

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Типлито, 4 мг/2 мл, раствор для внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тиоколхикозид.

Каждый мл раствора для внутримышечного введения содержит 2 мг тиоколхикозида.

Каждая ампула объемом 2 мл содержит 4 мг тиоколхикозида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Раствор желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Типлито показан у взрослых и подростков старше 16 лет в качестве адъювантной терапии болезненных мышечных спазмов при острой патологии позвоночника.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая и максимальная разовая доза составляет 4 мг каждые 12 часов.

Максимальная суточная доза составляет 8 мг.

Продолжительность лечения не должна превышать 5 дней.

Дети

Режим дозирования для подростков в возрасте от 16 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Препарат Типлито не следует применять у детей в возрасте до 16 лет. Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 16 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутримышечно.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к тиоколхикозиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- периферический паралич и мышечная гипотония;
- применение у женщин детородного возраста, не использующих контрацепцию;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 16 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Типлито следует применять с осторожностью при нарушении функции печени. В пострегистрационном периоде при применении тиоколхикозид зарегистрированы случаи цитолитического и холестатического гепатита. Тяжелые случаи (например, фульминантный гепатит) наблюдались у пациентов, одновременно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или парацетамол. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о любых признаках гепатотоксичности (см. раздел 4.8.).

При одновременном применении с алкоголем возможно значительное усиление такого побочного эффекта, как сонливость. Рекомендуется избегать употребления алкоголя во время применения тиоколхикозид.

Тиоколхикозид может вызвать судороги, особенно у пациентов с эпилепсией или у пациентов с риском развития судорог. Необходимо наблюдение за пациентом после внутримышечного введения тиоколхикозид в связи с возможностью возникновения вазовагального обморока (см. раздел 4.8.).

Доклинические исследования показали, что один из метаболитов тиоколхикозид (SL59.0955) вызывал анеуплоидию (изменение числа хромосом в делящихся клетках) в концентрациях, близких к наблюдаемым у человека при пероральном приеме тиоколхикозид в дозе 8 мг 2 раза в день. Анеуплоидия рассматривается как фактор риска тератогенности, эмбрио-/фетотоксичности, спонтанного аборта, снижения мужской фертильности и потенциальный фактор риска развития рака (см. раздел 5.3.). В качестве меры предосторожности следует избегать применения препарата в дозах, превышающих рекомендуемые, или длительного применения (см. разделы 4.2.).

Пациенты должны быть проинформированы о потенциальном риске в случае наступления беременности и необходимости использования эффективных методов контрацепции.

Возможно усиление проявлений нежелательных реакций при одновременном применении с другими миорелаксантами.

Вспомогательные вещества

Препарат Типлито содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну ампулу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействий препарата Типлито не проводились.

Не рекомендуется применять тиоколхикозид одновременно с другими лекарственными средствами, оказывающими миорелаксирующее действие на костно-мышечную систему, поскольку возможно взаимоусиливающее действие, включая возможное увеличение частоты возникновения побочных эффектов. При необходимости применения других миорелаксантов в сочетании с тиоколхикозидом необходимо обеспечить наблюдение за пациентом.

При одновременном применении с препаратами, угнетающими центральную нервную систему, в том числе с алкоголем, антигипертензивными средствами, курареподобными препаратами возможно усиление миорелаксации и угнетение центральной нервной системы, развитие гипотонии.

При одновременном применении с антикоагулянтами повышается риск кровотечений.

По данным клинических наблюдений, тиоколхикозид успешно и безопасно применяется в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами, фенилбутазоном, анальгетиками и препаратами, применяемыми для лечения невритов, анаболическими стероидами, седативными средствами, барбитуратами и сукцинилхолином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении тиоколхикозида у беременных женщин ограничены, поэтому потенциальная опасность для эмбриона и плода неизвестна. Исследования на животных показали тератогенный эффект (см. раздел 5.3.). Препарат Типлито противопоказан во время беременности и женщинам с детородным потенциалом, не использующим эффективные средства контрацепции (см. раздел 4.3.).

Лактация

Поскольку тиоколхикозид проникает в материнское молоко, применение препарата Типлито противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.).

Фертильность

В исследовании фертильности, проведенном на крысах, при введении в дозах до 12 мг/кг (в дозах, не вызывающих клинического эффекта), нарушений фертильности не наблюдалось. Тиоколхикозид и его метаболиты в различных концентрациях обладают способностью вызывать анеуплоидию (см. раздел 4.4.), что может быть фактором риска снижения

фертильности у мужчин (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования способности управлять автомобилем или использовать механизмы не проводились.

Необходимо учитывать, что частой нежелательной реакцией на тиоколхикозид является сонливость, поэтому при ее появлении следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта, управлении механизмами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: зуд.

Редко: крапивница.

Очень редко: гипотензия.

Неизвестно: ангионевротический отек, анафилактический шок, анафилактические реакции.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: сонливость (см. раздел 4.7.).

Редко: возбуждение и кратковременная спутанность сознания.

Неизвестно: недомогание, сопровождающееся или не сопровождающееся вазовагальным обмороком в течение нескольких минут после внутримышечного введения, судороги (см. раздел 4.4.).

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, боль в животе.

Нечасто: тошнота, рвота.

Редко: изжога (после перорального приема).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Неизвестно: цитолитический и холестатический гепатит (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: аллергические кожные реакции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Возможны желудочно-кишечные нарушения, проявляющиеся диареей или рвотой.

Лечение

Симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: миорелаксанты; миорелаксанты центрального действия; прочие миорелаксанты центрального действия

Код АТХ: M03BX05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Тиоколхикозид является полусинтетическим сульфидным производным колхикозида, проявляющим миорелаксирующие свойства.

Тиоколхикозид *in vitro* связывается исключительно с рецепторами γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и глицинергическими стрихнин-чувствительными рецепторами. Поскольку тиоколхикозид действует как антагонист рецепторов ГАМК, его миорелаксирующее действие может осуществляться на супраспинальном уровне, хотя нельзя исключать глицинергические механизмы действия. Характеристики взаимодействия с ГАМК-рецепторами качественно и количественно разделены между тиоколхикозидом и его основным циркулирующим метаболитом – конъюгатом с глюкуроновой кислотой (см. раздел 5.2.).

Миорелаксирующее действие тиоколхикозида и его основного метаболита *in vivo* были продемонстрированы при прогностическом моделировании на крысах и кроликах. Отсутствие миорелаксирующего эффекта тиоколхикозида у крыс с поврежденным спинным мозгом свидетельствует о преобладании супраспинальной активности.

Согласно результатам электроцефалографических исследований, тиоколхикозид и его основной метаболит не обладают седативным действием.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечного введения максимальная плазменная концентрация ($C_{\max}$) тиоколхикозида достигается через 30 минут и составляет 113 нг/мл после дозы 4 мг или 175 нг/мл после дозы 8 мг. Соответствующие значения площади под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация – время» (AUC) составляют 283 и 417 нг*ч/мл.

Фармакологически активный метаболит SL18.0740 определяется в более низких концентрациях ($C_{\max}$ составляет 11,7 нг/мл) через 5 часов после введения, при этом AUC составляет 83 нг*ч/мл.

Данные по неактивному метаболиту SL59.0955 отсутствуют.

Распределение

Кажущийся объем распределения тиоколхикозида составляет примерно 42,7 л после внутримышечного введения в дозе 8 мг. Данные по обоим метаболитам отсутствуют.

Биотрансформация

После перорального приема тиоколхикозид сначала метаболизируется в агликон 3-деметилтиоколхицин или SL59.0955. Этот этап происходит в основном за счет кишечного метаболизма, что объясняет отсутствие циркулирующего неизмененного тиоколхикозида при таком способе введения.

SL59.0955 затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой, что приводит к образованию метаболита SL18.0740. Он имеет эквипотентную фармакологическую активность с тиоколхикозидом и, таким образом, поддерживает фармакологическую активность после перорального приема тиоколхикозида. SL59.0955 также деметилируется в дидеметил-тиоколхицин.

Элиминация

После внутримышечного введения период полувыведения ($t_{1/2}$) тиоколхикозида составляет 1,5 часа, а плазменный клиренс – 19,2 л/ч.

Радиоизотопные исследования показали, что после перорального приема общая доза выводится в основном через кишечник (79 %), выведение через почки составляет всего 20 %. Неизмененный тиоколхикозид не выводится ни через кишечник, ни через почки. SL18.0740 и SL59.0955 выводятся, как через кишечник, так и почками, в то время как дидеметил-тиоколхицин выводится только через кишечник.

5.3. Данные доклинической безопасности

Профиль безопасности тиоколхикозида оценивался *in vitro* и *in vivo* после парентерального и перорального введения. Тиоколхикозид хорошо переносился при многократном пероральном введении в течение 6 месяцев крысам в дозах до 2 мг/кг/сут и приматам в дозах до 2,5 мг/кг/сут, а также при многократном внутримышечном введении приматам в дозах до 0,5 мг/кг/сут в течение 4 недель.

При однократном пероральном приеме в высоких дозах тиоколхикозид вызывал рвоту у собак, диарею у крыс и судороги у грызунов и негрызунов. При многократном пероральном введении тиоколхикозид вызывал желудочно-кишечные расстройства (энтерит, рвота); при многократном внутримышечном введении тиоколхикозид вызывал рвоту.

Тиоколхикозид не вызывал генные мутации у бактерий (тест Эймса), повреждения хромосом *in vitro* (тест хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека) и *in vivo* (микроядерный тест *in vivo* в костном мозге мыши после внутрибрюшинного введения).

Основной метаболит тиоколхикозида SL18.0740 не вызывал генные мутации у бактерий (тест Эймса), но вызывал повреждения хромосом *in vitro* (микроядерный тест *in vitro* на лимфоцитах человека) и *in vivo* (микроядерный тест *in vivo* в костном мозге мыши после перорального введения). Микроядра преимущественно возникали в результате потери

хромосом (центромерные положительные микроядра после окрашивания центромер методом флуоресцентной гибридизации *in situ* [FISH]), что свидетельствует об анеугенных свойствах. Анеугенный эффект SL18.0740 наблюдался при концентрациях (в тесте *in vitro*) и при системной экспозиции (AUC в тесте *in vivo*), превышавших (более чем в 10 раз на основе AUC) наблюдаемые в плазме крови человека при введении тиоколхикозида в терапевтических дозах.

Агликоновый метаболит (3-деметилтиоколхицин-SL59.0955), образующийся в основном после перорального приема, вызывал повреждения хромосом *in vitro* (микроядерный тест *in vitro* на человеческих лимфоцитах) и *in vivo* (микроядерный тест *in vivo* в костном мозге крыс после перорального введения). Микроядра преимущественно возникали в результате потери хромосом (центромерные положительные микроядра после FISH или окрашивания центромер CREST), что указывает на анеугенные свойства. Анеугенный эффект SL59.0955 наблюдался при концентрациях (в тесте *in vitro*) и при системной экспозиции (AUC в тесте *in vivo*), близких к наблюдаемым в плазме крови человека при пероральном приеме тиоколхикозида в дозе 8 мг 2 раза в день. Анеугенный эффект в делящихся клетках может привести к образованию анеуплоидных клеток. Анеуплоидия – это изменение числа хромосом и потеря гетерозиготности, которая признана фактором риска тератогенности, эмбриотоксичности/спонтанного аборта, снижения мужской фертильности при воздействии на половые клетки и потенциальным фактором риска развития рака при воздействии на соматические клетки. Наличие метаболита агликона (3-деметилтиоколхицин-SL59.0955) после внутримышечного введения никогда не оценивалось, поэтому его образование при таком способе введения нельзя исключить.

У крыс пероральная доза тиоколхикозида 12 мг/кг/сут вызывала серьезные пороки развития наряду с фетотоксичностью (замедление роста, гибель эмбрионов, нарушение распределения потомства по половой принадлежности). Доза без токсического эффекта составляла 3 мг/кг/сут.

У кроликов тиоколхикозид в дозах от 24 мг/кг/сут оказывал токсическое действие в отношении материнского организма. Кроме того, наблюдались незначительные аномалии (дополнительные ребра, замедленная оссификация).

В исследовании фертильности, проведенном на крысах, при введении в дозах до 12 мг/кг/сут (в дозах, не вызывающих клинического эффекта), нарушений фертильности не наблюдалось. Тиоколхикозид и его метаболиты в различных концентрациях обладают способностью вызывать анеуплоидию, что может быть фактором риска снижения фертильности.

Канцерогенный потенциал не оценивался.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Хлороводородная кислота (для коррекции pH).

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл в ампулы из прозрачного стекла USP типа I. В верхней части ампулы нанесена точка белого цвета для разлома. По 6 ампул в контурной ячейковой упаковке из ПВХ.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд. / Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

8-2-337, Род № 3, Банжара Хиллс, Хайдерабад, Телангана-500034, Индия / 8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana-500034, India

Телефон: +91 40 4900 2900

Факс: +91 40 4900 2999

Электронная почта: mail@drreddys.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, Российская Федерация, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

Телефон: +7 (495) 795-39-39

Электронная почта: adverse@drreddys.com

Республика Беларусь

Представительство компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» (Республика Индия) в
Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, офис 22, 53

Телефон: +375 17 336-17-24, 26, 28

Электронная почта: adverse@drreddys.com

Республика Казахстан

ТОО «Др Реддис Лабораторис Казахстан»

050040, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 28В, офис 905

Телефон: +7 (727) 313 25 10, +7 701 757 19 56

Электронная почта: pharmacovigilance.kz@drreddys.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Типлито доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eec.eaeunion.org/>.