

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Berlithion® 600; 600 mg; kapsula, meka

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

Svaka kapsula, meka sadrži 600 mg tioktinske kiseline.  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: sorbitol (E 420)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Kapsula, meka.

Ružičaste, duguljaste, meke želatinske kapsule sa sadržajem u obliku paste žute boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

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

Parestezije kod dijabetesne polineuropatije.

Lek Berlithion 600 je indikovano kod odraslih.

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

##### Doziranje

Dnevna doza je 1 kapsula Berlithion 600 (što je ekvivalentno 600 mg tioktinske kiseline), koju treba uzeti kao pojedinačnu dozu oko 30 minuta pre prvog dnevnog obroka.

Pri izraženim parestezijama preporučuje se početak terapije intravenskom infuzijom tioktinske kiseline.

##### Pedijatrijska populacija

Berlithion 600 kapsule ne smeju uzimati deca i adolescenti (videti odeljak 4.3).

##### Način primene

Berlithion 600 kapsulu treba progutati celu sa dovoljno tečnosti na prazan stomak.

Istovremeno konzumiranje hrane može da uspori resorpciju. Zato je posebno važno da se kapsule uzimaju pola sata pre doručka kod pacijenata koji dodatno imaju produženo vreme pražnjenja želuca.

Dijabetesna polineuropatija je hronična bolest, tako da može biti potrebna dugotrajna terapija.

Optimalna kontrola 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.

Napomena:

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

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

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).

Berlithion 600 sadrži sorbitol. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

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

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

Tioktinska kiselina sa metalima gradi helate i zato je ne treba primenjivati zajedno sa lekovima koji sadrže metale (suplementi gvožđa, suplementi magnezijuma ili mlečni proizvodi zbog sadržaja kalcijuma). Ako se celokupna dnevna doza leka Berlithion 600 uzme pola sata pre doručka, suplementi gvožđa i magnezijuma se mogu uzeti poslepodne ili uveče.

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 razvoj i progresiju neuropatije i zato može umanjiti uspeh terapije lekom Berlithion 600. Stoga se pacijentima sa dijabetesnom polineuropatijom uvek savetuje prekid uzimanja alkohola što duže je moguće. To se odnosi i na 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 i spritivanja na životinjama nisu pokazala direktnu ili indirektnu reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Lek Berlithion 600 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 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 imunskog sistema*

Veoma retko: alergijske reakcije na koži osip, urtikarija i svrab.

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

##### *Poremećaji metabolizma i ishrane*

Veoma retko: hipoglikemija

##### *Poremećaji nervnog sistema*

Često: vrtoglavica

Veoma retko: disgeuzija, glavobolja, hiperhidroza.

##### *Poremećaji oka*

Veoma retko: zamagljen vid

##### *Gastrointestinalni poremećaji*

Često: mučnina

Veoma retko: može doći do gastrointestinalnih poremećaja kao što su povraćanje, bol u želucu ili stomaku i dijareja.

##### *Poremećaji metabolizma i ishrane*

Veoma retko: Usled poboljšano iskorišćavanja glukoze, može doći do smanjenja koncentracije glukoze u krvi. Simptomi slični hipoglikemiji, koji uključuju vrtoglavicu, znojenje, glavobolju i poremećaje vida su prijavljeni.

#### 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, rbdomioliza, hemoliza, diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), depresija koštane srži i poremećaj u radu više organa, opisani su kao posledice intoksikacije visokim dozama tioktinske kiseline.

#### Terapijske mere u slučaju intoksikacije:

Čak i ako se samo sumnja na intoksikaciju tioktinskom kiselinom (npr. > 10 mekih kapsula od 600 mg kod odraslih i > 50 mg/kg telesne mase kod dece), pacijenta treba odmah hospitalizovati i primeniti opšte mere terapije akcidentalnih intoksikacija (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 korist 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 antioksidanasa 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 dijabetične 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 se brzo resorbuje nakon oralne primene kod ljudi. Kao rezultat izraženog prvog prolaska kroz jetru, apsolutna bioraspoloživost (poređenje sa i.v. primenom) tioktinske kiseline primenjene oralno je oko 20%. Zbog brze distribucije po tkivima, poluvreme eliminacije iz plazme je oko 25 minuta.

Relativna biološka raspoloživost tioktinske kiseline nakon primene oralnim putem je više od 60% u odnosu na oralno primenjen rastvor. Maksimalna koncentracija u plazmi od oko 4 mikrogram/mL je izmerena oko pola sata nakon oralne primene 600 mg tioktinske kiseline.

Korišćenjem radioaktivnog obeležavanja, moguće je pokazati da se kod eksperimentalnih životinja (pacov, pas) 80 – 90% tioktinske kiseline 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. Preklinički 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 kancerogeni N-nitrozodimetilaminom (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

Sastav punjenja kapsule:

Mast, čvrsta

Trigliceridi, srednje dužine lanca

Sastav omotača kapsule:

Želatin

Sorbitol, tečni (nekristališući), 70% (suva supstanca)

Glicerol 85% (suva supstanca)

Boje:

Titan-dioksid (E171)

*Carmin lacquer* (E 120)

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe je 36 meseci.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

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

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 15 mekih kapsula (ukupno 30 mekih kapsula) 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**

PREDSTAVNIŠTVO BERLIN-CHEMIE AG BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Đorđa Stanojevića 14, Beograd Novi - Beograd

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

515-01-02042-18-001

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

Datum prve dozvole: 10.09.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.03.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE LEKA**

Mart, 2019.