

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Berlithion 600 mg capsule moi

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă moale conține 600 mg de acid tioctic.

Excipient cu efect cunoscut: sorbitol (E 420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi.

Capsule moi, alungite de culoare roz.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Parestezii în afectarea nervilor pe fon de diabet (polineuropatia diabetică).

#### 4.2 Dozare și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată este de 1 capsulă Berlithion (ce corespunde la 600 mg de acid tioctic), care trebuie luată o singură dată aproximativ cu 30 minute înainte de prima masă.

În paresteziile foarte pronunțate din polineuropatia diabetică, la faza inițială se recomandă administrarea intravenoasă.

##### Copii și adolescenți

Berlithion nu se va administra la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3).

##### Mod de utilizare

Capsulele de Berlithion trebuie luate pe stomacul gol, înghițite întregi cu suficient lichid. Administrarea concomitentă a medicamentului cu alimente poate deregla penetrarea acidului tioctic în sânge. Pacienților care, din motive diferite au evacuare gastrică încetinită este deosebit de important să se ia medicamentul cu o jumătate de oră înainte de micul dejun.

Deoarece polineuropatia diabetică este o boala cronică, poate fi nevoie de o terapie pe termen lung.

Baza tratamentului polineuropatiei diabetice este reprezentată de controlul optim al diabetului.

#### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la acid tioctic sau la unul dintre excipienții menționați în pct. 6.1.

##### Notă:

La copii și adolescenți nu se recomandă tratamentul cu Berlithion, deoarece nu există experiență clinică pentru aceste grupe de vârstă.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Berlithion conține sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă a tratamentului cu Berlithion poate diminua efectul cisplatinei.

Acidul tioctic este un agent de chelare a metalelor și, prin urmare, conform principiilor de bază ale farmacoterapiei, nu ar trebui să fie utilizat în asociere cu compuși metalici (de exemplu, suplimentele care conțin fier sau magneziu, produsele lactate, deoarece acestea conțin calciu), deoarece poate avea loc o scădere a efectului. Dacă doza zilnică totală de Berlithion este luată cu 30 de minute înainte de micul dejun, suplimente alimentare care conțin fier și magneziu ar trebui să fie luate în mijlocul zilei sau seara.

Poate fi potențat efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, în special la începutul terapiei cu acid tioctic. În cazuri izolate, poate fi necesară micșorarea dozei de insulină sau de antidiabetice orale pentru a evita apariția simptomelor de hipoglicemie.

#### Notă:

Consumul regulat de alcool reprezintă un factor de risc important pentru dezvoltarea și progresia tabloului clinic de neuropatie și, astfel, poate afecta, de asemenea, succesul unui tratament cu Berlithion. Prin urmare, se recomandă ca pacienții cu polineuropatie diabetică să evite consumul de alcool, pe cât este posibil. Acest lucru este valabil și pentru intervale de pauză între etapele de tratament.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Fertilitatea

Studiile de toxicitate în ceea ce privește reproducerea nu au demonstrat date cu privire la efectul asupra fertilității.

##### Sarcina

În studiile pe animale nu au fost demonstrate efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi. pct 5.3). Berlithion în timpul sarcinii poate fi utilizat numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc.

##### Alăptarea

Despre o posibilă trecere a acidului tioctic sau a metaboliților săi în laptele matern la om nu este cunoscut nimic. Trebuie să se decidă dacă se va suspenda alăptarea sau se va întrerupe/abține de la terapia cu Berlithion, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce autovehicule și de a manevra utilaje**

Berlithion nu influențează capacitatea de a conduce autovehicule sau de a manevra utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

La evaluarea reacțiilor adverse, sunt utilizate următoarele criterii de frecvență:

<b>Foarte frecvente:</b>	≥1/10
<b>Frecvente:</b>	≥ de la 1/100 până la < 1/10
<b>Mai puțin frecvente:</b>	≥ de la 1/1.000 până la < 1/100
<b>Rare:</b>	≥ de la 1/10.000 până la < 1/1.000
<b>Foarte rare:</b>	<1/10.000
<b>Cu frecvență necunoscută:</b>	care nu pot fi estimate din datele disponibile.

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Foarte rare: reacții alergice, cum ar fi erupții cutanate, urticarie și prurit.

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Foarte rare: hipoglicemie

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: vertij

Foarte rare: disgeuzie, dureri de cap, hiperhidroza.

#### *Tulburări din partea organelor de vedere*

Foarte rare: dereglări de vedere

#### *Tulburări din partea tractului gastro-intestinal*

Frecvente: greață

Foarte rare: vomă, dureri în stomac și intestine, diaree

#### *Tulburări generale*

Nivelul glicemiei poate scădea în cazuri foarte rare din cauza utilizării crescute a glucozei. Au fost raportate acuze legate de hipoglicemie cu amețeli, transpirație, cefalee și tulburări de vedere.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acesta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amed.md](http://www.amed.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md)

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj pot apărea amețeli, vomă și cefalee.

După ingestia accidentală sau în scop suicidar a unor doze orale de 10 - 40 g de acid tioctic în combinație cu alcool, au fost observate intoxicații severe, în unele cazuri letale. Tabloul clinic în caz de intoxicație se prezintă inițial cu agitație psihomotorie sau tulburări de conștiență și evoluează, în mod tipic, până la convulsii generalizate și acidoză lactică. În plus, printre consecințele intoxicației cu doze crescute de acid tioctic au fost descrise hipoglicemia, șocul, rabdomioliza, hemoliza, coagularea intravasculară diseminată (CID), supresia măduvei osoase și insuficiența multiplă de organe.

#### Măsuri terapeutice în caz de intoxicație:

Chiar dacă există doar o suspiciune de intoxicație substanțială cu acid tioctic (de exemplu > 10 capsule a câte 600 mg la adulți și > 50 mg/kg greutate corporală la copii), sunt indicate internarea de urgență în spital și instituirea procedurilor, în conformitate cu principiile generale de tratament din intoxicații (de exemplu, inducerea vomei, lavajul gastric, cărbunele activat etc.). Tratamentul convulsiilor

generalizate, al acidozei lactice și al tuturor celorlalte consecințe ale intoxicației care pun viața în pericol trebuie să fie conformitate cu principiile moderne de terapie intensivă și trebuie să fie simptomatic. Beneficiul metodelor de hemodializă, hemoperfuzie și filtrare în eliminarea forțată a acidului tiotic până în prezent nu a fost demonstrat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: diferite medicamente pentru tractul digestiv și metabolism. Codul ATC: A16AX01

Acidul tiotic este o substanță de tipul vitaminelor care se produce endogen, cu funcție de coenzimă în procesul de decarboxilare oxidativă a  $\alpha$ -cetoacizilor.

Hiperglicemia produsă de diabetul zaharat determină atașarea de glucoză la matricea proteică a vaselor sangvine și formarea așa-numitor „produși finali de glicozilare avansată”. Acest proces determină scăderea fluxului sanguin endoneural și hipoxie/ischemie endoneurală, care este asociată cu creșterea producției de radicali liberi de oxigen, care produc leziuni ale nervilor periferici. De asemenea, a mai fost observată depleția antioxidantilor, cum ar fi glutathionul, la nivelul nervilor periferici.

În investigațiile pe șobolani, acidul tiotic a interacționat cu aceste procese biochimice precipitate în diabetul indus de streptozocină prin diminuarea formării de produse finale de glicozilare avansată, ameliorarea fluxului sanguin endoneural, creșterea nivelurilor antioxidante fiziologice de glutathion și ca un antioxidant pentru radicalii de oxigen liberi la nivelul nervilor periferici diabetici.

Aceste efecte observate în studii experimentale sugerează că funcționalitatea nervilor periferici poate fi îmbunătățită prin intermediul acidului tiotic. Acest lucru se referă la tulburările senzoriale din polineuropatia diabetică, care se pot manifesta prin disesteziile și paresteziile, cum ar fi, de exemplu, senzație de arsură, durere, senzație de amorțeală și furnicături.

Suplimentar la concluziile clinice la care s-a ajuns până în prezent referitor la tratamentul simptomatic al polineuropatiei diabetice cu acid tiotic, efectul favorabil al acidului tiotic asupra simptomelor studiate de senzații de arsură, parestezie, amorțeală și durere a fost demonstrat în cadrul unui studiu multicentric, placebo controlat, efectuat în 1995.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

La om acidul tiotic după administrarea orală se absoarbe rapid. Datorită efectului pronunțat al primului pasaj prin ficat biodisponibilitatea absolută (în comparație cu administrarea i/v) a acidului tiotic este de aprox. 20%. Datorită distribuției rapide în țesuturi timpul de înjumătățire a acidului tiotic în plasma umană este de aprox. 25 minute.

Biodisponibilitatea relativă a acidului tiotic după administrarea orală a formelor de dozare solide, în raport cu soluțiile intravenoase este mai mare de 60%. Conținutul maxim în plasmă este de aprox. 4 mcg/ml, se atinge după cca. 0,5 ore după administrarea orală a 600 mg de acid tiotic.

Utilizând marcarea radioactivă pe modele animale (șobolan, câine), în 80-90% cazuri, a fost demonstrată o cale de eliminare predominant renală, în special sub formă de metaboliți. La om, de asemenea, în urină se detectează numai cantități mici de

substanță excretată intactă. Biotransformarea se face predominant pe calea reducerii oxidative a lanțurilor laterale ( $\beta$ -oxidare) și/sau prin S-metilarea tiolilor corespunzători.

Acidul tioctic reacționează *in vitro* cu complexele de ioni metalici (de exemplu, cu cisplatina). Acidul tioctic formează complexe greu de dizolvat cu moleculele de glucoză.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### a) Toxicitate acută și cronică

Profilul de toxicitate este caracterizat prin simptome care afectează sistemul nervos vegetativ și central.

După administrarea repetată, următoarele organe-țintă ale dozelor toxice sunt, în principal, ficatul și rinichii.

#### b) Potențial mutagen și carcinogen

Studiile asupra potențialului mutagen nu au dovedit existența unor mutații genice sau cromozomiale. Dovada unui potențial carcinogen al acidului tioctic nu a fost determinată într-un studiu de carcinogeneză care a fost efectuat după administrarea orală a acidului tioctic la șobolani. Un alt studiu, referitor la efectul promotor tumoral al acidului tioctic în asociere cu compusul carcinogenic N-nitrozo-dimetilamina (NDEA), a fost negativ.

#### c) Toxicitate reproductivă

Acidul tioctic nu are nicio influență asupra fertilității și a dezvoltării timpurii a embrionului la șobolan până la o doză orală maximă testată de 68,1 mg/kg. Nu s-au descoperit proprietăți mutagene după injectarea intravenoasă la iepure în intervalul de dozare toxică maternă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Grăsimi tari

Trigliceride cu lanț mediu

Soluție de sorbitol 70% necristalizat (substanță uscată)

Glicerol 85% (substanță uscată)

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Carmin lac (E 120).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Termenul de valabilitate**

36 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie pliabilă cu blistere alcătuită din PVC filmate acoperite cu PVDC și folie de aluminiu.

Ambalaj original cu 15 și 30 capsule moi.

Nu toate dimensiunile ambalajului pot fi comercializate.

**6.6 Precauții speciale pentru manipulare și eliminarea reziduurilor**

Nu există precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor.

**7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

22343

**9. DATA AUTORIZĂRII**

10.05.2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>