

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV MEDICINSKOG PROIZVODA

Berlithion® 600
Kapsula, meka
Tioktinska (alfa-lipoiniska) kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka meka kapsula sadrži 600 mg DL-tioktične kiseline.
Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: sorbitol (E420),
Za potpunu listu pomoćnih sastojaka, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meke
Duguljaste, roze, kapsule meke

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Parestezija kod dijabetičkog oštećenja nerava (polineuropatija)

Berlithion je indiciran za upotrebu kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Dnevna doza je 1 Berlithion® 600 kapsula (što odgovara količini od 600 mg tioktične kiseline) oko 30 minuta prije prvog obroka.

Kod naročito naglašenih parestezija, prvo se može dati terapija infuzijom tioktične kiseline.

Pedijatrijski pacijenti

Djeca i adolescenti ne smiju koristiti Berlithion 600 kapsule, meke (vidjeti odjeljak 4.3.)

Način primjene:

Berlithion® 600 kapsule, meke treba gutati cijele uz dovoljno tečnosti na prazan stomak. Istovremeno uzimanje hrane može omesti apsorpciju. Stoga je naročito važno da se lijek uzme pola sata prije doručka kod pacijenata koji dodatno pokazuju produženo vrijeme pražnjenja želuca.

Pošto je dijabetična polineuropatija hronična bolest, moguće je da će biti potrebna dugotrajna terapija. Osnova za liječenje dijabetične polineuropatije je optimalna kontrola dijabetesa.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1

Napomena:

Berlithion 600 kapsule, meke nisu namjenjene za liječenje djece i adolescenata jer nema dovoljno kliničkog iskustva za ove dobne skupine.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza

Tokom liječenja tioktičnom kiselinom zabilježeni su slučajevi autoimunog inzulinskog sindroma (eng. IAS). Pacijenti sa genotipom leukocitnih humanih antigena kao što je HLA-DRB1*04:06 i HLA-DRB1*04:03 alela, skloniji su razvoju IAS-a kada se tretiraju tioktičnom kiselinom. HLA-DRB1*04:03 alela (podložnost IAS-u uz omjer vjerovatnosti: 1,6) se najčešće nalazi kod bijele rase, uz veću prevalencu u južnoj nego u sjevernoj Evropi, a HLA-DRB1*04:06 alela (podložnost IAS-u uz omjer vjerovatnosti: 56,6) se najčešće nalazi kod pacijenata japanskog i korejskog porijekla.

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

Berlithion® 600 kapsule sadrže sorbitol. Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemima netolerancije na fruktozu ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Kod istovremene primjene sa kapsulama Berlithion® 600 oslabljeno je dejstvo cisplatina.

Tioktična kiselina je helator metala te se, kao takva, iz opšte predostrožnosti, ne smije primjenjivati istovremeno sa metalnim spojevima (npr. dodacima željeza, magnezijuma ili sa mliječnim proizvodima zbog sadržaja kalcijuma). Ako se čitava dnevna doza Berlithion® 600 kapsule uzme 30 minuta prije doručka, dodaci željeza i magnezijuma mogu se uzeti popodne ili uvečer.

Efekat snižavanja glukoze u krvi, kojeg imaju insulin ili oralni antidijabetici, može biti pojačan. Stoga je indikovano pažljivo praćenje glukoze u krvi, naročito u početnoj fazi terapije tioktičnom kiselinom.

U izolovanim slučajevima može biti neophodno smanjiti dozu insulina ili dozu oralnog antidijabetika kako bi se izbjegli simptomi sniženog nivoa glukoze u krvi.

Napomena:

Redovno konzumiranje alkohola predstavlja značajan faktor rizika za nastanak i progresiju neuropatskih kliničkih slika, i može ometi efikasnost terapije kapsulama Berlithion® 600. Stoga se uvijek preporučuje da pacijenti sa dijabetičnom polineuropatijom izbjegavaju konzumiranje alkohola koliko god je moguće. Ovo se također odnosi i na intervale u kojima se ne prima terapija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Ispitivanje toksičnosti na reproduktivne organe nisu pružila nikakve dokaze da ovaj lijek štetno djeluje na plodnost.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktnu ili indirektnu reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Berlithion 600 kapsule, meke se mogu koristiti tokom trudnoće tek nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika.

Dojenje

Nije poznato dali se tioktična kiselina/njeni metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Potrebno je donijeti odluku da li da se prekine dojenje ili da se prekine/apstinira od liječenja Berlithion 600 kapsulama, mekim, uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete odnosno korist terapije za majku.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i mašinama

Berlithion 600 kapsule, meke ne utiču ili zanemarljivo utiču na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

Neželjeni efekti su klasificirani prema slijedećoj učestalosti:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$

Vrlo rijetko: $< 1/10.000$

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji imunog sistema

Vrlo rijetko: Alergijske reakcije kao što su osip na koži, urtikarija i svrab

Nepoznata učestalost: Autoimuni inzulinski sindrom (vidjeti odjeljak 4.4)

Poremećaji metaboliza i prehrane

Vrlo rijetko: hipoglikemija

Poremećaji nervnog sistema

Često: vrtoglavica

Vrlo rijetko: disgezija, glavobolja, hiperhidroza

Poremećaji oka

Vrlo rijetko: smetnje vida

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Vrlo rijetko: povraćanje, bol u stomaku, dijareja

Opšti poremećaji i uslovi na mjestu primjene

Vrlo rijetko:

Nivo šećera u krvi može opasti zbog poboljšanog iskorištavanja glukoze. Zabilježene su pritužbe slične onima kod hipoglikemije, praćene vrtoglavicom, znojenjem, glavoboljom i smetnjama vida.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 dejstva 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 dejstava 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 dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: 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).

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 i 40 g tioktične kiseline u kombinaciji sa alkoholom. Klinička slika kod intoksikacije na početku može izgledati kao psihomotorni problemi ili zamagljena svijest, i obično je u daljnim fazama praćena opštim konvulzijama i pojavom mliječne acidoze. Pored toga, hipoglikemija, šok, rabdomioliza, hemoliza, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), depresija koštane srži i višestruko zatajenje organa zabilježeni su kao posljedice intoksikacije velikim dozama tioktične kiseline.

Terapijske mjere kod intoksikacije:

Čak i ako se samo sumnja na težu intoksikaciju kapsulama Berlithion® 600 (npr. > 10 kapsula, mekih od 600 mg kod odraslih i > 50 mg/kg tjelesne težine kod djece), indikovani su hitna hospitalizacija i uvođenje mjera u skladu sa opštim principima za liječenje incidenata sa intoksikacijom (npr. indukovano povraćanje, gastrična lavaža, aktivni uglj, itd.). Liječenje opštih konvulzija, mliječne acidoze i svih ostalih posljedica intoksikacije koje su opasne po život mora biti orijentisano ka principima moderne intenzivne terapije i mora biti simptomatsko. Za sada još nije potvrđena korist od primjene hemodijalize, hemoperfuzije ili tehnika filtracije kod izazvane eliminacije tioktične kiseline.

5.FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali proizvodi za probavni sistem i metabolizam

ATC klasifikacija: A16AX01,

Tioktična kiselina je supstanca nalik vitaminu, ali se formira endogeno, sa koenzimskom funkcijom kod oksidativne dekarboksilacije α -keto kiseline.

Usljed pojave hiperglikemije kod dijabetes melitusa, glukoza se veže za proteine matriksa krvnih sudova i formiraju se tzv. "završni proizvodi glikolizacije".

Ovaj proces dovodi do smanjenog endoneuralnog protoka krvi te do endoneuralne hipoksije/ishemije, koja se povezuje sa povećanom proizvodnjom slobodnih radikala kiseonika, čime se oštećuje periferni nerv. Zabilježena je i deplecija antioksidanata kao što je glutation u perifernom nervu.

U sklopu ispitivanja na pacovima zabilježena je interakcija tioktične kiseline sa ovim biohemijskim procesima ubrzanih kod streptozocin-indukovanog dijabetesa, čime je došlo do smanjenog formiranja završnih proizvoda glikolizacije, poboljšanja endoneuralnog protoka krvi i povećanja nivoa fiziološkog antioksidansa glutationa. Ona takođe djeluje kao antioksidant za slobodne radikale kiseonika u dijabetičkom nervu.

Ovi efekti zabilježeni u eksperimentalnom okruženju ukazuju na to da tioktična kiselina može poboljšati funkcionalnost perifernih nerava. Ovo se odnosi na senzorne smetnje kod dijabetičke polineuropatije, koja se može manifestovati kao disestezija i parestezija, na primjer peckanje, bol, osjećaj obamrlosti i formikacija.

Pored dosadašnjih kliničkih uvida u simptomatsko liječenje dijabetičke polineuropatije tioktičnom kiselinom, povoljni efekti tioktične kiseline na ispitivane simptome peckanja, parestezija, osjećaja obamrlosti i bola zabilježeni su u sklopu jedne multicentrične, placebo-kontrolisane studije urađene 1995. godine.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Tioktična kiselina se kod ljudi brzo apsorbira nakon oralne primjene. Kao rezultat izraženog efekta prvog prolaza, apsolutna bioraspoloživost (u odnosu na i.v. primjenu) tioktične kiseline per os je približno 20 %. Usljed brze distribucije u tkivu, poluživot tioktične kiseline u humanoj plazmi je približno 25 minuta.

Relativna bioraspoloživost tioktične kiseline nakon primjene čvrstih doza per os iznosi više od 60% u odnosu na dozu u tekućem obliku. Najviše vrijednosti u plazmi od približno 4 $\mu\text{g/ml}$ zabilježene su približno 0,5 h nakon oralne primjene 600 mg tioktične kiseline.

Preko radioaktivnog označavanja bilo je moguće da se pokaže, pri vrijednostima od 80 - 90 %, predominantno renalni put ekskrecije u sklopu eksperimenata na životinjama (pacovi, psi), u obliku metabolita. Također, kod ljudi u urinu su pronađene samo male količine nepromjenjene izlučene supstance. Biotransformacija se uglavnom vrši putem oksidativnog skraćivanja bočnih lanaca (β -oksidacija) odnosno S-metilacijom odgovarajućih tiola.

Tioktična kiselina reaguje in vitro sa kompleksima metalnih iona (npr. sa cisplatinom). Tioktična kiselina formira slabo rastvorive komplekse sa molekulama šećera.

5.3. Neklinički podaci o neškodljivosti

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 tumorogeni potencijal

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

c) Toksičnost po reproduktivne organe

Tioktična kiselina nema nikakav uticaj na plodnost i rani razvoj embrija kod pacova koji su testirani pri maksimalnoj oralnoj dozi od 68,1 mg/kg. Nije zabilježeno nikakvo teratogeno dejstvo ni kod zečeva nakon intravenozne injekcije koja se protezala i na opseg maternotoksične doze.

6.FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Mast čvrsta,
srednjelančani trigliceridi,
želatin,
tečni (nekristališući), suha supstanca
glicerol,
Sredstva za bojenje: titanijum dioksid (E 171), karmin lak (E120)

6.2. Inkompatibilnost

Do danas nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati u originalnoj ambalaži zaštićeno od svjetlosti.
Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Kutija sa blisterom napravljenim od prozirne, čvrste PVC folije zatvorena aluminijskom folijom. .
Originalna pakovanja od 30 mekih kapsula.

6.6. Posebne mjere pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Nema posebnih mjera

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Berlin Chemie / Menarini BH d.o.o.
Hasana Brkića 2/2, 71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

Proizvođač

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)
Glienicke Weg 125, D, 12489 Berlin, Njemačka

8. Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Berlithion, 30x600 mg, kapsula, meka. 04-07.3-2-1947/18 od 07.09.2018.