

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Berlithion 600 mg meke kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 600 mg tioktatne kiseline.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

59,35 – 72,53 mg sorbitola tekućeg (70%-tnog), nekristalizirajućeg po mekoj kapsuli

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka

Ružičaste, duguljaste meke želatinske kapsule; sadržaj kapsule je žuta pasta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje parestezija kod dijabetičke polineuropatije.

Berlithion je indiciran u odraslih bolesnika.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Dnevna doza je 1 kapsula Berlithiona (što odgovara 600 mg tioktatne kiseline) oko 30 minuta prije prvog obroka.

Kod vrlo izraženih parestezija, može se početno primijeniti terapija infuzijom tioktatne kiseline.

##### *Pedijatrijska populacija*

Berlithion ne smiju uzimati djeca i adolescenti (vidjeti dio 4.3.).

##### Način primjene

Kapsula Berlithiona se mora progutati cijela na prazan želudac uz dovoljno tekućine. Istodobno uzimanje hrane može omesti apsorpciju lijeka. Zbog toga je posebno važno da bolesnici koji dodatno imaju produljeno vrijeme pražnjenja želuca uzimaju lijek pola sata prije doručka.

Budući da je dijabetička polineuropatija kronična bolest, može biti potrebno dugotrajno liječenje.

Temelj liječenja dijabetičke polineuropatije je optimalna kontrola dijabetesa.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### Pedijatrijska populacija

Berlithion se ne smije koristiti u liječenju djece i adolescenata, budući da ne postoje klinička iskustva.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ovaj lijek sadrži 42-51 mg sorbitola u jednoj mekoj kapsuli.

Slučajevi autoimunog inzulinskog sindroma (engl. Insulin Autoimmune Syndrome, IAS) prijavljeni su tijekom liječenja tioktatnom kiselinom. Bolesnici s genotipom humanog leukocitnog antigena poput HLA-DRB\*04:06 i HLA-DRB1\*04:03 alela, podložniji su razvitku IAS-a kada se liječe tioktatnom kiselinom. HLA-DRB1\*04:03 alel (omjer izgleda podložnosti prema IAS: 1,6) posebno je prisutan u bijelaca, s većom prevalencijom na jugu u odnosu na sjever Europe i HLA-DRB1\*04:06 alel (omjer izgleda podložnosti prema IAS: 56,6) posebno je prisutan u japanskih i korejskih bolesnika.

IAS je potrebno uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici spontane hipoglikemije u bolesnika koji koriste tioktatnu kiselinu (vidjeti dio 4.8.).

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Zabilježena je neučinkovitost cisplatina kod istodobne primjene Berlithiona.

Tioktatna kiselina je kelator metala i zbog toga se ne smije, iz osnovanih razloga, davati zajedno sa spojevima metala (npr. nadomjescima željeza, nadomjescima magnezija ili mliječnim proizvodima zbog sadržaja kalcija). Ako se cijela dnevna doza Berlithiona uzme 30 minuta prije doručka, nadomjesci željeza i magnezija mogu se uzeti poslijepodne ili navečer.

Učinak inzulina ili oralnih antidijabetika na snižavanje glukoze u krvi može biti povećan. Zbog toga je potrebna pažljiva kontrola glukoze u krvi, posebno u početku liječenja tioktatnom kiselinom.

U izoliranim slučajevima, može biti potrebno smanjiti dozu inzulina ili dozu oralnog antidijabetika kako bi se izbjegli simptomi niske glukoze u krvi.

#### Napomena:

Redovito konzumiranje alkohola predstavlja značajan faktor rizika za razvoj i napredovanje kliničke slike neuropatije te se time također može smanjiti uspješnost liječenja Berlithionom. Zbog toga se uvijek preporučuje da bolesnici s dijabetičkom polineuropatijom što je moguće više izbjegavaju konzumaciju alkohola. To se odnosi i na razdoblja u kojima se ne uzima terapija.

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

##### Plodnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazala učinak na plodnost.

##### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3.). Berlithion se smije koristiti u trudnoći samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

##### Dojenje

Nje poznato izlučuju li se tioktatna kiselina / metaboliti u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Berlithion uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Berlithion ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Kod prikaza učestalosti nuspojava koriste se sljedeće kategorije:

<b>Vrlo često:</b>	≥ 1/10
<b>Često:</b>	≥ 1/100 i < 1/10
<b>Manje često:</b>	≥ 1/1000 i < 1/100
<b>Rijetko:</b>	≥ 1/10 000 i < 1/1000
<b>Vrlo rijetko:</b>	< 1/10 000
<b>Nepoznato</b>	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

##### ***Poremećaji imunološkog sustava***

Vrlo rijetko: alergijske reakcije kao što su kožni osip, urtikarija i svrbež.  
Učestalost nije poznata: autoimuni inzulinski sindrom (vidjeti dio 4.4.)

##### ***Poremećaji metabolizma i prehrane***

Vrlo rijetko: hipoglikemija

##### ***Poremećaji živčanog sustava***

Vrlo rijetko: disgeuzija, glavobolja, omaglica

##### ***Poremećaji oka***

Vrlo rijetko: poremećaj vida

##### ***Poremećaji kože i potkožnog tkiva***

Vrlo rijetko: hiperhidroza

##### ***Poremećaji probavnog sustava***

Vrlo rijetko: mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u želucu i probavnom sustavu

##### ***Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene***

Vrlo rijetko:

Zbog poboljšane iskoristivosti glukoze može doći do pada razina šećera u krvi. Zabilježeni su simptomi niske razine šećera u krvi uz omaglicu, znojenje, glavobolju i poremećaje vida.

##### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

#### 4.9. Predoziranje

Kod predoziranja se mogu pojaviti mučnina, povraćanje i glavobolja.

Do ozbiljnih intoksikacija, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom, došlo je nakon slučajnoga oralnog unosa ili unosa s ciljem samoubojstva doza između 10 i 40 g tioktatne kiseline u kombinaciji s alkoholom. Klinička slika intoksikacije može se u početku manifestirati kao psihomotorni nemir ili pomračenje svijesti, i tipično je popraćena daljnjom progresijom uz generalizirane konvulzije i razvoj laktacidoze. Nadalje, hipoglikemija, šok, rabdomioliza, hemoliza, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), depresija koštane srži i višestruko otkazivanje organa opisani su kao posljedice intoksikacije visokim dozama tioktatne kiseline.

Terapijske mjere kod intoksikacije:

Čak i ako se samo sumnja na značajnu intoksikaciju Berlithionom (npr. > 10 mekih kapsula od 600 mg kod odraslih i > 50 mg/kg TT kod djece), indicirani su hitna hospitalizacija i poduzimanje mjera u skladu s općim načelima liječenja intoksikacije (npr. inducirano povraćanje, ispiranje želuca, aktivni ugljen itd.).

Liječenje generaliziranih konvulzija, laktacidoze i svih posljedica intoksikacije koje ugrožavaju život mora se temeljiti na načelima suvremenoga intenzivnog liječenja i mora biti simptomatsko. Korist od uporabe hemodijalize, hemoperfuzije ili tehnika filtracije za forsirano uklanjanje tioktatne kiseline nije do sada potvrđena.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, tioktatna kiselina  
ATK oznaka: A16AX01

Tioktatna kiselina je tvar srodna vitaminima, ali se stvara endogeno, s funkcijom koenzima u oksidativnoj dekarboksilaciji  $\alpha$ -keto kiseline.

Zbog hiperglikemije uzrokovane dijabetesom melitusom dolazi do vezanja glukoze za matriks proteina u krvnim žilama i stvaranja takozvanih "završnih proizvoda glikozilacije".

Ovaj proces uzrokuje smanjenje endoneuralnog protoka krvi te endoneuralnu hipoksiju/ishemiju, koja je povezana s povećanim stvaranjem slobodnih kisikovih radikala koji oštećuju periferne živce. Također je uočena deplecija antioksidansa, poput glutationa u perifernim živcima.

U ispitivanjima na štakorima, tioktatna je kiselina ulazila u interakciju s tim biokemijskim procesima, ubrzanim kod dijabetesa induciranog streptozocinom, smanjujući stvaranje krajnjih produkata glikozilacije, poboljšavajući endoneuralni protok krvi i povećavajući fiziološke antioksidativne razine glutationa. Ona također djeluje kao antioksidans za slobodne kisikove radikale u živcima dijabetičkih bolesnika.

Ovi učinci uočeni u eksperimentalnim uvjetima upućuju da tioktatna kiselina može poboljšati funkcionalnost perifernih živaca. To se odnosi na poremećaje osjeta kod dijabetičke polineuropatije, koji se mogu manifestirati kao dizestezije i parestezije kao što su npr. žarenje, bol, osjet utrnulosti i mravci.

Kao nadopuna dosadašnjim kliničkim spoznajama u simptomatskom liječenju dijabetičke polineuropatije tioktatnom kiselinom, u provedenom multicentričnom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom 1995. godine utvrđeni su povoljni učinci tioktatne kiseline na ispitivane simptome žarenja, parestezija, osjeta utrnulosti i boli.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

Tioktatna se kiselina brzo apsorbira nakon oralne primjene u ljudi. Kao rezultat učinka prvog prolaza kroz jetru, apsolutna bioraspoloživost (u usporedbi s intravenskom primjenom) oralno primijenjene tioktatne kiseline je oko 20%. Zbog brze distribucije u tkivima, poluvrijeme tioktatne kiseline u plazmi u ljudi je oko 25 minuta.

Relativna bioraspoloživost tioktatne kiseline nakon oralne primjene čvrstog dozirnog oblika iznosi više od 60% u odnosu na otopine koje se piju. Vršne razine u plazmi od oko 4  $\mu\text{g/ml}$  mjere se oko 0,5 h nakon oralne primjene 600 mg tioktatne kiseline.

U pokusima na životinjama (štakor, pas) pomoću radioaktivnog označavanja, u 80 - 90% slučajeva dokazano je izlučivanje pretežno renalnim putem i u obliku metabolita. I kod ljudi se u urinu nalaze samo male količine izlučene nepromijenjene tvari. Biotransformacija se pretežno odvija oksidacijskim skraćivanjem postraničnog lanca ( $\beta$ -oksidacija) i/ili S-metilacijom odgovarajućih tiola.

Tioktatna kiselina reagira *in vitro* s kompleksima metalnih iona (npr. sa cisplatinom). Tioktatna kiselina stvara slabo topive komplekse s molekulama šećera.

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

#### a) Akutna i kronična toksičnost

Profil toksičnosti karakteriziran je simptomima koji utječu i na vegetativni živčani sustav i na središnji živčani sustav.

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

#### b) Mutageni i tumorogeni potencijal

Istraživanja mutagenog potencijala nisu upućivala na mutacije gena ili kromosoma. Dokazi o tumorogenom potencijalu tioktatne kiseline nisu mogli biti izvedeni iz ispitivanja karcinogenosti nakon oralne primjene u štakora. Rezultati istraživanja učinka tioktatne kiseline na poticanje nastanka tumora uz karcinogenu tvar N-nitrozo-dietilamin (NDEA) bili su negativni.

#### c) Reproductivna toksičnost

Tioktatna kiselina nema utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj štakora do maksimalne ispitivane oralne doze od 68,1 mg/kg. Nisu opažena teratogena svojstva u kunića nakon intravenske injekcije sve do doza toksičnih za ženku.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

tvrda mast  
trigliceridi, srednje duljine lanca  
sorbitol (70 postotni), tekući, nekristalizirajući  
glicerol (85 postotni)  
želatina  
titanijev dioksid (E 171)  
boja karmin crvena (E120)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 mekih kapsula u PVC/PVDC/Al blisteru, u kutiji

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Berlin-Chemie AG  
Glienicke Weg 125

12489 Berlin  
Njemačka

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-550943090

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 02. srpnja 2010.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. listopada 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Travanj, 2019.