

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Berlithion 600 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula s 24 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 755 mg tioktatne kiseline u obliku etilendiamino soli, što odgovara 600 mg tioktatne kiseline.

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 25 mg tioktatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, zelenkasto-žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje parestezija kod dijabetičke polineuropatije.

Berlithion 600 mg koncentrat za otopinu za infuziju je indiciran u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

U slučaju vrlo izraženih parestezija kod dijabetičke polineuropatije u odraslih preporučuje se intravenska primjena 24 ml (jedna ampula Berlithion 600 mg koncentrata za otopinu za infuziju) koncentrata za otopinu za infuziju na dan (što odgovara 600 mg tioktatne kiseline).

Način primjene

Nakon razrjeđivanja, koncentrat za otopinu za infuziju primjenjuje se intravenski tijekom 2 do 4 tjedna u početnoj fazi liječenja.

Lijek se daje kao kratka intravenska infuzija najmanje 30 minuta, nakon što se sadržaj jedne ampule Berilthiona 600 mg koncentrata za otopinu za infuziju promiješa s 250 ml 0,9-postotnom otopinom natrijeva klorida. Zbog osjetljivosti djelatne tvari na svjetlost, kratku infuziju je potrebno pripremiti neposredno prije primjene. Otopinu za infuziju potrebno je zaštititi od svjetlosti aluminijskom folijom. Otopina za infuziju zaštićena od svjetlosti stabilna je oko 6 sati. Infuzija mora trajati najmanje 30 minuta.

Kao kontinuiranu terapiju preporučuje se uzimati 600 mg tioktatne kiseline dnevno u farmaceutskom obliku za oralnu uporabu.

Temelj liječenja dijabetičke polineuropatije je optimalna kontrola dijabetesa.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Berlithion 600 mg koncentrat otopine za infuziju u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Stoga se lijek ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe:

Nije potrebno posebno prilagođavanje doze.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije:

Nije potrebno snižavanje doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre:

Nije potrebno snižavanje doze kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Uz parenteralnu primjenu tioktatne kiseline primijećene su reakcije preosjetljivosti, sve do razvoja anafilaktičkog šoka (vidjeti dio 4.8.). U skladu s tim, bolesnici moraju biti pod nadzorom. U slučaju pojave ranih simptoma (npr. svrbež, mučnina, malaksalost, itd.), odmah je potrebno prekinuti liječenje; mogu biti potrebne dodatne terapijske mjere.

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.)

Pedijatrijska populacija

Berlithion 600 mg koncentrat otopine za infuziju ne smije se koristiti u liječenju djece i adolescenata, s obzirom na to da ne postoje klinička iskustva.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tioktatna kiselina je kelator metala te *in vitro* reagira s kompleksima metalnih iona (npr. sa cisplatinom). Istodobna primjena Berlithiona 600 mg koncentrata za infuziju sa cisplatinom može dovesti do izostanka učinka cisplatina.

Učinak inzulina ili oralnih antidijabetika na snižavanje razine glukoze u krvi može biti povećan. Zbog toga je potrebna pomna 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 razine glukoze u krvi.

Napomena:

Redovito konzumiranje alkohola značajan je faktor rizika za razvoj i napredovanje kliničke slike neuropatije, te se time može smanjiti uspješnost liječenja Berlithionom 600 mg koncentratom za otopinu za infuziju.

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

Opća načela farmakoterapije nalažu primjenu lijekova u trudnoći i dojenju samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tioktatne kiseline u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3.). Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala bilo kakav utjecaj na rani embrionalni razvoj, odnosno nisu uočena embriotoksična svojstva.

Ne preporučuje se primjenjivati Berlithion 600 mg koncentrat za otopinu za infuziju tijekom trudnoće osim uz strogu indikaciju liječnika.

Dojenje

Nije 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.

Plodnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala bilo kakav utjecaj na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Berlithion 600 mg koncentrat za otopinu za infuziju može uzrokovati nuspojave poput omaglice, konvulzija ili poremećaja vida. U tim slučajevima može biti smanjena sposobnost reagiranja, aktivnog sudjelovanja u cestovnom prometu i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Kod prikaza učestalosti nuspojava koriste se sljedeće kategorije:

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

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: purpura i trombopatije.

Poremećaji imunološkog sustava

Učestalost nije poznata: autoimuni inzulinski sindrom (vidjeti dio 4.4.)

Mogu se pojaviti alergijske reakcije na koži s urtikarijom, svrbežom, ekcemom i osipom, te sistemske reakcije, sve do šoka.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: hipoglikemija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo rijetko: omaglica, promijenjen ili poremećen osjet okusa, glavobolja.

Konvulzije i dvoslike vrlo su rijetko primijećene nakon intravenske primjene tioktatne kiseline.

Poremećaji oka

Vrlo rijetko: poremećaj vida

Poremećaji probavnog sustava

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: hiperhidroza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: pritisak u glavi i otežano disanje koji spontano prestaju često se pojavljuju nakon brze intravenske injekcije.

Vrlo rijetko: reakcije na mjestu primjene su vrlo rijetko prijavljene.

Vrlo rijetko: zbog poboljšane iskoristivosti glukoze može doći do pada razine 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 mogu se 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, rhabdmioliza, 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 tioktatnom kiselinom (npr. > 80 mg/kg tjelesne težine (TT) 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. Dosad nije potvrđena korist od uporabe hemodijalize, hemoperfuzije ili tehnika filtracije za forsirano uklanjanje tioktatne kiseline.

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 α -keto kiselina.

Zbog hiperglikemije uzrokovane dijabetesom melitusom dolazi do vezanja glukoze za matriks proteina u krvnim žilama i stvaranja takozvanih "završnih proizvoda glikozilacije". Taj proces uzrokuje smanjenje endoneuralnog protoka krvi i 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 kiselina ulazila je u interakciju s tim biokemijskim procesima ubrzanim kod dijabetesa induciranog streptozocinom, smanjujući stvaranje završnih proizvoda glikozilacije, poboljšavajući endoneuralni protok krvi, povećavajući fiziološke antioksidativne razine glutaciona, te djelujući kao antioksidans za slobodne kisikove radikale u živcima dijabetičkih bolesnika.

Ti učinci uočeni u eksperimentalnim uvjetima upućuju na to 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 žarenje, bol, osjet utrnulosti i mravinjanje.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Tioktatna kiselina izrazito je podložna učinku prvog prolaska kroz jetru. Postoje značajne interindividualne fluktuacije sistemske raspoloživosti tioktatne kiseline. Tioktatna kiselina se biotransformira oksidacijom pobočnog lanca i konjugacijom, a pretežno se izlučuje renalnim putem.

Poluvrijeme tioktatne kiseline u plazmi kod ljudi je oko 25 minuta, a ukupni klirens plazme je 10-15 ml/min/kg. Na kraju 30-minutne infuzije 600 mg nađeno je 20 µg/ml tioktatne kiseline u plazmi. U pokusim na životinjama (štakor, pas), pomoću označavanja radioizotopima, pokazano je da se 80 do 90 % ukupne doze izlučuje renalnim putem i to uglavnom u obliku metabolita. I kod ljudi se u urinu nalaze samo male količine izlučene nepromijenjene tvari. Biotransformacija se najvećim dijelom odvija putem oksidativnog skraćivanja pobočnog lanca (β -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 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-nitrozodietilamin (NDEA) bili su negativni.

c) Reproductivna toksičnost

Tioktatna kiselina nema utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj kod štakora do maksimalne ispitivane oralne doze od 68,1 mg/kg. Nisu nađene teratogene karakteristike u kunića nakon intravenske injekcije, sve do maternotoksičnog raspona doza.

d) Hormonski učinci

Ispitivanja na životinjama ukazuju da tioktatna kiselina može utjecati na razinu tiroidnih hormona što znači da teoretski može imati isti učinak kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije
dušik
argon

6.2. Inkompatibilnosti

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

Berlithion 600 mg koncentrat za otopinu za infuziju inkompatibilan je s otopinom glukoze, Ringerovom otopinom, kao i s otopinama za koje se zna da reagiraju sa SH grupama ili disulfidnim mostovima.

Za pripremu infuzije uz Berlithion 600 mg koncentrat za otopinu za infuziju smije se koristiti isključivo fiziološka otopina natrijeva klorida.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja otopinom natrijeva klorida je 6 sati, uz zaštitu od svjetlosti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

24 ml koncentrata za otopinu za infuziju u smeđoj staklenoj ampuli (staklo tip I) s bijelim prstenom za lomljenje
Kutija s 5 ampula.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Horvatova 80/A
10020 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

HR-H-882057376

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipanj 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28 kolovoza 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. lipnja 2021.