

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**ALFAZAN**

600mg

film tableta

*tioktinska kiselina (alfa lipoinjska kiselina)*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka film tableta sadrži 600 mg tioktinske kiseline.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste bikonveksne film tablete, zelene boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje simptoma periferne (senzomotorne) dijabetične polineuropatije.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Dnevna doza je jedna ALFAZAN film tableta (600mg tioktinske kiseline), koja se uzima kao pojedinačna doza otprilike 30 minuta prije prvog obroka.

ALFAZAN film tablete se uzimaju cijele s dovoljnom količinom tekućine, natašte. Istovremeno uzimanje hrane može poremetiti apsorpciju tioktinske kiseline. Stoga je iznimno važno, osobito kod pacijenata sa produženim vremenom pražnjenja želuca, popiti tabletu pola sata prije doručka.

Dijabetična polineuropatija je hronična bolest te može biti neophodno dugotrajno liječenje.

Osnovu liječenja dijabetične polineuropatije čini optimalna kontrola dijabetesa.

#### *Djeca i adolescenti*

Ovaj lijek je kontraindiciran kod djece i adolescenata. vidjeti dio 4.3).

#### 4.3 Kontraindikacije

ALFAZAN je kontraindiciran kod pacijenata sa poznatom preosjetljivosti na tioktinsku kiselinu ili bilo koju pomoćnu supstancu ovog lijeka (vidjeti dio 6.1)

#### Oprez

Djeca i adolescenti se ne smiju liječiti sa lijekom ALFAZAN zbog nedostatnog kliničkog iskustva u primjeni u toj dobnoj skupini.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza

Nakon primjene lijeka ALFAZAN, može se primijetiti neuobičajen miris urina koji nema nikakvoga kliničkog značaja.

Tokom liječenja tioktinskom kiselinom zabilježeni su slučajevi autoimunog inzulinskog sindroma (engl. IAS). Pacijenti sa genotipom humanog leukocitnog antigena kao što je HLA-DRB1\*04:06 i HLA-DRB1\*04:03 alela, skloniji su razvoju IAS-a kada se tretiraju tioktinskom kiselinom. HLA-DRB1\*04:03 alel (omjer izgleda podložnosti prema IAS: 1,6) se najčešće nalazi kod bijele rase, uz veću prevalencu u južnoj nego u sjevernoj Evropi, a HLA-DRB1\*04:06 alel (omjer izgleda podložnosti prema IAS: 56,6) se najčešće nalazi kod pacijenata japanskog i korejskog porijekla.

Prilikom uspostavljanja diferencijalne dijagnoze spontane hipoglikemije kod pacijenata koji upotrebljavaju tioktinsku kiselinu, u obzir se treba uzeti IAS (vidjeti dio 4.8)

#### 4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Može se uočiti izostanak odgovora na cisplatin kod istovremene primjene sa lijekom ALFAZAN.

Tioktinska kiselina se veže sa metalima te se zbog toga ne smije primjenjivati u kombinaciji sa pripravcima koji sadržavaju metale (npr. preparati željeza, preparati magnezija te mliječni proizvodi zbog sadržaja kalcija). Ako je ukupna dnevna doza lijeka ALFAZAN uzeta 30 minuta prije doručka, preparati željeza i/ili magnezija se mogu uzeti tek u vrijeme ručka ili navečer.

Učinak inzulina i/ili oralnih antidijabetika na snižavanje nivoa šećera u krvi može biti pojačan. Stoga je vrlo važno redovito pratiti nivo šećera u krvi, osobito na početku liječenja sa tioktinskom kiselinom. U pojedinim slučajevima može biti potrebno smanjiti dozu inzulina ili oralnih antidijabetika kako bi se izbjegli simptomi hipoglikemije.

#### Opres

Redovito konzumiranje alkohola predstavlja značajan faktor rizika za razvoj i progresiju kliničke slike neuropatije, te može negativno djelovati na uspjeh liječenja ovim lijekom.

Stoga se pacijentima sa dijabetičnom polineuropatijom preporučuje izbjegavanje konzumacije alkohola čak i tokom razdoblja bez liječenja.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Plodnost

U studijama reproduktivne toksičnosti nije bilo dokaza o uticaju na plodnost.

#### Trudnoća

Studije na životinjama nisu pokazale direktnu ili indirektnu povezanost sa reproduktivnom toksičnošću (vidjeti dio 5.3). Tokom trudnoće lijek ALFAZAN treba koristiti samo nakon pažljive procjene rizika i koristi.

#### Dojenje

Nije poznato da li se tioktinska kiselina/metaboliti izlučuje u majčino mlijeko. Potrebno je procijeniti da li treba prekinuti dojenje ili liječenje lijekom ALFAZAN. U obzir treba uzeti kako koristi dojenja za dijete, tako i koristi terapije za majku.

### **4.7 Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

ALFAZAN može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Ukoliko se jave neželjena djelovanja poput vrtoglavice ili drugi poremećaji centralnog nervnog sistema, potrebno je izbjegavati aktivnosti koje zahtijevaju povećanu pažnju, na primjer vožnja, upravljanje mašinama ili opasnim alatima.

### **4.8 Neželjena djelovanja**

Neželjena djelovanja lijeka su navedena prema njihovoj učestalosti:

Vrlo česta ( $\geq 1/10$ )

Česta ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ )

Manje česta ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ )

Rijetka ( $\geq 1/10000$ ;  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetka ( $< 1/10000$ )

Nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

#### *Poremećaji imunološkog sistema*

Vrlo rijetka: alergijske reakcije poput kožnog osipa, koprivnjače (urtikarija) i svrbež

Nepoznata učestalost: autoimuni inzulinski sindrom (vidjeti dio 4.4)

#### *Poremećaj metabolizma i prehrane*

Vrlo rijetka: hipoglikemija\*

#### *Poremećaji nervnog sistema*

Česta: vrtoglavica\*

Vrlo rijetka: izmijenjen osjet okusa, glavobolja\*, znojenje\*

#### *Poremećaji oka*

Vrlo rijetka: problemi sa vidom\*

#### *Poremećaji probavnog sistema*

Česta: mučnina

Vrlo rijetka: povraćanje, gastrointestinalni bol, proljev

\* Zbog povećane iskoristivosti glukoze, vrlo rijetko može doći do pada nivoa šećera u krvi. Opisani su simptomi slični hipoglikemiji, uključujući vrtoglavicu, znojenje, glavobolju i poremećaje vida.

#### 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 djelovanje 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**

Kod predoziranja može doći do mučnine, povraćanja i glavobolje.

Teški oblici intoksikacije, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod, zabilježeni su nakon slučajnog ili suicidalnog unosa oralnih doza između 10- 40 g tioktinske kiseline u kombinaciji sa alkoholom. Klinička slika tako teške intoksikacije na početku se može manifestovati psihomotornim nemirom ili poremećajem svijesti sa naknadnim razvojem generaliziranih napada i laktatne acidoze. Pored toga, hipoglikemija, šok, rabdmioliza, hemoliza, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), depresija koštane srži i višestruko zatajenje organa zabilježeni su kao posljedice intoksikacije visokim dozama tioktinske kiseline.

Postupak kod predoziranja:

Ako se sumnja na težu intoksikaciju lijekom ALFAZAN (npr. > 10 tableta od 600 mg kod odraslih i > 50 mg/kg tjelesne mase kod djece), potrebna je hitna hospitalizacija i poduzimanje standardnih postupaka pri liječenju intoksikacije (npr. izazivanje povraćanja, gastrična lavaža, aktivni uglj i t.d.). Liječenje generaliziranih napada, laktatne acidoze i svih ostalih posljedica intoksikacije koje su opasne po život je simptomatsko i mora se provoditi u skladu sa najnovijim načelima intenzivnog liječenja.

Do sada nije dokazana korist od ubrzane eliminacije tioktinske kiseline hemodijalizom, hemoperfuzijom ili filtracijskim metodama.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: Razni lijekovi za alimentarni trakt i metabolizam, ATC kod: A16AX01

Tioktinska kiselina je supstanca nalik vitaminu, međutim radi se o endogenoj supstanci koja ima funkciju koenzima u oksidacijskoj dekarboksilaciji alfa-keto kiseline.

Hiperglikemija prouzročena diabetes melitusom dovodi do nakupljanja glukoze na strukturnim proteinima krvnih žila i time do stvaranja takozvanih 'krajnjih produkata glikozilacije'. Taj proces rezultira smanjenjem endoneuralnog krvnog protoka i endoneuralnom hipoksijom/ishemijom udruženom s povećanim stvaranjem slobodnih radikala kisika koji oštećuju periferne živce. Isto tako je uočeno smanjenje antioksidanasa (npr. glutaciona) u perifernim živcima.

U istraživanjima na štakorima, dijabetes je izazvan pomoću streptozotocina što je prouzročilo gore opisane biokemijske procese. Na konačni rezultat u navedenim procesima tioktinska kiselina utjecala je smanjenjem stvaranja krajnjih produkata glikozilacije, poboljšanjem endoneuralnog krvnog protoka, povišenjem fiziološke razine antioksidansa glutationa kao i antioksidansa za slobodne radikale kisika u živcu oštećenom dijabetesom.

Ti učinci zapaženi u istraživanjima podržavaju teoriju da se funkcionalnost perifernih živaca može poboljšati primjenom tioktinske kiseline. To se odnosi na osjetilne poremećaje kod dijabetičke polineuropatije koji uključuju dizesteziju, paresteziju u vidu osjećaja žarenja, bol, utrnulost i mravinjanje.

Uz klinička zapažanja vezana za simptomatsko liječenje dijabetičke polineuropatije s tioktinskom kiselinom, povoljan učinak tioktinske kiseline na ispitivane simptome žarenja, parestezije, utrnulosti i boli, pokazan je i u multicentričnom, placebo-kontroliranom ispitivanju provedenom 1995. godine.

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Nakon oralne primjene, tioktinska kiselina se kod ljudi brzo apsorbira. Usljed izraženog učinka prvog prolaza kroz jetru, apsolutna bioraspoloživost (u poređenju sa intravenskom primjenom) oralno primijenjene tioktinske kiseline iznosi oko 20%. Zbog brze raspodjele u tkiva, poluvijek u plazmi za tioktinsku kiselinu kod ljudi iznosi oko 25 minuta. U poređenju sa oralnim otopinama, relativna bioraspoloživost tioktinske kiseline nakon oralne primjene čvrstog farmaceutskog oblika je veća od 60%. Vršne razine u plazmi od otprilike 4µg/ml izmjerene su otprilike 0,5 sati nakon oralne primjene 600 mg tioktinske kiseline. U istraživanjima na životinjama (štakor, pas), radioaktivnim označavanjem bilo je moguće pokazati da se tioktinska kiselina izlučuje najvećim dijelom bubrezima (80-90% ukupne doze) i to uglavnom u obliku metabolita. I kod ljudi su također tek male količine nepromijenjene tvari izlučene u urinu. Biotransformacija se najvećim dijelom odvija oksidacijskom redukcijom postraničnog lanca (beta-oksidacija) i/ili S-metilacijom odgovarajućih tiola.

In vitro, tioktinska kiselina reagira s kompleksima metalnih jona (npr. cisplatin). Tioktinska kiselina ulazi u teško topive kompleksne spojeve s molekulama šećera.

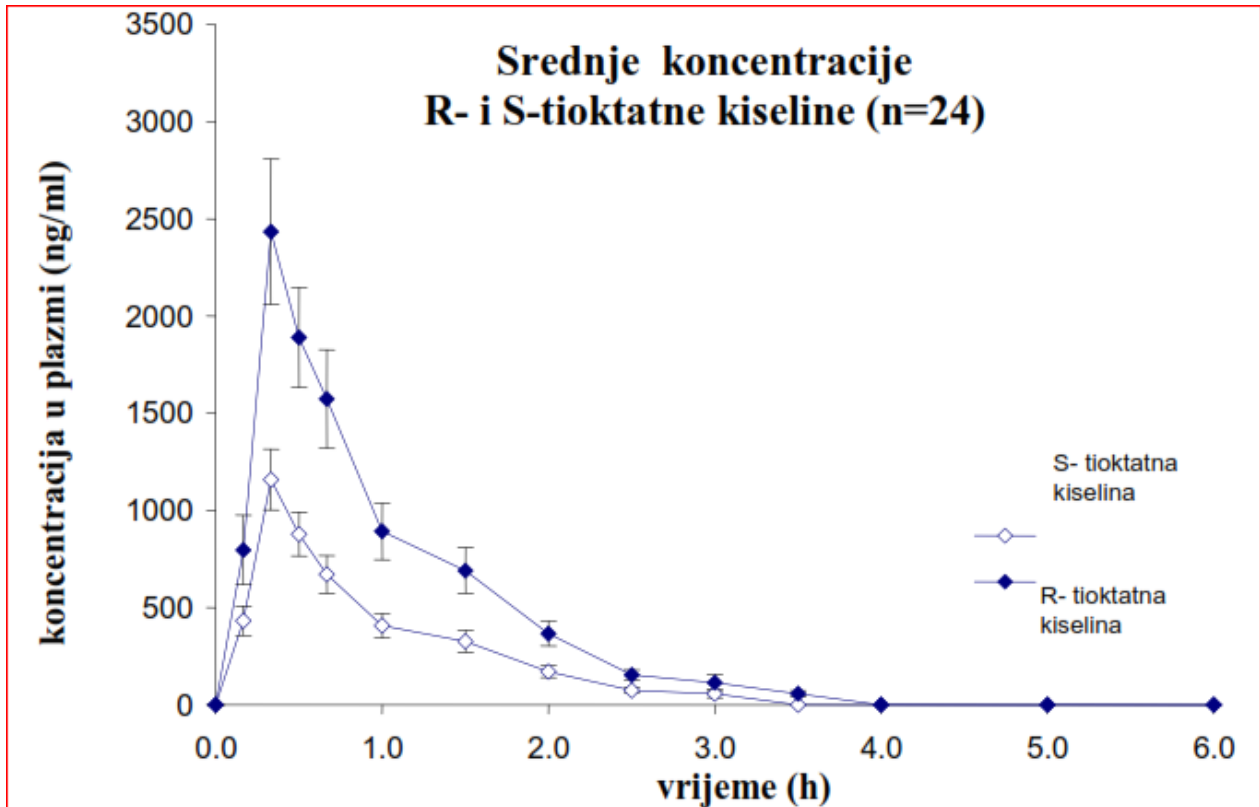
Komparativno ispitivanje bioraspoloživosti (otvoreno, križno) provedeno 1997.godine na 24 zdrava ispitanika (22 - 40 godina starosti) nakon jednokratne primjene jedne filmom obložene tablete tioktinske kiseline u poređenju sa oralnom otopinom (svaki od oblika sadržavao je ekvivalent 600 mg tioktinske kiseline), rezultiralo je sljedećim vrijednostima enantiomera tioktinske kiseline:

Vidjeti tabelu ispod i slike 1 i 2

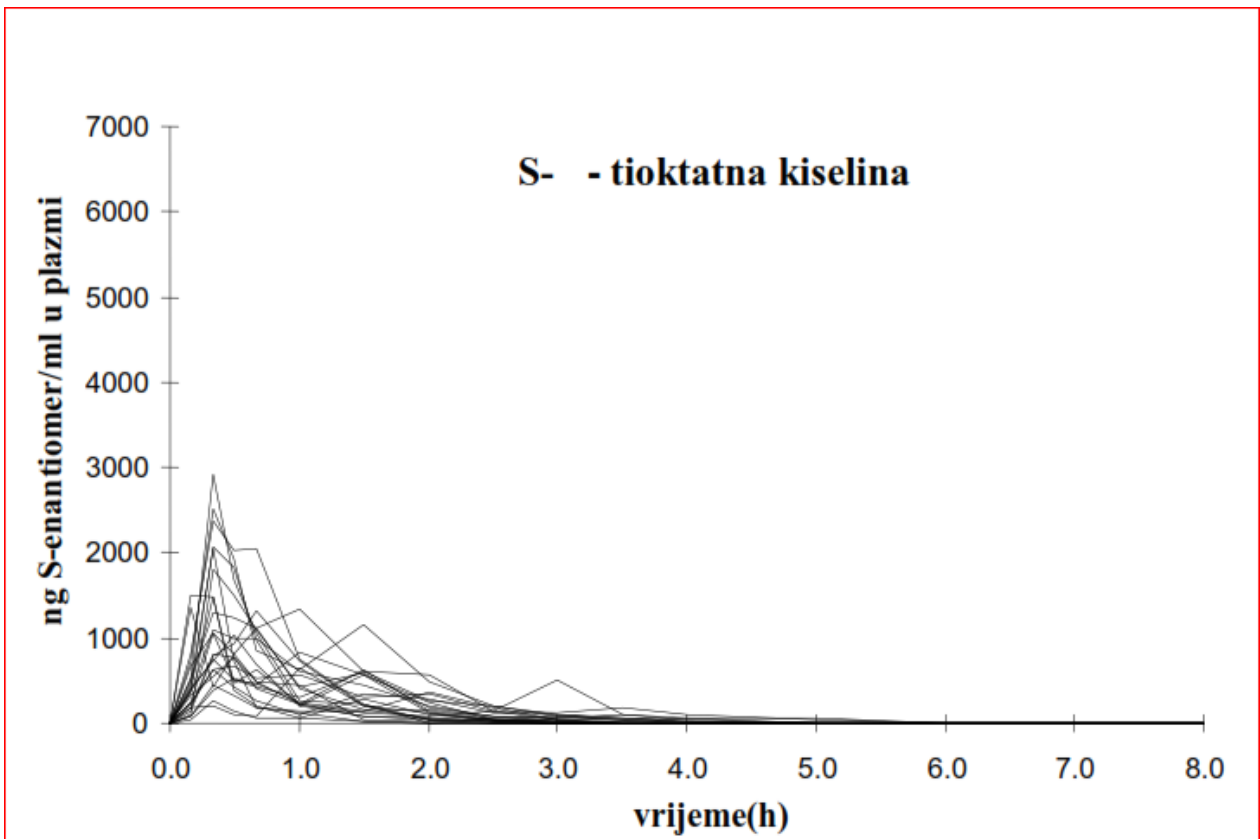
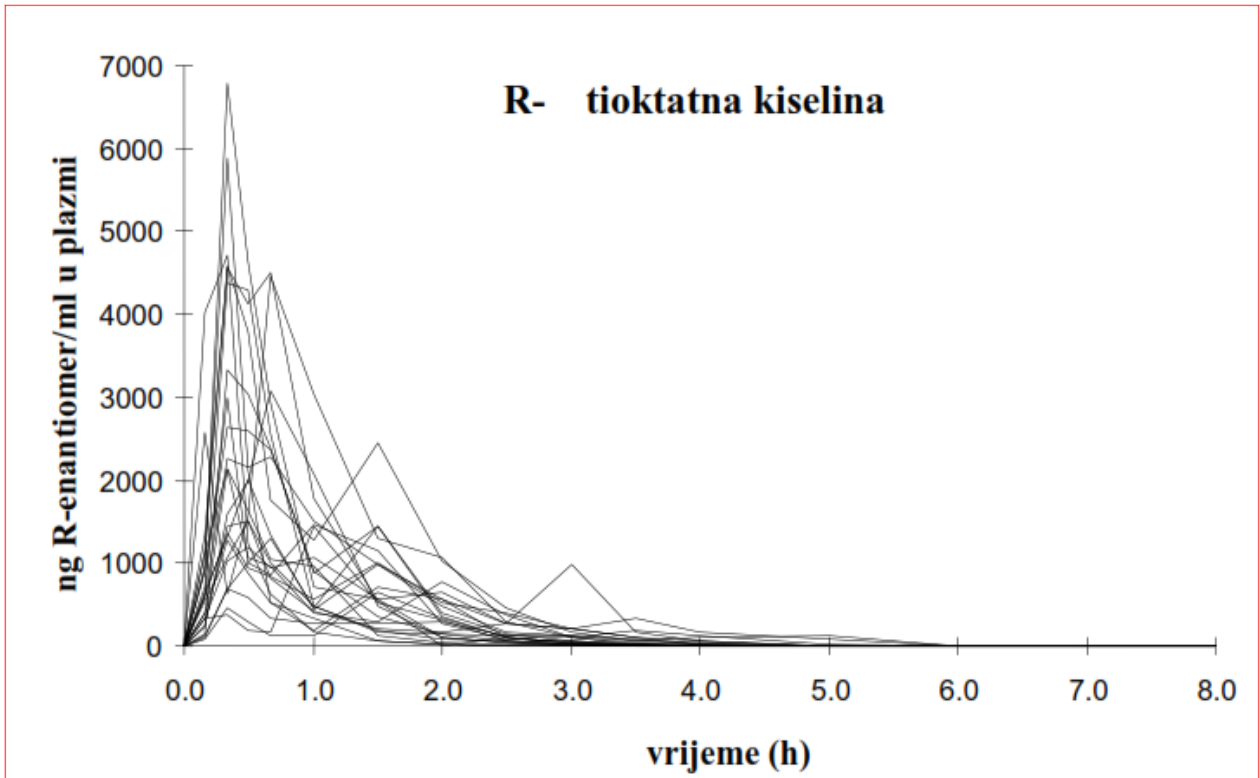
	Ispitivani pripravak		Referentni pripravak	
	R-tioktinska kiselina	S-tioktinska kiselina	R-tioktinska kiselina	S-tioktinska kiselina
C <sub>max</sub> [ng/ml]	2796,96	1282,57	8946,44	4201,41
VK (%)	60,59	54,04	44,90	44,50
t <sub>max</sub> [h] (Min-Max)	0,507 (0,333-1,50)	0,458 (0,167-1,50)	0,292 (0,167-0,50)	0,271 (0,167-0,333)
AUC <sub>0-∞</sub> [ng.h/ml]	2335,14	1086,23	3912,90	1748,52
VK (%)	43,91	43,55	36,97	39,14

Vrijednosti su izražene kao srednje vrijednosti sa koeficijentom varijacije (VK) i/ili kao minimalne odnosno maksimalne vrijednosti.

Koncentracije enantiomera u plazmi nakon primjene jedne tablete tioktinske kiseline od 600mg su prikazane u dijagramu koncentracija-vrijeme:



Slika 1:  
Srednje plazmatske koncentracije (aritmetička sredina  $\pm$  SEM) R- ili S-tioktinske kiseline kod 24 zdrava ispitanika (12 muškaraca i 12 žena) nakon primjene jednokratne oralne doze 600 mg racemične tioktinske kiseline.



Slika 2:

Plazmatske koncentracije kod 24 zdrava ispitanika (12 muškaraca i 12 žena) nakon primjene jednokratne oralne doze 600 mg racemične tioktinske kiseline.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### **a) Akutna i hronična toksičnost**

Profil toksičnosti karakterišu simptomi koji pogađaju i vegetativni i centralni nervni sistem. Nakon ponovljene primjene, među ostale organe pogođene toksičnim dozama uglavnom spadaju jetra i bubrezi.

#### **b) Mutageni i karcinogeni potencijal**

Ispitivanja mutagenog potencijala nisu otkrila nikakve indikacije genskih ili hromosomskih mutacija. Nikakvi dokazi o karcinogenom potencijalu tioktinske kiseline nisu se mogli izvesti iz studija o kancerogenom efektu nakon oralne primjene na štakorima. Negativne rezultate dala je i studija o eventualnom efektu podsticanja nastanka tumora tioktinske kiseline u sudejstvu sa karcinogenim N-nitroso-dietilaminom (NDEA).

#### **c) Reproductivna toksičnost**

Tioktinska kiselina nema nikakav uticaj na plodnost i rani embrionalni razvoj kod pacova koji su testirani pri maksimalnoj oralnoj dozi od 68,1 mg/kg. Nije zabilježeno nikakvo teratogeno dejstvo ni kod kunića nakon intravenske primjene doza toksičnih za ženu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

L- hidrokispropil celuloza, hidrokispropil celuloza, magnezij stearat, Opadry Green 03F210006 [HPMC 2910/hipromeloza, makrogol/PEG, titanium dioksid, talk, kinolin žuta aluminium lake (E104) i FD&C plava #2/Indigo carmine aluminium lake (E132)].

### **6.2 Inkompatibilnost**

In vitro, tioktinska kiselina reagira s kompleksima metalnih jona (npr. cisplatin). Tioktinska kiselina stvara teško topive kompleksne spojeve s molekulama šećera (npr. otopina levuloze).

### **6.3 Rok trajanja**

Dvije godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja lijeka**

30 film tableta je pakovano u 3 Al/Al blistere u kutiji, zajedno sa sa uputstvom za upotrebu.

### **6.6 Uputstvo za korištenje i rukovanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **6.7 Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

### **Proizvođač (administrativno sjedište)**

ILKO İLAÇ San. ve Tic. A. Ş.  
Veysel Karani Mah. Colakoglu Sok. No:10,  
34885 Sancaktepe-Istanbul, Turska

### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

İlko İlaç Sanayi ve Ticaret A. Ş.  
3. Organize Sanayi Bölgesi,  
Kuddusi Cad. 23. Sok. No:1

Selçuklu / Konya, Turska

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

„TUZLA-FARM“ d.o.o. Tuzla  
Rudarska 71, 75 000 Tuzla  
Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**  
ALFAZAN 30 X 600 mg film tableta: 04-07.3-2-3089/24 od 03.10.2024.

**9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA**  
03.10.2024.