

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

Тиолепта, 12 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тиоктовая кислота

Каждый мл раствора содержит 12 мг тиоктовой кислоты.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

Прозрачный раствор светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета.

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

Тиолепта показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Диабетическая и алкогольная полинейропатия.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

600 мг (1 флакон 50 мл или 2 флакона по 25 мл) 1 раз в день в течение 2-4 недель. Затем возможен переход на пероральную форму препарата (таблетки) в дозе 300-600 мг в сутки.

Дети

Противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Безопасность и эффективность Тиолепта у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно.

Препарат вводят капельно, медленно, не более 50 мг тиоктовой кислоты за 1 минуту.

Внутривенное введение возможно с помощью перфузора (длительность введения – не менее 12 минут).

При применении препарата флаконы раствора для инфузий помещают в прилагаемые подвесные светозащитные футляры, изготовленные из полиэтилена черного цвета.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к тиоктовой кислоте или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при примененииС осторожностью

~~– Одновременное применение: с цисплатином; препаратами, содержащими железо, магний, кальций; с гипогликемическими препаратами; препаратами инсулина;~~

~~—Пациенты с сахарным диабетом;~~
~~—Нарушение функции печени и почек.~~

Особые указания

У пациентов с сахарным диабетом необходим постоянный контроль концентрации глюкозы крови, особенно на начальной стадии терапии. В некоторых случаях необходимо уменьшить дозу инсулина или перорального гипогликемического препарата, чтобы избежать развития гипогликемии. При возникновении симптомов гипогликемии (головокружение, повышенное потоотделение, головная боль, расстройства зрения, тошнота) следует немедленно прекратить терапию. При парентеральном применении возможно возникновение реакций гиперчувствительности вплоть до развития анафилактического шока. В единичных случаях при применении препарата Тиолепта у пациентов с отсутствием гликемического контроля и в тяжелом общем состоянии могут развиваться серьезные анафилактические реакции.

Во время лечения тиоктовой кислотой были зарегистрированы случаи Аутоиммунного инсулинового синдрома (АИС). Пациенты с человеческим лейкоцитарным антигеном, таким как HLA-DRB1*04:06 и HLA-DRB1*04:03 аллели, более предрасположены к развитию АИС при лечении тиоктовой кислотой. Аллель HLA-DRB1*04:03 (отношение шансов восприимчивости к АИС : 1,6) особенно часто встречается у европеоидов, причём в южной Европе он распространён больше, чем в северной, а аллель HLA-DRB1*04:06 (отношение шансов восприимчивости к АИС : 56,6) особенно часто встречается у японских и корейских пациентов.

АИС следует рассматривать в дифференциальной диагностике спонтанной гипогликемии у пациентов, принимающих альфа-липоевую кислоту (см. раздел 4.8.).

Употребление алкоголя в период терапии препаратом Тиолепта снижает эффективность препарата и является фактором риска, способствующим развитию и прогрессированию нейропатии. Пациентам, принимающим препарат, следует воздержаться от употребления алкоголя.

У пациентов с нарушением функции печени необходимо принимать с осторожностью.
~~Описаны случаи развития аутоиммунного инсулинового синдрома (АИС) во время лечения тиоктовой кислотой. Возможность появления АИС определяется наличием у пациентов аллелей HLA-DRB1*04:06 и HLA-DRB1*04:03.~~

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении тиоктовой кислоты и цисплатина отмечается снижение эффективности цисплатина.

Тиоктовая кислота связывает металлы, поэтому ее не следует применять одновременно с препаратами, содержащими металлы (например, препаратами железа, магния, кальция).

Тиоктовая кислота вступает в реакцию с молекулами сахаров, образуя труднорастворимые комплексы, например, с раствором левулозы (фруктозы).

Усиливает противовоспалительное действие глюкокортикостероидных средств.

При одновременном применении тиоктовой кислоты и инсулина или пероральных гипогликемических препаратов их действие может усиливаться, поэтому рекомендуется регулярный контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале терапии тиоктовой

кислотой. В отдельных случаях допустимо уменьшение дозы гипогликемических препаратов во избежание развития симптомов гипогликемии.

Инфузионный раствор тиоктовой кислоты несовместим с раствором декстрозы, раствором Рингера и с растворами, реагирующими с дисульфидными и SH-группами, этанолом. Этанол и его метаболиты ослабляют действие тиоктовой кислоты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение при беременности противопоказано в связи с отсутствием достаточного опыта применения.

Лактация

Применение в период грудного вскармливания противопоказано в связи с отсутствием достаточного опыта применения.

Неизвестно, проникает ли тиоктовая кислота в материнское молоко. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, грудное вскармливание необходимо прекратить.

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

Тиолепта не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: точечные кровоизлияния в слизистые оболочки, кожу, тромбоцитопения, геморрагическая сыпь (пурпура), тромбоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: системные аллергические реакции (вплоть до развития анафилактического шока); аутоиммунный инсулиновый синдром (АИС) у пациентов с сахарным диабетом, который характеризуется частыми гипогликемиями в условиях наличия аутоантител к инсулину.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень редко: изменение или нарушение вкусовых ощущений; судороги.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: диплопия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: аллергические реакции – крапивница, кожный зуд, экзема, кожная сыпь.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна: в связи с улучшением усвоения глюкозы возможно снижение

концентрации глюкозы в крови. При этом могут возникнуть симптомы гипогликемии: головокружение, повышенное потоотделение, головная боль, расстройства зрения;
Очень редко: аллергические реакции в месте введения – раздражение, гиперемия или припухлость; в случае быстрого введения препарата возможно повышение внутричерепного давления (возникает чувство тяжести в голове), затруднение дыхания. Данные реакции проходят самостоятельно.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

← Отформатировано: По левому краю

4.9. Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, головная боль.

Симптомы острой передозировки: психомоторное возбуждение или помрачение сознания, как правило, с последующим развитием генерализованных судорог и развитием лактоацидоза. Также описаны случаи гипогликемии, шока, рабдомиолиза, гемолиза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, депрессии костного мозга и мультиорганной недостаточности.

Лечение: При подозрении на интоксикацию тиоктовой кислотой рекомендуется экстренная госпитализация и немедленное применение мер с общими принципами, принятыми при случайном отравлении. Терапия симптоматическая. Лечение генерализованных судорог, лактоацидоза и других угрожающих жизни последствий интоксикации должно проводиться в соответствии с принципами современной интенсивной терапии. Специфического антидота нет. Гемодиализ, гемоперфузия и методы фильтрации с принудительным выведением тиоктовой кислоты неэффективны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ~~другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ~~ ~~другие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ~~; ~~прочие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ~~.

Код АТХ: A16AX01

Механизм действия

Тиоктовая ~~кислота~~ (альфа-липоевая ~~кислота~~) кислота – эндогенный антиоксидант прямого (связывает свободные радикалы) и непрямого действия (восстанавливает физиологическую концентрацию глутатиона, повышает активность супероксиддисмутазы).

В качестве кофермента митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в реакциях окислительного фосфорилирования пировиноградной кислоты (ПВК) и альфа-кетокислот.

По биохимическому механизму действия близка к витаминам группы В. ~~(связывает свободные радикалы), в организме образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. В качестве кофермента митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот.~~

По характеру биохимического действия близка к витаминам группы В.

Фармакодинамические эффекты

Тиоктовая кислота оказывает антиоксидантное, нейротрофическое, гипогликемическое действие, улучшает метаболизм липидов:

- связываясь с избыточным количеством свободных кислородных радикалов, защищает клетки от повреждения продуктами распада; при сахарном диабете уменьшает образование конечных продуктов прогрессирующего гликирования белков в нервных клетках, уменьшает эндоневральную гипоксию и ишемию, повышает концентрацию антиоксиданта глутатиона, тем самым, ослабляя проявления полинейропатии в виде парестезии, ощущения жжения, боли и онемения конечностей;

- участвует в регулировании углеводного обмена (способствует снижению концентрации глюкозы в плазме крови и увеличению концентрации гликогена в печени, снижает инсулинорезистентность тканей);

- стимулирует метаболизм холестерина, снижая его концентрацию в плазме крови; участвуя в метаболизме жиров, тиоктовая кислота увеличивает биосинтез фосфолипидов, в частности фосфоинозитидов, благодаря чему восстанавливается поврежденная структура клеточных мембран; нормализуется энергетический обмен и проведение нервных импульсов. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Способствует снижению содержания глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени, а также снижению инсулинорезистентности. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени. Улучшает трофику нейронов.

Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Способствует снижению содержания глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени, а также снижению инсулинорезистентности. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени. Улучшает трофику нейронов.

Клиническая эффективность и безопасность

Альфа-липоевая кислота улучшает нервный кровоток, снижает антиоксидантный стресс, а также улучшает нервную проводимость и плотность внутриэпидермальных нервных волокон при экспериментальной полинейропатии. Альфа-липоевая кислота улучшает нервный кровоток, снижает антиоксидантный стресс, а также улучшает нервную проводимость и плотность внутриэпидермальных нервных волокон при экспериментальной полинейропатии.

Использование меглониновой соли тиоктовой кислоты (имеющей нейтральную реакцию) позволяет уменьшить выраженность побочных реакций.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении время достижения максимальной концентрации – 10 - 11 мин, максимальная концентрация составляет около 20 мкг/мл. ~~Площадь под кривой «концентрация-время» – около 5 мкг*ч/мл.~~

Распределение

~~Общий плазменный клиренс – 10 – 15 мл/мин. Биодоступность – 30 %. Объем распределения – около 450 мл/кг.~~

Биотрансформация

Обладает эффектом «первого прохождения» через печень. Образование метаболитов происходит в результате окисления боковой цепи и конъюгирования.

~~Метаболизируется в печени путем окисления боковой цепи и конъюгирования. Общий плазменный клиренс – 10 – 15 мл/мин.~~

Элиминация

Тиоктовая кислота и ее метаболиты выводятся почками (80 - 90 %). ~~Период полувыведения – 20 – 50 мин., в небольшом количестве – в неизменном виде. Период полувыведения составляет 25 мин.~~

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Профиль токсичности характеризуется симптомами, которые в равной степени влияют на вегетативную и центральную нервную системы. ~~Детальная внутривенная доза у крыс составляет около 400 мг/кг массы тела, летальная пероральная доза у собак – 400 – 500 мг/кг массы тела. У собак после введения высоких доз наблюдались рвота, слюнотечение и седативный эффект. В конечной стадии возникают тонико-клонические судороги.~~

Хроническая токсичность

После повторного введения было установлено, что органами-мишенями являются печень и почки.

Мутагенность и канцерогенность

Исследования мутагенности не выявили признаков генных или хромосомных мутаций. ~~Исследование канцерогенности при пероральном применении на крысах не выявило доказательств опухолевого потенциала тиоктовой кислоты. Совместное назначение тиоктовой кислоты с канцерогенным N-нитрозодиэтиламином (NDEA) не усилило онколепродуцирующий эффект NDEA.~~

Токсичность для репродуктивной системы

Тиоктовая кислота не влияет на фертильность и раннее развитие эмбриона у крыс до максимальной испытанной пероральной дозы 68,1 мг/кг массы тела. После внутривенной инфузии кролику не было обнаружено никаких пороков развития в диапазоне доз, токсичных для матери.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Меглюмин (N-метил-D-глюкамин)

Макрогол (полиэтиленгликоль 400)

Повидон К-17 (Коллидон® 17 PF или Пласдон С-15)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Тиоктовая кислота реагирует *in vitro* с комплексами ионов металлов (например, с цисплатином), с молекулами сахара (например, с растворами левулозы) образует малорастворимый комплекс.

Кроме того, Тиолепта, 12 мг/мл, раствор для инфузий несовместим с раствором глюкозы, раствором Рингера и с растворами, которые, как известно, реагируют с сульфгидрильными группами или дисульфидными мостиками.

Препарат Тиолепта, 12 мг/мл, раствор для инфузий может быть разбавлен физиологическим солевым раствором при введении в виде инфузии.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 25 мл или 50 мл во флаконы из стекла 1-го гидролитического класса коричневого цвета, герметично закупоренные пробками резиновыми, обжатые алюминиевыми или комбинированными колпачками.

По 1, 3, 5 или 10 флаконов вместе с подвесными светозащитными футлярами по количеству флаконов, изготовленными из пленки ПВД (полиэтилен высокого давления) черного цвета, перегородками из картона и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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. Все оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.~~

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

8 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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