

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### ALTIOKS

600 mg film tableta  
*alfa lipoična kiselina*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:

Alfa lipoične kiseline 600,0 mg

Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Film tablete svijetlo žute boje, duguljaste, bikonveksne sa utisnutom diobenom crtom na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje simptoma periferne (senzomotorne) dijabetičke polineuropatije.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Ukupna dnevna doza je jedna Altioks 600 mg film tableta, koja se primjenjuje kao pojedinačna doza otprilike 30 minuta prije prvog obroka.

Kod jače izraženih simptoma periferne (senzomotorne) dijabetičke polineuropatije liječenje se može započeti primjenom infuzije alfa lipoične kiseline.

Film tabletu treba progutati cijelu sa dovoljno tečnosti, natašte. Istovremeno uzimanje hrane može ometati apsorpciju lijeka. Zbog toga je posebno važno, posebno kod pacijenata sa produženim vremenom pražnjenja želuca, uzeti tabletu pola sata prije doručka.

Dijabetička polieuropatija je hronična bolest te najčešće zahtijeva dugotrajno liječenje.

Osnova liječenja dijabetičke polineuropatije je optimalna kontrola dijabetesa.

#### 4.3. Kontraindikacije

Altioks 600 mg je kontraindiciran:

- U pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na alfa lipoičnu kiselinu ili bilo koji drugi sastojak lijeka (sastav lijeka naveden je u dijelu 6.1).
- U djece i adolescenata, usljed nedostatka kliničkog iskustva u toj dobnoj skupini.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Nakon primjene ovog lijeka može se pojaviti neuobičajen miris urina koji nema nikakvog kliničkog značaja.

Slučajevi autoimunog inzulinskog sindroma (engl. Insulin Autoimmune Syndrome, IAS) prijavljeni su tokom liječenja alfa lipoičnom kiselinom. Pacijenti sa genotipom humanog leukocitnog antigena kao što je HLA-DRB1\*04:06 i HLA-DRB1\*04:03 alela, podložniji su nastanku IAS-a kada se liječe alfa lipoičnom kiselinom. HLA-DRB1\*04:03 alel (omjer izgleda podložnosti prema IAS: 1,6) posebno je prisutan u bijelaca, sa većom prevalencom na jugu u odnosu na sjever Evrope i HLA-DRB1\*04:06 alel (omjer izgleda podložnosti prema IAS: 56,6) posebno je prisutan u japanskih i korejskih pacijenata.

IAS je potrebno uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi spontane hipoglikemije u pacijenata koji primjenjuju alfa lipoičnu kiselinu (vidjeti dio 4.8.).

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukozagalaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Kod istovremene primjene sa Altioks film tabletama izostaje odgovor na cisplatin.

Alfa lipoična kiselina se veže sa metalima i zbog toga se ne smije primjenjivati istovremeno sa preparatima koji sadrže metale (npr. preparati željeza, preparati magnezija ili mliječnim proizvodima zbog sadržaja kalcija). Ako se ukupna dnevna doza lijeka Altioks uzme 30 minuta prije doručka, preparati željeza i/ili magnezija se mogu uzeti tek u vrijeme ručka ili navečer.

Uticaj inzulina i/ili oralnih antidijabetika na snižavanje vrijednosti glukoze u krvi može biti pojačan, kod istovremene primjene sa alfa lipoičnom kiselinom. Zbog toga je potrebna pažljiva kontrola vrijednosti glukoze u krvi, posebno na početku liječenja alfa lipoičnom kiselinom.

U pojedinim slučajevima, može biti potrebno smanjiti dozu inzulina ili dozu oralnog antidijabetika kako bi se izbjegla pojava simptoma hipoglikemije.

#### Napomena:

Redovno konzumiranje alkohola predstavlja značajan faktor rizika za razvoj i napredovanje kliničke slike neuropatije i time može također umanjiti uspješnost liječenja ovim lijekom.

Zbog toga se pacijentima sa dijabetičkom polineuropatijom preporučuje da izbjegavaju konzumaciju alkohola čak i tokom perioda u kojem se ne uzima terapija.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

Prije primjene bilo kojeg lijeka u toku trudnoće i dojenja, potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika.

Trudnice i dojilje mogu se liječiti alfa lipoičnom kiselinom tek nakon što ljekar postavi dijagnozu, čak i ako ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala nikakva štetna djelovanja na plodnost i rani embrionalni razvoj, odnosno nisu uočena nikakva štetna djelovanja na plod.

Nema podataka o izlučivanju alfa lipoične kiseline u majčino mlijeko.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije primjenjivo.

#### 4.8. Neželjena djelovanja

Učestalost neželjenih djelovanja se definiše kao:

Veoma česta ( $\geq 10\%$ )  
Česta ( $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ )  
Povremena ( $\geq 1\%$  i  $< 1\%$ )  
Rijetka ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ )  
Veoma rijetka ( $< 0,01\%$ )

#### Poremećaji imunološkog sistema

Učestalost nepoznata: autoimuni inzulinski sindrom (vidjeti dio 4.4.).

#### Gastrointestinalni poremećaji

Česti: mučnina

Veoma rijetki: povraćanje, bol u stomaku, dijareja.

#### Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma rijetki: smanjenje vrijednosti glukoze u krvi.

#### Poremećaji nervnog sistema

Česti: omaglica

Veoma rijetki: izmjenjen osjet okusa.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma rijetki: osip, urtikarija, svrbež.

#### Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Veoma rijetki: omaglica, znojenje, glavobolja, zamućen vid.

### **Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

### **4.9. Predoziranje**

U slučaju predoziranja mogu se pojaviti mučnina, povraćanje i glavobolja.

Nakon slučajne ili namjerne oralne ingestije 10 - 40 g alfa lipoične kiseline u kombinaciji sa alkoholom zabilježeni su slučajevi teške intoksikacije ponekad i sa letalnim ishodom.

Klinička slika teške intoksikacije može se manifestovati psihomotornim nemirom ili poremećajem svijesti sa naknadnim razvojem generaliziranih konvulzija i laktoacidoze. Hipoglikemija, šok, rabdmioliza, hemoliza, diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK), depresija koštane srži i višestruka organska disfunkcija zabilježeni su kao posljedica intoksikacije visokim dozama alfa lipoične kiseline.

#### Postupak u slučaju intoksikacije:

U slučaju sumnje na intoksikaciju sa Altioks 600 mg film tabletama (npr. više od 10 tableta jačine 600 mg kod odraslih i više od 50 mg/kg TT kod djece) potrebna je hitna hospitalizacija i poduzimanje standardnih postupaka u tretmanu intoksikacije (npr. izazivanje povraćanja, gastrična lavaža, aktivni

ugljen, itd.). Liječenje generaliziranih konvulzija, laktoacidoze i drugih životno ugrožavajućih posljedica intoksikacije je simptomatsko i provodi se u skladu sa načelima savremenog intenzivnog liječenja.

Korist od primjene hemodijalize, hemoperfuzije ili tehnika filtracije radi ubrzane eliminacije alfa lipoične kiseline do sada nije potvrđena.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali lijekovi za probavni sistem i metabolizam, alfa lipoična kiselina

**ATC kod:** A 16 AX 01

Alfa lipoična kiselina je supstanca slična vitaminima, ali koja se stvara endogeno, s funkcijom koenzima u oksidativnoj dekarboksilaciji  $\alpha$ -keto kiseline.

Zbog hiperglikemije uzrokovane dijabetes mellitusom dolazi do vezanja glukoze na strukturnim proteinima krvnih žila i time do stvaranja takozvanih "završnih proizvoda glikozilacije".

Ovaj proces uzrokuje smanjenje endoneuralnog protoka krvi te endoneuralnu hipoksiju/ishemiju, koja je povezana s povećanim stvaranjem slobodnih radikala kisika koji oštećuju periferne živce. Također je uočeno smanjenje antioksidanata kao što je glutation u perifernim živcima.

U istraživanjima na štakorima dijabetes je izazvan pomoću streptozotocina što je prouzrokovalo gore opisane biohemijske procese. Na konačni rezultat u navedenim procesima alfa lipoična kiselina je uticala smanjenjem stvaranja krajnjih produkata glikozilacije, poboljšanjem endoneuralnog krvnog protoka, povišenjem fiziološkog nivoa antioksidansa glutaciona kao i antioksidansa za slobodne radikale kisika u nervu oštećenom dijabetesom.

Ovi učinci zapaženi u istraživanjima podržavaju teoriju da se funkcionalnost perifernih nerava može poboljšati primjenom alfa lipoične kiseline. To se odnosi na poremećaje osjeta kod dijabetičke polineuropatije koji uključuju dizesteziju, paresteziju u vidu osjećaja žarenja, bol, utrnulost i mravinjanje.

Uz klinička zapažanja vezana za simptomatsko liječenje dijabetičke polineuropatije sa alfa lipoičnom kiselinom, povoljan uticaj alfa lipoične kiseline na ispitivane simptome žarenja, parestezije, utrnulosti i boli, pokazan je i u multicentričnom, placebo-kontrolisanom ispitivanju provedenom 1995. godine.

### 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Alfa lipoična kiselina se brzo apsorbira nakon oralne primjene u ljudi. Kao rezultat učinka prvog prolaza kroz jetru, apsolutna bioraspodivnost (upoređena sa intravenskom primjenom) oralno primjenjene alfa lipoične kiseline iznosi oko 20 %. Zbog brze distribucije u tkivima, poluživot alfa lipoične kiseline u plazmi u ljudi je oko 25 minuta.

Relativna bioraspodivnost alfa lipoične kiseline nakon oralne primjene čvrstog farmaceutskog oblika iznosi više od 60 % u odnosu na oralne otopine. Maksimalne koncentracije u plazmi od oko 4  $\mu\text{g/ml}$  izmjerene su otprilike oko 30 minuta nakon oralne primjene 600 mg alfa lipoične kiseline.

U istraživanjima na životinjama (štakor, pas) pomoću označavanja radioizotopima, bilo je moguće pokazati da se alfa lipoična kiselina izlučuje najvećim djelom bubrezima (80 - 90 % ukupne doze) i to uglavnom u obliku metabolita. I kod ljudi su također tek male količine nepromijenjene supstance izlučene u urin. Biotransformacija se najvećim djelom odvija oksidacijskom redukcijom bočnog lanca ( $\beta$ -oksidacija) i/ili S-metilacijom odgovarajućih tiola.

In vitro, alfa lipoična kiselina reaguje s kompleksima metalnih iona (npr. sa cisplatinom). Alfa lipoična kiselina ulazi u slabo topive kompleksne spojeve sa molekulama šećera.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Akutna i hronična toksičnost

Profil toksičnosti karakteriziran je simptomima vegetativnog i centralnog nervnog sistema. Nakon ponovljene primjene toksičnih doza ostalni ciljni organi toksičnog djelovanja bili su uglavnom jetra i bubrezi.

#### Mutageni i karcinogeni potencijal

Ispitivanja mutagenog potencijala nisu pokazala nikakve genetske odnosno hromosomske mutacije.

U ispitivanju karcinogenosti, nakon oralne primjene u štakora nije bilo znakova karcinogenog potencijala alfa lipoične kiseline. Ispitivanje uticaja alfa lipoične kiseline na poticanje nastanka tumora uz primjenu karcinogena N-nitrozo-dietil-amina (NDEA) dalo je negativan rezultat.

#### Reproduktivna toksičnost

Kod štakora pri ispitivanim oralnim dozama do najviše doze od 68.1 mg/kg, alfa lipoična kiselina nema uticaja na plodnost i rani embrionalni razvoj. Kod kunića nakon intravenske primjene doza toksičnih za ženku, nisu opažena teratogena svojstva.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Laktoza monohidrat
- Mikrokristalna celuloza pH 101
- Hipromeloza
- Kroskarmeloza natrij
- Talk
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat

Sastav film obloge: hipromeloza, talk, makrogol 6000, natrij laurilsulfat.

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Smeđa staklena bočica a 40 ml sa navojnim zatvaračem PP28 sa silikagelom.

Sadržaj pakovanja: 30 film tableta.

### 6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

### 6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

Bosnalijek d.d.  
Jukićeva 53, Sarajevo, BiH

**Proizvođač gotovog lijeka**  
Bosnalijek d.d.  
Jukićeva 53, Sarajevo, BiH

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**  
Bosnalijek d.d.  
Jukićeva 53, Sarajevo, BiH

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

ALTIOKS 30 × 600 mg film tableta: 04-07.3-2-6295/20 od 03.09.2021.