

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Berlithion® 600 ED, 600 mg/ 24 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna ampula od 24 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži:  
600 mg tioktinske kiseline, u obliku etilendiamino soli.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Koncentrat za rastvor za infuziju.  
Bistar rastvor žuto-zelene boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Parestezije kod dijabetesne polineuropatije.

Lek Berlithion 600 ED je indikovano kod odraslih.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Pri izraženim parestezijama kod dijabetesne polineuropatije, kod odraslih se preporučuje intravenska aplikacija u dozi od 24 mL (1 ampula leka Berlithion 600 ED) koncentrata za rastvor za infuziju dnevno (što odgovara 600 mg tioktinske kiseline/dan).

##### Način primene

Posle razblaživanja, koncentrat za rastvor za infuziju se primenjuje intravenski u inicijalnoj fazi terapije, tokom 2-4 nedelje.

Intravenska primena leka trebalo bi da bude u obliku kratkotrajne infuzije u trajanju od najmanje 30 minuta, rastvorom dobijenim posle rastvaranja sadržaja 1 ampule leka Berlithion 600 ED u 250 mL 0,9%-tnog (fiziološkog) rastvora natrijum- hlorida. Zbog osetljivosti aktivne supstance na svetlost, rastvor za infuziju treba pripremati neposredno pre primene. Pripremljeni rastvor za infuziju se mora zaštititi od svetla aluminijumskom folijom. Rastvor za infuziju, koji je zaštićen od svetlosti, stabilan je 6 sati. Potrebno je osigurati da je vreme trajanja infuzije najmanje 30 minuta.

Za nastavak terapije koristi se tioktinska kiselina oralno u dozi od 300-600 mg/dan.

##### Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka.

Optimalna terapija dijabetesa predstavlja osnovnu terapiju dijabetesne polineuropatije.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prijavljene su reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, povezane sa parantalnom primenom tioktinske kiseline (videti deo 4.8), usled čega pacijente na terapiji ovim preparatom treba pažljivo pratiti. U slučaju pojave ranih simptoma (svrab, mučnina, malaksalost, itd.) terapija se mora odmah prekinuti i mogu biti potrebne dalje terapijske mere.

Slučajevi autoimunog insulinskog sindroma (engl. *Insulin Autoimmune Syndrome*, IAS) zabeleženi su tokom terapije tioktinskom kiselinom. Kod pacijenata sa genotipom humanog leukocitarnog antigena kao što su HLA-DRB1\*04:06 i HLA-DRB1\*04:03 aleli, postoji veća mogućnost pojave IAS u slučaju primene tioktinske kiseline. HLA-DRB1\*04:03 alel (verovatnoća pojave IAS, unakrsni odnos 1,6) posebno se javlja kod belaca, sa većom učestalošću u južnoj u odnosu na severnu Evropu. Alel HLA-DRB1\*04:06 (verovatnoća pojave IAS, unakrsni odnos 56,6) javlja se sa većom učestalošću kod pacijenata u Japanu i Koreji.

IAS je potrebno razmotriti u smislu diferencijalne dijagnoze spontanih hipoglikemija kod pacijenata koji koriste tioktinsku kiselinu (videti odeljak 4.8).

#### Pedijatrijska populacija:

Pošto ne postoje odgovarajuća klinička iskustva u pedijatriji, lek Berlithion 600 ED ne bi trebalo davati deci i adolescentima.

### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pri istovremenoj primeni leka Berlithion 600 ED i cisplatina, primećeno je slabljenje aktivnosti cisplatina.

Može doći do potenciranja hipoglikemijskog efekta insulina ili oralnih antidijabetika. Zato je neophodno pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi, naročito na početku terapije tioktinskom kiselinom. U izolovanim slučajevima čak je potrebno redukovati dozu insulina ili oralnog antidijabetika u cilju izbegavanja razvoja simptoma hipoglikemije.

#### Napomena:

Redovno konzumiranje alkohola predstavlja značajan faktor rizika za ispoljavanje i progresiju neuropatije i zato može umanjiti uspeh terapije lekom Berlithion 600 ED. Stoga se pacijentima sa dijabetesnom polineuropatijom uvek savetuje prekid uzimanja alkohola uključujući i periode u kojima se ovaj lek ne koristi.

### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Plodnost

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale nikakvu indiciju da ovaj lek utiče na fertilitet i rani razvoj embriona, niti da ima bilo kakva embriotoksična svojstva.

#### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktnu ili indirektnu reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Lek Berlithion 600 ED se sme koristiti u trudnoći samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika.

#### Dojenje

Nema podataka o tome da li se tioktinska kiselina/metaboliti izlučuje u majčino mleko.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili terapiju lekom Berlithion 600, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist terapije za ženu.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Berlithion 600 ED ne utiče ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjene dejstva

Neželjenih dejstava su navedena prema sledećoj konvenciji o učestalosti:

|             |                                                   |
|-------------|---------------------------------------------------|
| Veoma često | $\geq 1/10$                                       |
| Često       | $\geq 1/100$ do $< 1/10$                          |
| Povremeno   | $\geq 1/1000$ do $< 1/100$                        |
| Retko       | $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$                      |
| Veoma retko | $< 1/10000$                                       |
| Nepoznato   | Ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka |

##### *Poremećaji krvi i limfnog sistema*

Veoma retko:

purpura i trombopatije nakon intravenske primene tioktinske kiseline.

##### *Poremećaji imunskog sistema*

Nepoznato: autoimuni insulinski sindrom (videti odeljak 4.4.).

Mogu nastati i alergijske reakcije na koži, koje uključuju urtikariju, svrab, ekcem i osip, kao i sistemske reakcije, uključujući i šok.

##### *Poremećaji nervnog sistema*

Veoma retko: disgeuzija, konvulzije ili diplopija nakon intravenske primene tioktinske kiseline.

##### *Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*

Često:

Pritisak u glavi i otežano disanje, koji se spontano povlače, mogu se javiti nakon brze intravenske injekcije.

Veoma retko:

Veoma retko su prijavljene reakcije na mestu primene.

Veoma retko:

Hipoglikemija usled poboljšanog iskorišćavanja glukoze. Prijavljeni su simptomi slični hipoglikemiji, koji uključuju vrtoglavicu, znojenje, glavobolju i poremećaje vida.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

Faks: +381 (0)11 39 51 131

Website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Usled predoziranja se mogu javiti mučnina, povraćanje i glavobolja.

Ozbiljne intoksikacije, u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom, mogu se javiti usled slučajne ili suicidalne ingestije od 10 do 40 g tioktinske kiseline u kombinaciji sa alkoholom. Klinička slika intoksikacije se u početku može ispoljiti kao psihomotorna agitacija ili pomračenje svesti, što tipično progredira do generalizovanih konvulzija i laktatne acidoze. Hipoglikemija, šok, rhabdmioliza, hemoliza, diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), depresija koštane srži i poremećaj u radu više organa, opisani su kao posledice intoksikacije visokim dozama tioktinske kiseline.

### Terapija:

Čak i ako se samo sumnja na intoksikaciju tioktinskom kiselinom (npr. > 80 mg/kg telesne mase kod odraslih i > 50 mg/kg telesne mase kod dece), pacijenta treba odmah hospitalizovati i primeniti opšte mere terapije akcidentalnih intoksikacija (npr. izazivanje povraćanja, gastrična lavaža, davanje aktivnog uglja). Terapija generalizovanih konvulzija, laktatne acidoze i drugih posledica trovanja opasnih po život, mora biti po principima savremene intenzivne terapije i mora biti simptomatska. Do sada nije potvrđena koristi od hemodijalize, hemoperfuzije ili tehnike filtracije u cilju uklanjanja tioktinske kiseline iz krvi.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali proizvodi koji deluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma

**ATC šifra:** A16AX01

Tioktinska kiselina je vitaminu slična, endogeno stvorena supstanca sa koenzimskom funkcijom u procesu oksidativne dekarboksilacije alfa-keto kiseline.

Usled hiperglikemije izazvane dijabetes melitusom, dolazi do vezivanja glukoze za matriks proteine krvnih sudova i do formiranja tzv. „krajnjih produkata uznapredovale glikozilacije”.

Ovaj proces dovodi do redukcije endoneuralnog protoka krvi i do endoneuralne hipoksije/ishemije, koja je povezana sa povećanom produkcijom slobodnih radikala, što dovodi do oštećenja perifernog nerva. Takođe, može se ustanoviti i smanjenje koncentracije antioksidanasa, kao što je glutation, u perifernim nervima.

U eksperimentima izvedenim na pacovima, tioktinska kiselina je intereagovala sa biohemijskim procesima u slučaju streptozocinom izazvanog dijabetesa i zapažena je redukcija u stvaranju krajnjih produkata glikozilacije, poboljšanje endoneuralnog protoka krvi, povećanju fiziološkog antioksidativnog nivoa glutaciona, kao i antioksidansa za slobodne radikale u perifernom nervu koji je oštećen dijabetesom.

Ovi efekti primećeni u eksperimentalnim uslovima navode na zaključak da tioktinska kiselina može popraviti funkcionalnost perifernih nerava. Ovo se odnosi na senzorne smetnje u diabetesnoj polineuropatiji, koje se mogu ispoljiti kao dizestezije i parestezije kao što su npr: peckanje, bol, osećaj utrnulosti i mravinjanja.

Pored kliničkih iskustava u simptomatskoj terapiji dijabetesne polineuropatije primenom tioktinske kiseline, povoljni efekti tioktinske kiseline na simptome kao što su peckanje, parestezije, osećaj utrnulosti i bol su potvrđeni u multicentričnoj, placebo kontrolisanoj studiji sprovedenoj 1995. godine.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Tioktinska kiselina podleže efektu prvog prolaska kroz jetru. Postoje interindividualne razlike između pacijenata u bioraspoloživosti tioktinske kiseline. Tioktinska kiselina se biotransformiše oksidacijom bočnog lanca i potom konjugacijom, i uglavnom se eliminiše renalnim putem.

Relativna biološka raspoloživost tioktinske kiseline u plazmi kod ljudi iznosi približno 25 minuta, a totalni plazma klirens 10-15 mL/min/kg. Koncentracije od približno 20 mikrograma/mL u plazmi nađene su nakon 30-minutne infuzije od 600 mg tioktinske kiseline. Korišćenjem radioaktivnog obeležavanja, moguće je pokazati da se 80 - 90% tioktinske kiseline kod eksperimentalnih životinja (pacov, pas) predominantno izlučuje putem bubrega u obliku metabolita. Takođe kod ljudi, male količine tioktinske kiseline se izlučuju urinom nepromenjene. Biotransformacija se odigrava uglavnom preko oksidativnog skraćanja bočnih lanaca ( $\beta$ -oksidacija) i/ili S-metilacijom odgovarajućih tiolskih grupa.

Tioktinska kiselina *in vitro* reaguje sa kompleksima jona metala (npr. sa cisplatinom). Tioktinska kiselina formira slabo rastvorljive komplekse sa molekulima šećera.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

#### a) Akutna i hronična toksičnost

Profil toksičnosti je okarakterisan simptomima koji potiču i od vegetativnog i od centralnog nervnog sistema.

Nakon ponovljene primene, sledeći ciljni organi toksičnih doza su jetra i bubrezi.

#### b) Mutageni i karcinogeni potencijal

Ispitivanja mutagenog potencijala nisu pokazala znake mutacije gena ili hromozoma. Studija o karcinogenosti nije dala dokaze da tioktinska kiselina ima karcinogeni potencijal prilikom peroralne primene na pacovima. Takođe, i studija o tumor promotivnom dejstvu tioktinske kiseline uz karcinogeni N-nitrozodietilaminom (NDEA) dala je negativan rezultat.

#### c) Reproductivna toksičnost

Tioktinska kiselina ne utiče na fertilitet i rani embrionalni razvoj kod pacova, pri maksimalno ispitivanoj oralnoj dozi od 68,1 mg/kg. Nije došlo do ispoljavanja teratogenosti kod kunića nakon intravenske injekcije koja je obuhvatila opseg doze maternalne toksičnosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Voda za injekcije

Azot

Argon

### 6.2. Inkompatibilnost

Tioktinska kiselina *in vitro* reaguje sa kompleksima jona metala (npr. sa cisplatinom).

Tioktinska kiselina formira slabo rastvorljive komplekse sa molekulima šećera (npr. rastvor fruktoze).

Berlithion 600 ED, inkompatibilan je sa rastvorom glukoze, Ringerovim rastvorom i rastvorima za koje se zna da reaguju sa SH grupama ili disulfidnim mostovima.

Koristiti isključivo fiziološki rastvor natrijum-hlorida kao rastvor za pripremu rastvora za intravensku upotrebu leka Berlithion 600 ED.

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe je 3 godine.

Nakon prvog otvaranja, odnosno razblaživanja sa fiziološkim rastvorom (0,9% rastvor natrijum-hlorida) rastvor je potrebno odmah upotrebiti. Rastvor za infuziju mora biti zaštićen od svetlosti.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati ampule u spolnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je ampula od tamnog stakla (hidrolitička otpornost tip I – Ph.Eur.), koja sadrži 24 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljne pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastični uložak sa 5 ampula i uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

BERLIN-CHEMIE A. MENARINI DISTRIBUTION D.O.O.  
Đorđa Stanojevića 14, Novi Beograd- Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-00831-18-002

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET:**

Datum prve dozvole: 06.05.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.02.2019.

### **10. DATUM REVIZIJE LEKA**

Februar, 2019.