

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

Липотиоксон, 25 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тиоктовая кислота.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 25 мг тиоктовой кислоты (в виде меглюминовой соли).

Каждая ампула 12 мл содержит 300 мг тиоктовой кислоты (в виде меглюминовой соли).

Каждая ампула 24 мл содержит 600 мг тиоктовой кислоты (в виде меглюминовой соли).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная жидкость от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета.

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

Препарат Липотиоксон показан к применению у взрослых (старше 18 лет):

- диабетическая полинейропатия;
- алкогольная полинейропатия.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Взрослые*

В начале терапии препарат Липотиоксон вводят внутривенно в дозе 300–600 мг сутки в течение 2–4 недель.

Затем переходят на поддерживающую терапию препаратом тиоктовой кислоты для перорального применения в дозе 300–600 мг в сутки. Продолжительность курса терапии и необходимость его повторения определяется лечащим врачом.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста рекомендуется обычный режим дозирования.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетические данные и клинический опыт применения у пациентов с нарушением функции печени недоступны. Безопасность и эффективность у пациентов с нарушением функции печени не была установлена.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек рекомендуется обычный режим дозирования.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Липотиоксон у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Липотиоксон вводится внутривенно, капельно.

Инфузию производят непосредственно из флакона, используя устройство (систему) для внутривенного вливания инфузионных растворов. Вводят медленно, около 1,7 мл/мин, в течение 30 мин.

Ампулу с препаратом вынимают из коробки непосредственно перед применением, так как тиоктовая кислота чувствительна к воздействию света.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тиоктовой кислоте или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 18 лет (см. раздел 4.2.).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 Липотиоксон 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 Липотиоксон снижает эффективность препарата и является фактором риска, способствующим развитию и прогрессированию нейропатии. Пациентам, принимающим препарат Липотиоксон, следует воздержаться от употребления алкоголя (см. раздел 4.5.).

У пациентов с нарушением функции печени необходимо принимать с осторожностью.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит натрия сульфит. Натрия сульфит может изредка вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в расчете на одну ампулу 12 мл и в расчете на одну ампулу 24 мл, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Тиоктовая кислота снижает эффективность цисплатина при одновременном приеме, а также вступает в реакцию с металлсодержащими препаратами, такими как препараты железа, магния.

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

Тиоктовая кислота усиливает противовоспалительное действие

глюкокортикостероидных средств.

Инфузионный раствор тиоктовой кислоты несовместим с раствором декстрозы, раствором Рингера и с растворами, реагирующими с дисульфидными и SH-группами (см. раздел 6.2.).

Одновременное применение цисплатина с препаратом Липотиоксон, раствор для инфузий приводит к снижению эффективности цисплатина. При одновременном применении тиоктовой кислоты и инсулина или пероральных гипогликемических препаратов их действие может усиливаться.

Во время проведения терапии тиоктовой кислотой, особенно на начальном этапе, необходимо тщательно следить за уровнем сахара в крови. В отдельных случаях во избежание гипогликемии необходимо снизить дозу инсулина или дозу пероральных гипогликемических препаратов.

Этанол и его метаболиты ослабляют действие тиоктовой кислоты (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинические исследования у беременных женщин не проводились.

Применение препарата Липотиоксон в период беременности противопоказано.

Лактация

Клинические исследования у кормящих женщин не проводились.

Применение препарата Липотиоксон в период лактации противопоказано.

Фертильность

Неизвестно, влияет ли тиоктовая кислота на фертильность.

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

Не влияет на способность к управлению автотранспортным средством и работу с другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота встречаемости

определяется в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения следующим образом: 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 невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: системные аллергические реакции (вплоть до развития анафилактического шока); АИС у пациентов с сахарным диабетом, который характеризуется частым развитием гипогликемии в условиях наличия аутоантител к инсулину (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень редко: изменение или нарушение вкусовых ощущений, судороги.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: диплопия.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: тромбозы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: аллергические реакции - крапивница, зуд, экзема, сыпь.

Общие расстройства и реакции в месте введения

Очень редко: в случае быстрого введения препарата возможно повышение внутричерепного давления (возникает чувство тяжести в голове), затруднение дыхания.

Очень редко: аллергические реакции в месте введения – раздражение, гиперемия или припухлость.

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;

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, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374-10) 20-05-05, (+374-96) 22-05-05

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375-17-242-00-29

Факс: +375-17-299-53-58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: 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, д. 13

Телефон: 8 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: 0800-800-26-26

Факс: +996-312-21-05-08

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, головная боль.

В случае приема доз от 10 г до 40 г тиоктовой кислоты в сочетании с алкоголем наблюдались случаи интоксикации, вплоть до летального исхода.

Симптомы острой интоксикации: 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 передозировку тиоктовой кислотой рекомендуется экстренная госпитализация и немедленное принятие мер в соответствии с общими принципами действий 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 или 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.

Код АТХ: A16AX01

Механизм действия

Тиоктовая (альфа-липоевая) 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 альфакетокислот.

По биохимическому механизму 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.

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении время достижения максимальной концентрации – 10–11 мин, максимальная концентрация составляет 20 мкг/мл.

Распределение

Общий плазменный клиренс — 10–15 мл/мин.

Биотрансформация

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

Элиминация

Тиоктовая кислота и ее метаболиты выводятся почками (80–90 %), в небольшом количестве – в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) 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. Летальная 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 туморогенного потенциала тиоктовой кислоты. Совместное назначение

тиоктовой кислоты с канцерогенным N-нитрозодиэтиламином (NDEA) не усилило опухолепродуцирующий 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

Макрогол (макрогол-300)

Натрия сульфит безводный

Меглюмин

Динатрия эдетат

Меглюмин

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

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

Тиоктовая кислота несовместима с растворами декстрозы (глюкозы), фруктозы, раствором Рингера, а также с растворами, реагирующими с сульфгидрильными группами или дисульфидными мостиками.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 12 мл или 24 мл в ампулы светозащитного стекла с цветным кольцом разлома или с цветной точкой и насечкой. На ампулы дополнительно наносят одно, два или три цветных кольца или без дополнительных цветных колец.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полиэтилентерефталат/полиэтиленовой (PET12/PEeel40) или без пленки; или в контурную ячейковую упаковку с крышкой неразъемной из пленки поливинилхлоридной. 1 контурную ячейковую упаковку вместе с листком-вкладышем 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

Лекарственный препарат Липотиоксон может быть разбавлен физиологическим солевым раствором при введении в виде инфузии.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11.

Тел.: +7 (495) 956-29-30.

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

Республика Казахстан

ИП «Утегенова Б.А.»

050022, г. Алматы, ул. Мауленова, д. 123 «а», кв. 7

Тел.: +7701-707-61-81

Электронная почта: b.utegenova_ip@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720001, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 130, 7-й этаж

Тел.: +996 (312) 66-33-42, +996 (312) 66-33-46

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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