

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

Берлитион® 600 ЕД, 600 мг концентрат за раствор за инфузија

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја ампула со 24 мл концентрат за раствор за инфузија содржи 600 мг тиоктинска киселина како тиоктинска киселина етан-1,2 диаминска сол (1:x)

За целосна листа на ексципиенси, видете под точка 6.1

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

## Концентрат за раствор за инфузија

#### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1. Терапевтски индикации

Парестезии кај дијабетична полиневропатија.

#### 4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

### Дозирање

Кај силно изразените парестезии од дијабетична полиневропатија, кај возрасни препорачлива е интравенска имплементација на доза од 24 мл (1 Берлитион® 600 ЕД ампула) концентрат за раствор за инфузија на ден (еквивалентно на 600 мг тиоктинска киселина / ден)

## Педијатриска популација

Нема расположиви податоци

## Начин на употреба

По разређувањето, концентратот за раствор за инфузија се применува интравенски во период од 2 до 4 недели во почетната фаза на третманот.

Интравенска администрација треба се спроведе како кратка инфузија во текот на најмалку 30 минути по мешање на содржината на 1 Берлитион® 600 ЕД ампула со раствор од 250 мл 0,9% раствор на натриум хлорид. Поради чувствителноста на активната супстанција на светлина, кратката инфузија не треба да се подготвува до кратко време пред самата употреба. Растворот за инфузија треба да биде заштитен од светлина со алуминиумска фолија. Вака заштитен од светлина, растворот за инфузија е стабилен во текот на приближно 6 часа. Треба да се обезбеди дека ќе се испочитува минималното времетраење на инфузијата од 30 минути.

300 мг до 600 мг тиоктинска киселина дневно, во дози форми за орална употреба, треба да се употребуваат како континуирана терапија.

Основа на терапијата на дијабетичната полиневропатија е оптимална контрола на дијабетесот.



#### 4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Берлитион® 600 ЕД е контраиндициран кај пациенти со позната хиперсензитивност на активната супстанција или на било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

#### 4.4. ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТпаЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Реакции на преочувствителност до анафилактични шок забележани се во асоцијација со парентералната употреба на тиоктинска киселина (види дел 4.8). Според тоа, пациентите треба да се следат соодветно. Во случај на појава на рани симптоми (на пример, чешање, гадење, слабост, итн.), терапијата треба веднаш да се прекине; можно е да има потреба од дополнителни терапевтски мерки.

Пријавени се случаи на инсулински автоимунолошки синдром (ИАС) за време на третманот со тиоктинска киселина. Пациентите со хуман леукоцитен антиген генотип како HLA-DRB1 \* 04:06 и HLA-DRB1 \* 04:03 алели, поверојатно е да развијат ИАС кога се третираат со тиоктинска киселина. HLA-DRB1 \* 04:03 алел (шанса за подложност на ИАС во сооднос: 1,6) забележан е особено кај белите луѓе, со повисока преваленца во Јужна Европа и HLA-DRB1\*04:06 алел (шанса за подложност на ИАС во сооднос: 56,6) особено застапен кај јапонските и корејските пациенти.

ИАС треба да се земе во предвид во диференцијалната дијагноза на спонтанa хипогликемија кај пациенти кои употребуваат тиоктинска киселина (види дел 4.8).

##### Педијатриска популација

Децата и адолесцентите треба да бидат исклучени од третманот со Берлитион® 600 ЕД, бидејќи не постои соодветно клиничко искуство.

#### 4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Губење на дејството на цисплатин при истовремена терапија со Берлитион® 600 ЕД.

Може да го зголеми дејството на инсулинот или оралните антидијабетици врз намалувањето на гликозата во крвта. Поради тоа, индицирана е честа проверка на гликозата во крвта, особено во почетната фаза на терапијата со тиоктинска киселина. Во некои случаи, тоа може да биде потребно да се намали дозата на инсулин или доза на орални антидијабетици за да се избегнат симптомите на ниско ниво на гликоза во крвта.

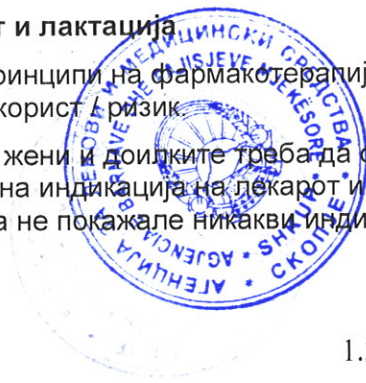
##### Забелешка:

Редовното консумирање на алкохол претставува значителен фактор на ризик за развојот и прогресијата на невропатска клиничка слика и исто така може да го наруши успехот на третманот со Берлитион® 600 ЕД. Затоа, секогаш се препорачува пациентите со дијабетична полиневропатија, колку што е можно повеќе да ја избегнуваат употребата на алкохол. Ова се однесува и на интервалите без терапија.

#### 4.6. Бременост и лактација

Општите принципи на фармакотерапија и лактација по внимателна проценка на соодносот корист и ризик.

Бремените жени и доилките треба да се подложат на терапија со тиоктинска киселина само по јасна индикација на лекарот и покрај тоа што репродуктивните токсиколошки испитувања не покажале никакви индикации за плодноста и раниот ембрионален развој.



Не постојат сознанија за можното преминување на тиоктинската киселина во мајчиното млеко.

#### 4.7. ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕТО СО МОТОРНИ ВОЗИЛА ИЛИ МАШИНИ

Берлитион® 600 ЕД немаат никакво или имаат незабележително влијание врз способноста за управување со моторни возила и машини.

#### 4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

За класификација на несакани дејства се користи следната конвенција:

|              |                                                     |
|--------------|-----------------------------------------------------|
| Многу чести: | $\geq 1/10$                                         |
| Чести:       | $\geq 1/100$ до $< 1/10$                            |
| Повремени:   | $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$                         |
| Ретки:       | $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$                      |
| Многу ретки: | $< 1/10,000$                                        |
| Непознато:   | не може да се процени според расположивите податоци |

##### *Пореметувања на крвта и лимфниот систем*

Во ретки случаи забележана е појава на пурпура и тромбопатии после интравенска администрација на тиоктинска киселина

##### *Имунолошки нарушувања*

Многу ретки: алергиски реакции како што се осип на кожата, уртикарија и чешање

Непознато: инсулински автоимунолошки синдром (види дел 4.4)

##### *Нарушувања на нервниот систем*

Многу ретки: Промени или нарушувања на стилото за вкус. Конвулзии и удвоена визуелна перцепција биле забележани многу ретко по интравенска администрација на тиоктинска киселина.

##### *Општи пореметувања и состојби на местото на администрација*

Повремени: Притисок во главата и потешкотии во дишењето кои спонтано се разрешуваат можат да се појават по рапидна интравенска инјекција.

Многу ретки: Во многу ретки случаи може да дојде до реакции на местото на администрација. Нивото на гликоза во крвта може да падне поради подобрување на искористувањето на гликозата. Опишани се поплаки слични на хипогликемија, со вртоглавица, потење, главоболка и визуелни нарушувања.

##### Известување за сомнителни несакани реакции

Важно е да се пријават сомнителните несакани дејства по одобрувањето на лекот. Овозможува следење на билансот на корист / ризик на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем за следење несакани дејства.

#### 4.9. Предозирање

При предозирање може да дојде до гадење, повраќање и главоболка.

Случаи на сериозна интоксикација, во некои случаи со смртоносен исход, забележани се по случајно или самоубиствено внесување на орални дози помеѓу 10 и 40 гр тиоктинска киселина во комбинација со алкохол. Сликата за клиничко труење првично може да се претстави како психомоторен немир или замаглување на свеста и обично е придружена со понатамошна прогресија преку општи конвулзии и формирање на млечна ацидоза. Како последици на интоксикацијата со високи дози на тиоктинска киселина забележани се и хипогликемија, шок, рабдомиолиза, хемолиза, дисеминирана интраваскуларна коагулација (ДИК), депресија на коскената срцевина и мултиорганска инсуфициенција.

Терапевтски мерки при интоксикација:

Дури и при сомневање за значителна интоксикација со Берлитион® 600 ЕД (на пр. > 80 мг/кг телесна тежина кај возрасни и > 50 мг / кг телесна тежина кај деца) индициран е прием во болница, без одлагање и институција на мерки според општите принципи за третман на случајна интоксикација (на пример, индуцирано повраќање, гастрична лаважа, активен јаглен итн.). Третманот на генерализираните конвулзии, млечната ацидоза и сите други опасни по живот последици од интоксикација мора да биде насочен кон принципите на модерната интензивна терапија и мора да биде симптоматски. Користа од хемодијализа, хемоперфузија или техники на филтрација за присилната елиминација на тиоктинската киселина во моментот не е потврдена.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Други лекови за третман на алиментарен тракт и метаболизам

АТС код: A16AX01

Тиоктинската киселина е налик на витамин, но ендогено формирана супстанца со коензимска функција во оксидативната декарбоксилација на  $\alpha$ -кето киселините.

Хипергликемијата предизвикана од дијабетес мелитус резултира во врзување на гликозата за матриксните протеини на крвните садови и во формирање на така наречени крајни производи на напредна гликозилација. Овој процес доведува до намалување на ендоневралниот проток на крв и кон ендоневрална хипоксија / исхемија, што е поврзано со зголемено производство на слободни кислородни радикали, што го оштетува периферниот нерв. Исто така, забележано е намалување на антиоксидансите, како што е глутатион кај периферниот нерв.

Во испитувањата на стаорци, тиоктинската киселина зема активно учество во овие биохемиски процеси, предизвикани од стрептозоцин-индуциран дијабетес, со намалување на формирањето на крајни продукти на напредна гликозилација, подобрување на ендоневралниот крвен проток и зголемување на физиолошките антиоксидантни нивоа на глутатион. Исто така делува како антиоксидант за слободни радикали на кислород кај дијабетичниот нерв.

Овие ефекти, забележани во експерименталната поставка, сугерираат дека функционалноста на периферните нерви може да се подобри со тиоктинска киселина. Ова се однесува на сензорните нарушувања кај дијабетичната полиневропатија, кои може да се појават како дизестезија и парестезии како што се печење, болка, чувство на вкочанетост и трпнење.

Дополнувајќи ги клиничките сознанија до денес, во симптоматскиот третман на дијабетична полиневропатија со тиоктинска киселина, во мултицентрична, плацебо-контролирана студија спроведена во 1995 година, утврдено е поволното дејство на



тиоктинската киселина врз испитаните симптоми на печење, парестезии, чувство на вкочанетост и болка.

## 5.2. Фармакокинетски својства

Тиоктинската има нагласен ефект на прв премин низ црниот дроб. Постојат значителни индивидуални флукуации во нејзината системска расположивост. Тиоктинската киселина се биотрансформира преку оксидација на страничниот синцир и конјугација, и се елиминира претежно ренално.

Полуживотот на тиоктинската киселина во плазмата кај луѓето е приближно 25 минути а вкупниот плазма клиренс е 15 мл / мин / кг. На крајот од 30-минутната инфузија од 600 мг, плазмените нивоа се приближно 20  $\mu$ г / мл. Преку радиоактивно означување кај експерименти со животни (стаорец, куче), можно е да се покаже во 80 - 90% дека доминантна е бубрежната патека на екскреција и тоа во форма на метаболити. Кај луѓето, исто така, во урината се наоѓа само мала количина на излачена непроменета супстанција. Биотрансформацијата се одвива претежно преку скратување на оксидативниот страничен ланец ( $\beta$ -оксидација) и / или S-метилација на соодветните тиоли.

Тиоктинската киселина реагира ин витро со метални јонски комплекси (на пример, со цисплатин). Тиоктинската киселина формира умерено-растворливи комплекси со молекулите на шеќер.

## 5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

### а) Акутна и хронична токсичност

Профилот на токсичност се карактеризира според симптомите кои влијаат врз вегетативниот нервен систем и централниот нервен систем.

По повторна апликација, понатамошните целни органи на токсичните дози се главно црниот дроб и бубрезите.

### б) Мутаген и тумороген потенцијал

Истражувањата за мутаген потенцијал не откриле никакви индикации за генетски или хромозомски мутации. Од студијата за канцерогеност по орална администрација кај стаорци не можеле да се изведат докази за туморогениот потенцијал на тиоктинската киселина. Студијата за испитување на туморогеното влијание на тиоктинската киселина со канцерогениот N-нитрозо-едиторијал (NDEA), се покажа негативна.

### в) Репродуктивна токсичност

Тиоктинската киселина нема влијание врз плодноста и раниот ембрионски развој кај стаорци до максимално тестирана орална доза од 68,1 мг / кг. Не се најдени тератогени својства кај зајаци по интравенска инјекција која се протега во опсегот на дози на токсичност кај мајката.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1. Листа на ексципиенси

Вода за инјекции  
Нитроген

Аргон

**6.2. Инкомпатибилности**

Тиоктинската киселина реагира ин витро со метални јонски комплекси (на пример, со цисплатин). Тиоктинската киселина формира ретко растворливи комплекси со молекули на шеќер (на пр., раствор за фруктоза).

Берлитион® 600 ЕД е некомпатибилен со раствор на гликоза, Ringer-ов раствор, како и раствори за кои се знае дека реагираат со SH групи или дисулфидни мостови.

Физиолошкиот раствор на натриум хлорид се користи исклучиво како носителски раствор за употреба со инфузија на Берлитион® 600 ЕД.

**6.3. Рок на употреба**

36 месеци.

*Рок на траење по разредување со физиолошки раствор од натриум хлорид е приближно 6 часа со заштита од светлина*

**6.4. Начин на чување**

Чувајте ги ампулите во надворешното пакување за да заштитите од светлина!

**6.5. Пакување**

25 ml килибарни стаклени ампули со бел прстен за прекршување.

**6.6. Специјални мерки за отстранување и манипулација**

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

**7. ИМЕ И И АДРЕСА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ:**

БЕРЛИН-ХЕМИ/ А.МЕНАРИНИ МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ СКОПЈЕ  
УЛ. МЕТОДИЈА ШАТОВОВ ШАРЛО БР.1/2-15 СКОПЈЕ - КИСЕЛА ВОДА

**8. БРОЈ НА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ:**

11-6381/2

**9. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ:**

14.11.2019

**10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

**11. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ НА ЛЕКОТ**

ЛЕКОТ МОЖЕ ДА СЕ ПРИМЕНУВА САМО ВО ЗДРАВСТВЕНА ОРГАНИЗАЦИЈА (3)

