom obalené tablety môžu zvýšiť hypoglykemický účinok inzulínu a perorálnych antidiabetík, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny glukózy v krvi, najmä na začiatku liečby Thioctic Acid Zentiva 600 mg filmom obalenými tabletami. V ojedinelých prípadoch môže byť nevyhnutné zníženie dávky inzulínu a/alebo perorálneho antidiabetika, aby sa zamedzilo hypoglykémii.

### Upozornenie

Pravidelná konzumácia alkoholu je hlavným rizikovým faktorom vzniku a progresie klinického obrazu neuropatie a preto môže oslabiť účinnosť liečby Thioctic Acid Zentiva 600 mg filmom obalenými tabletami. Pacienti s diabeticou polyneuropatiou sa majú vyhnúť konzumácii alkoholu pokiaľ je to možné. To platí aj pre obdobie bez liekov.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Liek Thioctic Acid Zentiva sa má užívať počas tehotenstva len po starostlivom zvážení rizika a prínosu. Tehotná môže byť liečená liekom Thioctic Acid Zentiva len vo výnimočných prípadoch a len pod lekárskeym dohľadom.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina tioktová / jej metabolity vylučujú do materského mlieka. Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo ukončiť liečbu liekom Thioctic Acid Zentiva sa musí prijať po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

##### Fertilita

Štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne známky, ktoré by mohli ovplyvniť fertilitu.

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

Thioctic Acid Zentiva nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V prípade vedľajších účinkov ako je závrat alebo iná porucha centrálného nervového systému sa odporúča vyhnúť sa činnostiam, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť ako je vedenie vozidiel a obsluha strojov alebo nebezpečných nástrojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Frekvencia klasifikovaných nežiaducich reakcií je nižšie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

Neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté

Nauzea

Veľmi zriedkavé

Gastrointestinálne príznaky, napr. vracanie, gastrointestinálna bolesť a hnačka.

##### Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi zriedkavé:

Vyskytli sa alergické kožné reakcie vrátane kožných vyrážok, urtikária a svrbenie.

##### Poruchy nervového systému:

Časté:

Vertigo

Veľmi zriedkavé:

Poruchy chuti, bolesť hlavy\*, hyperhidróza\*

### Poruchy oka

*Veľmi zriedkavé:*  
Rozmazané videnie\*

### Poruchy imunitného systému:

*Neznáma frekvencia:*  
Inzulínový autoimunitný syndróm (pozri časť 4.4)

### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

*Veľmi zriedkavé:*  
Hladina glukózy v krvi sa môže znížiť v dôsledku zlepšenia 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.

## **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 alfa-lipoovej spolu s konzumáciou alkoholu sa pozorovala závažná, niekedy smrteľná intoxikácia. Počiatočnými klinickými príznakmi intoxikácie sú psychomotorický nepokoj alebo zastreté vedomie, sprevádzané ďalšími generalizovanými kŕčmi a laktátovou acidózou.

V dôsledku intoxikácie vysokými dávkami kyseliny alfa-lipoovej sa ďalej pozorovala hypoglykémia, šok, rabdomyóm, hemolýza, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, útlm kostnej drene a multiorgánové zlyhanie.

### Liečba predávkovania

Ak existuje i najmenšie podozrenie na intoxikáciu liekom Thioctic Acid Zentiva (napr. >10 x 600 mg tabliet u dospelých a >50 mg/kg u detí) je potrebná okamžitá hospitalizácia a začatie všeobecných liečebných opatrení v prípade otravy (t.j. vyvolanie vracania, výplach žalúdka, podanie aktívneho uhlia). Generalizované kŕče, laktátová acidóza a iné život ohrozujúce symptómy intoxikácie si vyžadujú intenzívnu starostlivosť a symptomatickú liečbu. V súčasnosti ešte nie je potvrdený urýchlený účinok hemodialýzy, hemoperfúzie alebo filtračných techník na sekréciu kyseliny alfa-lipoovej.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX01

### Mechanizmus účinku

Kyselina alfa-lipoová je vitamínu podobná, endogénneho pôvodu a má funkciu koenzýmu pri oxidačnej dekarboxylácii alfa-ketokyselín.

Hyperglykémia spôsobená 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 prietoku krvi

a tým k endoneurálnej hypoxii/ischémi, čo vedie k zvýšenej tvorbe voľných kyslíkových radikálov, ktoré poškadzujú periférne nervy. V periférnych nervoch sa tiež pozorovala deplécia antioxidantov ako je glutatión.

#### Farmakodynamické účinky

V štúdiách na potkanoch kyselina alfa-lipoová interaguje s nasledovnými biochemickými procesmi pri diabete vyvolanom streptozotocínom: znižuje tvorbu koncových produktov pokročilej glykozylácie, zlepšuje endoneurálny prietok krvi, zvyšuje fyziologickú hladinu antioxidantu glutatiónu a pôsobí ako antioxidant proti voľným kyslíkovým radikálom v diabetických nervoch.

Tieto účinky sa pozorovali za experimentálnych podmienok, poukazujú na to, že pôsobením kyseliny alfa-lipoovej sa môže zlepšiť funkcia periférnych nervov. To sa týka senzorických porúch pri diabetickej polyneuropatii, ktoré sa môžu prejaviť parestéziou (ako je pálenie, bolesť, znecitlivenie, mravčenie).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

U ľudí sa kyselina tioktová rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní. Vzhľadom na rozsiahly efekt prvého prechodu je absolútna biologická dostupnosť kyseliny tioktovej po perorálnom podaní (intubácii) približne 20% v porovnaní s intravenóznym podaním.

Relatívna biologická dostupnosť kyseliny tioktovej po perorálnom podaní (intubácii) je viac ako 60 %, v porovnaní s perorálnym roztokom. Maximálna plazmatická hladina je približne 4 µg/ml, meraná pol hodiny po perorálnom podaní 600 mg kyseliny tioktovej.

#### Distribúcia

Kyselina tioktová predstavuje rýchlu distribúciu v tkanivách.

#### Biotransformácia

Biotransformácia kyseliny tioktovej prebieha prevažne skracovaním vedľajších reťazcov oxidáciou ( $\beta$ -oxidácia) a/alebo S-metyláciou príslušných tiolov.

#### Eliminácia

Štúdie s rádioaktívne značenou zlúčeninou podávanou zvieratám (potkany, psy) preukázali elimináciu obličkami 80 – 90 % vo forme metabolitov. Aj u ľudí sa v moči dokázali len malé množstvá nezmeneného liečiva. Kyselina tioktová má polčas eliminácie 25 minút.

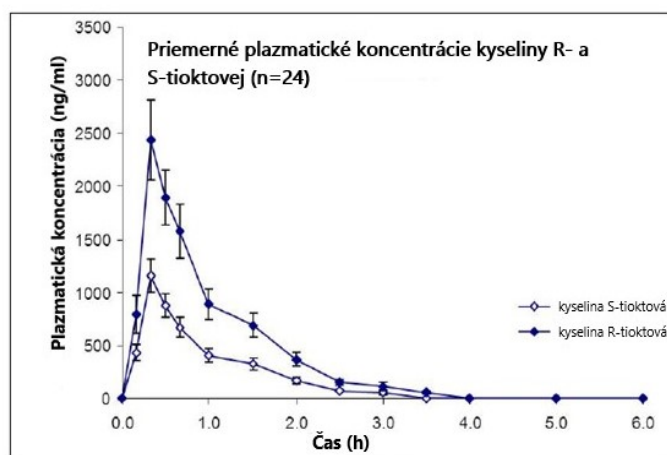
Porovnávacia štúdia biologickej dostupnosti (otvorená, skrížená) s 24 zdravými jedincami (vo veku 22 - 40 rokov) vykonaná v roku 1997 ukázala nasledujúce hodnoty pre 2 enantioméry po jednorazovom podaní jednej filmom obalenej tablety 600 mg kyseliny tioktovej a perorálneho roztoku kyseliny tioktovej (zodpovedá 600 mg kyseliny tioktovej):

Tabuľka – Farmakokinetické parametre získané pre dva enantioméry kyseliny tioktovej v porovnávacej štúdiu biologickej dostupnosti.

Výsledky sú prezentované ako priemer (CV%) pre  $C_{max}$  a  $AUC_{0-inf}$  a ako priemer (rozsah) pre  $t_{max}$ .

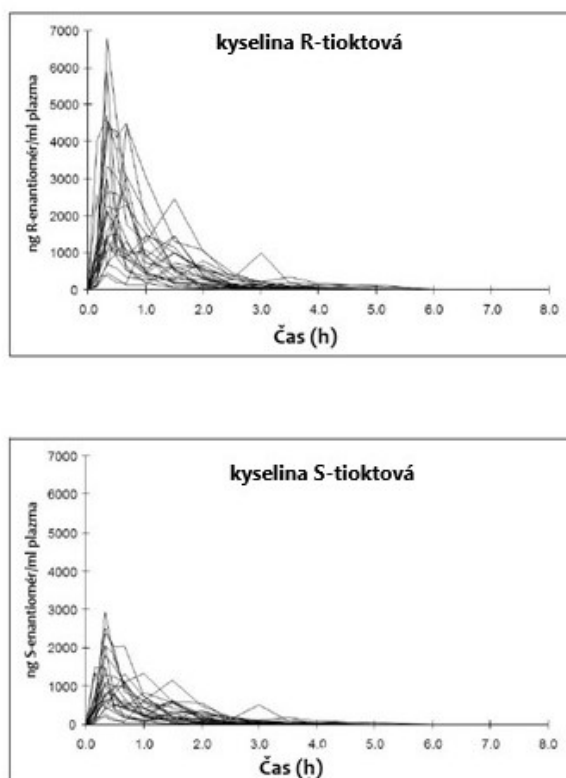
	Testovaný		Referenčný	
	kyselina R-tioktová	kyselina S-tioktová	kyselina R-tioktová	kyselina S-tioktová
$C_{max}$ [ng/ml]	2796,96	1282,57	8946,44	4201,41
CV (%)	60,59	54,04	44,90	44,50
$t_{max}$ [h] (Min – Max)	0,507 (0,333 – 1,50)	0,458 (0,167 – 1,50)	0,292 (0,167 – 0,50)	0,271 (0,167 – 0,333)
$AUC_{0-\infty}$ [ng h/ml]	2335,14	1086,23	3912,90	1748,52
CV (%)	43,91	43,55	36,97	39,14

Krivky plazmatických farmakokinetických profilov enantiomérov po podaní jednej filmom obalenej tablety kyseliny tioktovej 600 mg sú znázornené na obrázkoch nižšie:



Obrázok 1: Priemerné plazmatické hladiny (aritmetický priemer  $\pm$  SEM) kyseliny R- a S-tioktovej u 24 zdravých dobrovoľníkov (12 mužov and 12 žien) po jednorazovej perorálnej dávke 600 mg racemickej kyseliny tioktovej vo forme filmom obalenej

tablety



Obrázok 2: Plazmatické farmakokinetické profily 24 jedincov (12 mužov a 12 žien) po jednorazovej perorálnej dávke 600 mg racemickej kyseliny tioktovej vo forme filmom obalenej tablety

### Interakcie

Kyselina tioktová reaguje *in vitro* s komplexmi kovových iónov (napr. cisplatina). Kyselina tioktová tvorí s molekulami cukru málo rozpustné komplexné zlúčeniny.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### *Akútna a chronická toxicita*

Charakteristiky toxicity naznačujú, že je ovplyvnený vegetatívny aj centrálny nervový systém (pozri časť 4.9). Po opakovanom podávaní sa zistilo, že cieľovými orgánmi sú pečeň a obličky.

#### *Mutagenita a karcinogenita*

Testy na mutagenitu nepreukázali žiadne genetické alebo chromozomálne mutácie.

Štúdia karcinogenity na potkanoch nepreukázala karcinogénny účinok po perorálnom podaní kyseliny alfa-lipoovej. Experimenty na skúmanie karcinogénneho účinku kyseliny alfa-lipoovej vo vzťahu ku karcinogénu *N*-nitrozo-dimetylaminu (NDEA) boli tiež uzavreté s negatívnymi výsledkami.

#### *Reprodukčná toxicita*

Kyselina alfa-lipoová nemala žiaden vplyv na fertilitu ani skoré štádium embryogenézy u potkanov po aplikovaní maximálnej perorálnej dávky 68,1 mg/kg.

Po intravenózných injekciách kyseliny alfa-lipoovej u králikov neboli pozorované žiadne malformácie ani pri dávkach toxických pre matku.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

celulóza, mikrokryštalická  
čiasťočne substituovaná hydroxypropylcelulóza  
stearát horečnatý  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
mastenec

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

hypromelóza  
makrogol 6000  
laktóza, monohydrát  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
chinolínová žltá, hlinitý lak (E104)

### 6.2 Inkompatibility

Kyselina tioktová reaguje *in vitro* s komplexmi kovových iónov (napr. cisplatina). Kyselina tioktová tvorí s molekulami cukru málo rozpustné komplexné zlúčeniny.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené ako tri alebo šesť nepriehľadných PVC/PVDC/hliníkových blistrov, každý obsahuje 10 tabliet v škatuľke s vhodnými rozmermi a priloženou písomnou informáciou pre používateľa.

Veľkosť balenia: 30, 60, 90

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0184/23-S



**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2023