

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV MEDICINSKOG PROIZVODA

Berlithion[®]600 ED

600mg/24ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sa 24 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži:

600 mg tioktinske kiseline kao etan-1,2-diaminska so (1:x)

Za punu listu pomoćnih supstanci - vidi odjeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Parestezija kod dijabetičkog oštećenja nerva (polineuropatija)

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kod snažno izražene parestezije kod dijabetične polineuropatije, za odrasle se preporučuje intravenska primjena u dozi od 24 ml (1 ampula Berlithiona 600 ED) koncentrata za rastvor za infuziju na dan (što je ekvivalentno 600 mg α -lipoiinske kiseline na dan).

Način primjene

Nakon rastvaranja koncentrata za rastvor za infuziju se daje intravenski u periodu od 2 do 4 sedmice u početnoj fazi liječenja.

Intravenska primjena se treba odvijati kao kratka infuzija u periodu od najmanje 30 minuta nakon što se sadržaj 1 ampule Berlithiona 600 ED pomiješa sa 250 ml 0,9% rastvora natrijum hlorida (0,9%). Zbog osjetljivosti aktivne supstance na svjetlost, rastvor za infuziju treba pripremati neposredno prije aplikacije. Pripremljeni rastvor za infuziju se mora zaštititi od svjetlosti aluminijumskom folijom. Pripremljeni rastvor za infuziju zaštićen od svjetla stabilan je oko 6 sati. Mora se obezbjediti da infuzija traje najmanje 30 minuta.

Terapija održavanja iznosi 300 mg do 600 mg α -lipoiinske kiseline u oralnom obliku.

Pedijatrijski pacijenti

Nema raspoloživih podataka

Osnova liječenja dijabetičke polineuropatije je optimalna kontrola dijabetesa.

4.3. Kontraindikacije

Berlithion[®]600 ED je apsolutno kontraindiciran kod bolesnika sa poznatom preosjetljivošću na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza

Primjećene su reakcije preosjetljivosti do anafilaktičkih reakcija koje su povezane sa parenteralnom upotrebom α -lipoiinske kiseline (Vidjeti odjeljak 4.8). Zbog toga, pacijenti se moraju pažljivo promatrati. U slučaju pojave ranih simptoma (svrab, mučnina, malaksalost, itd.) terapiju treba odmah prekinuti i poduzeti neophodne terapijske mjere.

Tokom liječenja alfa liponskom kiselinom zabilježeni su slučajevi autoimunog inzulinskog sindroma (eng. IAS). Pacijenti sa genotipom leukocitnih humanih antigena kao što su HLA-DRB1*04:06 i HLA-DRB1*04:03 alele, skloniji su razvoju IAS-a kada se tretiraju alfa liponskom 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 alfa liponsku kiselinu, u obzir se treba uzeti IAS (vidi odjeljak 4.8).

Pedijatrijski pacijenti

Berlithion® 600 ED nije namijenjen za liječenje djece i adolescenata jer nema dostatnog iskustva za ove dobne skupine.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Prilikom istovremene primjene Berlithion® 600 ED i cisplatina, primijećeno je slabljenje aktivnosti cisplatina.

Može doći do pojačanja hipoglikemijskog efekta insulina ili oralnih antidijabetika, stoga je neophodno pažljivo praćenje nivoa glukoze u krvi, naročito u početku terapije α -liponskom kiselinom. U izolovanim slučajevima čak je potrebno redukovati dozu insulina ili oralnog antidijabetika u cilju izbjegavanja razvoja simptoma hipoglikemije.

Upozorenje:

Redovno konzumiranje alkohola predstavlja značajan faktor rizika u pogledu razvoja i napredovanja neuoropskih pojava te stoga može umanjiti uspjeh terapije preparatom Berlithion® 600 ED. Preporučuje se da bolesnici sa dijabetičnom polineuropatijom maksimalno izbjegavaju upotrebu alkohola. To se odnosi i na periode u kojima se ovaj lijek ne koristi.

4.6. Trudnoća i dojenje

Opšti principi farmakoterapije nalažu da se lijek koristi tokom trudnoće i perioda dojenja samo poslije pažljive procjene odnosa dobiti i rizika.

Žene u trudnoći i periodu laktacije trebalo bi da uzimaju α -liponsku kiselinu samo poslije detaljnog razmatranja indikacija od strane ljekara, iako studije reproduktivne toksičnosti nisu našle nikakvu indiciju da ovaj lijek utiče na fertilitet i rani razvoj embriona, niti da postoje bilo kakva embriotoksična svojstva.

Nema podataka o eventualnom prolasku α -liponske kiseline u majčino mlijeko.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i mašinama

Berlithion® 600 ED ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

Sljedeće učestalosti javljanja su uzete kao osnova za procjenu neželjenih efekata

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: učestalost se ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Vrlo rijetko su zabilježene purpura i trombopatija nakon intravenozne primjene tioktične kiseline.

Poremećaji imunog sistema

Nepoznato:

Autoimuni inzulinski sindrom (vidjeti odjeljak 4.4)

Moguće su alergijske reakcije kao što su urtikarija, svrab, ekcem i osip na koži, kao i sistemske reakcije sve do stanja šoka.

Poremećaji nervnog sistema

Veoma rijetko se javljaju promjene ili poremećaj čula ukusa.

Veoma rijetko su opisane konvulzije ili viđenje duple slike nakon intravenske primjene α -lipoiinske kiseline.

Opšti poremećaji i uslovi na mjestu primjene

Često:

Nakon brzog intravenoznog ubrizgavanja, moguć je pritisak u glavi i poteškoće sa disanjem, što spontano prestaje.

Vrlo rijetko:

Vrlo rijetko su zabilježene reakcije 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 koristi/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

Predoziranje može dovesti do mučnine, povraćanja i glavobolja.

Primijećene su ozbiljne intoksikacije, u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom, uzrokovane slučajnim ili suicidalnim uzimanjem oralnih doza od 10 do 40 g α -lipoiinske kiseline u kombinaciji sa alkoholom. Klinička slika intoksikacije se u početku može ispoljiti kao psihomotorna agitacija ili pomućenje svijesti obično praćeno u daljem napredovanju takvog stanja generaliziranim konvulzijama i stvaranjem laktatne acidoze. Također su kao posljedica intoksikacije visokim dozama α -lipoiinske kiseline opisani hipoglikemija, šok, rabdomioliza, hemoliza, diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), depresija koštane srži i poremećaj u radu više organa.

Terapijske mjere u slučaju intoksikacije:

Čak i ako se samo sumnja na težu intoksikaciju α -lipoiinskom kiselinom (npr. > 80 mg/kg tjelesne težine kod odraslih i > 50 mg/kg tjelesne težine kod djece), bolesnika treba odmah hospitalizovati i primijeniti opšte mjere liječenja akcidentalnih intoksikacija (izazivanje povraćanja, gastrična lavaža, davanje aktivnog uglja). Tretman generalizovanih konvulzija, mliječne acidoze i drugih posljedica trovanja opasnih po život, mora biti po principima moderne intenzivne terapije i mora biti simptomatski. Do sada nije potvrđena korist od tehnika hemodijalize, hemoperfuzije ili filtracije u cilju ukljanjanja α -lipoiinske kiseline iz krvi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lijek za neuropatiju

ATC klasifikacija: A16AX01, Ostali proizvodi u grupi preparata za liječenje bolesti digestivnog trakta i metabolizma, tioktinska kiselina

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

Usljed 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 kiseonika, što dovodi do oštećenja perifernog nerva. Također, može se ustanoviti i sniženje nivoa antioksidanasa, kao što je glutation, u perifernim nervima.

U eksperimentima na pacovima, α -lipoiinska kiselina je u interakciji sa ovim biohemijskim procesima kod dijabetesa uzrokovanog streptozocinom djelovala smanjenjem stvaranja uznapredovalog krajnjeg proizvoda glikozilacije, poboljšanjem endoneuralnog protoka krvi, povećanjem fizioloških antioksidantnih nivoa glutationa, te antioksidantnim djelovanjem na slobodne radikale kisika u dijabetičnom nervu.

Ovi efekti zapaženi u eksperimentalnom okruženju ukazuju na to da se funkcionalnost perifernog nerva može poboljšati pomoću α -lipoiinske kiseline. To se odnosi na osjetilne poremećaje kod dijabetične polineuropatije koji se mogu pojaviti u vidu disestezija i parestezija poput npr. peckanja, bol, osjećaja utrnulosti i ukočenosti.

Pored kliničkih iskustava u simptomatskoj terapiji dijabetične polineuropatije primjenom α -lipoiinske kiseline, povoljni efekti α -lipoiinske kiseline na simptome peckanja, parestezije, osećaj utrnulosti i bola su potvrđeni u multicentričnoj, placebo kontrolisanoj studiji sprovedenoj 1995. godine.

5.2. Farmakokinetički podaci

α -lipoiinska kiselina je uvelike podložna efektu prvog prolaska kroz jetru. Postoje značajne interindividualne fluktuacije sistemske raspoloživosti α -lipoiinske kiseline. α -lipoiinska kiselina se metabolizira oksidacijom bočnog lanca i konjugacijom, a pretežno se izlučuje renalnim putem.

Poluživot α -lipoiinske kiseline u plazmi kod ljudi iznosi oko 25 minuta, a ukupni klirens plazme iznosi 10-15 ml/min/kg. Na kraju 30-minutne infuzije od 600 mg nađeno je 20 μ g/ml α -lipoiinske kiseline u plazmi.

U eksperimentima na životinjama (pacovi, pas), pomoću označavanja radioizotopima, u 80 - 90 % slučajeva dokazano je izlučivanje pretežno renalnim putem i u obliku metabolita. Također, kod ljudi u urinu su pronađene samo male količine nepromijenjene izlučene supstance. Biotransformacija se uglavnom vrši putem oksidativnog skraćivanja bočnih lanaca (β -oksidacija) odnosno S-metilacijom odgovarajućih tiola.

α -lipoiinska kiselina reaguje in vitro sa kompleksima metalnih iona (npr. sa cisplatinom).

α -lipoiinska kiselina formira slabo rastvorive komplekse sa molekulama šećera.

5.3. Predklinički podaci o neškodljivosti

a. Akutna i hronična toksičnost

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

Nakon ponovljene aplikacije, sljedeći ciljni organi toksičnih doza su jetra i bubrezi.

b. Mutageni i kancerogeni potencijal

Ispitivanja mutagenog potencijala nisu pokazala znake mutacije gena ili hromozoma. Studija o karcinogenosti nije dala dokaze da α -lipoiinska kiselina ima kancerogeni potencijal prilikom peroralne aministracije kod pacova. Rezultat istraživanja efekta α -lipoiinske kiseline na poticanje stvaranja tumora zajedno sa kancerogenom N-nitrozodimetilaminom (NDEA) bili su negativni.

c. Reproductivna toksičnost

α -lipoinjska kiselina ne utiče na fertilitet i ranu embriogenezu kod pacova, pri maksimalno testiranoj oralnoj dozi od 68,1 mg/kg. Nije došlo do ispoljavanja teratogenih svojstava kod kunića nakon intravenske infuziju koja je obuhvatila opseg doze maternalne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Voda za injekcije, azot, argon.

6.2. Inkompatibilnost

α -lipoinjska kiselina *in vitro* reaguje sa kompleksima jona metala (npr. sa cisplatinom).

α -lipoinjska kiselina formira slabo rastvorljive komplekse sa molekulima šećera (npr. rastvorom 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 Berlithion® 600 ED ampula.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe je 3 godine.

Rok upotrebe nakon razblaživanja fiziološkim rastvorom natrij hlorida je oko 6 sati, ako je zaštićen od svjetlosti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Čuvati u originalnoj ambalaži zaštićeno od svjetlosti.

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

5 ml staklene ampule u boji čilibara sa bijelim prstenom za otvaranje

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

Nema specijalnih zahtjeva za odlaganje.

6.7. Režim izdavanja

Berlithion 600 ED se primjenjuje u zdravstvenim ustanovama sekundarnog ili tercijarnog nivoa..

7. Proizvođač (administrativno sjedište):

Berlin-Chemie AG (Menarini group)

Glienicker Weg 125, D-12489 Berlin, Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)

Glienicker Weg 125

Berlin

Njemačka

Siegfried Hameln GmbH

Langes feld 13

31789 Hameln

Njemačka

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Berlin Chemie / Menarini BH d.o.o.

Hasana Brkića 2/2, 71000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

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

Berlithion 600 ED, 5 ampula x 600mg/24ml, koncentrat za otopinu za infuziju
04-07.3-2-1948/18 od 10.09.2018.