

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Тиоктореб

Международное непатентованное название: Тиоктовая кислота, Thiocctic acid

Форма выпуска: Раствор для внутривенного введения.

Описание: прозрачный раствор светло-желтого цвета.

Состав:

1 флакон препарата содержит

Активное вещество: тиоктовая кислота 600 мг.

Вспомогательные вещества: трометамол, трометамол раствор 1 М, натрия хлорид, вода для инъекций.



Фармакотерапевтическая группа

Прочие лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний пищеварительного тракта и метаболических расстройств. Тиоктовая кислота.

Код АТХ: A16AX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тиоктовая кислота является витаминоподобным веществом с коэнзимными свойствами. В организме образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот.

При сахарном диабете в результате гипергликемии происходит накопление глюкозы в белках матрикса кровеносных сосудов и повышается содержание конечных продуктов усиленного гликозилирования. Этот процесс приводит к уменьшению эндоневрального кровотока и развитию эндоневральной гипоксии/ишемии, ассоциированной с повышенным образованием свободных радикалов кислорода, которые со своей стороны повреждают периферический нерв. Также наблюдалось уменьшение содержания антиоксидантов (в частности, глутатиона) в периферических нервах.

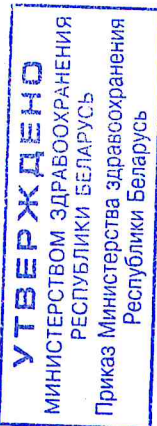
В экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах, диабет индуцировался с помощью стрептозотоцина, который затем вызывал описанные выше биохимические процессы. Тиоктовая кислота оказывала влияние на данные процессы, что приводило к уменьшению образования конечных продуктов усиленного гликозилирования, улучшению эндоневрального кровотока, повышению физиологического уровня антиоксидантов глутатиона и свободных радикалов кислорода в диабетическом нерве.

Эти данные позволяют предположить, что тиоктовая кислота может способствовать улучшению функций периферических нервов. Это касается сенсорных нарушений при диабетической полинейропатии, таких как дизестезии, парестезии (жжение, боль, онемение, покалывание).

В дополнение к клиническим данным, полученным ранее в отношении симптоматического лечения диабетической полинейропатии тиоктовой кислотой, в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в 1995 году, были обнаружены благоприятные эффекты тиоктовой кислоты на такие симптомы как жжение, парестезии, онемение и боли.

Фармакокинетика

Тиоктовая кислота обладает эффектом «первого прохождения» через печень. Существуют значительные межиндивидуальные различия в системной доступности тиоктовой кислоты.



Тиоктовая кислота биотрансформируется благодаря окислению боковых цепей и конъюгации, выводится преимущественно почками.

Период полувыведения тиоктовой кислоты из плазмы крови у людей составляет около 25 минут, а общий плазменный клиренс составляет 10 - 15 мл/мин/кг. В конце 12-минутной инфузии 600 мг тиоктовой кислоты концентрация в плазме крови составляет около 47 мкг/мл. Исследования на животных (крысы, собаки) с помощью радиоактивных меток позволили обнаружить, что тиоктовая кислота и ее метаболиты выводятся преимущественно почками (80 - 90%) в виде метаболитов. У людей только небольшое количество тиоктовой кислоты определяется в моче. Биотрансформация осуществляется, главным образом, путем окисления боковых цепей (бета-окисление) и/или путем 8-метиляции соответствующих тиоловых групп.

Тиоктовая кислота реагирует *in vitro* с ионными комплексами металлов (например, с цисплатином). Тиоктовая кислота образует с молекулами сахаров плохо растворимые комплексы.

Данные доклинической безопасности

Острая и хроническая токсичность

Профиль токсичности характеризуется симптомами нарушений со стороны вегетативной и центральной нервной систем. После повторного введения токсических доз основными органами мишенями являлись печень и почки.

Мутагенность и канцерогенность

Исследования по изучению мутагенного потенциала не выявили генных и хромосомных мутаций. Данные о канцерогенном потенциале тиоктовой кислоты были получены из исследования канцерогенности при пероральном введении крысам. Результаты изучения канцерогенности тиоктовой кислоты с применением М-нитрозодиметиламина (NDBA) были отрицательными.

Репродуктивная токсичность

При назначении тиоктовой кислоты перорально крысам в дозах до 68,1 мг/кг не выявлено влияния на фертильность и раннее эмбриональное развитие. При назначении кроликам в виде внутривенных инъекций не наблюдались тератогенные свойства в диапазоне доз, включая дозы токсичные для материнского организма.

Показания к применению

Симптоматическое лечение диабетической сенсорной полинейропатии.

Способ применения и дозы

При выраженных симптомах диабетической полинейропатии рекомендуемая суточная доза для взрослых пациентов составляет 1 флакон - 50 мл раствора (эквивалентно 600 мг тиоктовой кислоты в сутки).

На начальном этапе продолжительность лечения может составлять от 2 до 4 недель. Возможно внутривенное введение неразбавленного раствора с помощью шприца для инъекций или перфузора, в этом случае время введения должно составлять не менее 12 минут.

Из-за чувствительности действующего вещества к свету флаконы следует вынимать из картонной пачки непосредственно перед применением и помещать в светозащитный футляр из полиэтилена черного цвета. Лекарственное средство применяют сразу после вскрытия флакона.

Особое внимание следует обратить на тот факт, что **продолжительность внутривенного введения должна составлять не менее 12 минут.**

В дальнейшем рекомендуется переходить на поддерживающую терапию лекарственными формами тиоктовой кислоты для перорального приема в дозе 300-600 мг в сутки.

Основой терапии диабетической полинейропатии является оптимальное лечение сахарного диабета.

Применение у детей

Тиокторб противопоказан детям и подросткам до 18 лет (см. раздел «Противопоказания»).

Противопоказания

Тиокториб противопоказан пациентам с известной повышенной чувствительностью к тиоктовой кислоте или вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного средства.

Внимание:

Тиокториб противопоказан детям и подросткам до 18 лет, поскольку отсутствуют клинические данные о применении препарата у данной возрастной группы.

Побочные действия

Оценка побочных эффектов основана на следующей информации о частоте встречаемости:

Очень часто ($> 1/10$)

Часто ($> 1/100$, $< 1/10$)

Нечасто ($> 1/1\,000$, $< 1/100$)

Редко ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Очень редко ($< 1/10\,000$)

Частота неизвестна: (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: тромбопатия

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: аллергические реакции такие как, кожная сыпь, крапивница, экзема и зуд; анафилактическая реакция

Частота неизвестна: аутоиммунный инсулиновый синдром (см. раздел Меры предосторожности и особые указания»)

Нарушения метаболизма и питания

Очень редко: гипогликемия*

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: дисгевзия

Очень редко: судороги, головная боль*, головокружение*, гипергидроз*

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: диплопия, нарушение зрения*

Желудочно-кишечные нарушения

Нечасто: тошнота, рвота

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: пурпура

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень редко: реакция в месте введения препарата

При быстром внутривенном введении возможно повышение внутричерепного давления и затруднение дыхания.

* Из-за повышенной утилизации глюкозы в очень редких случаях уровень сахара в крови может снизиться. В данном случае описаны гипогликемические симптомы, сопровождающиеся головокружением, потоотделением, головной болью и нечеткостью зрения.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Меры предосторожности

При парентеральном введении лекарственного средства Тиокториб наблюдались реакции повышенной чувствительности, включая анафилактический шок (см. раздел «Побочное действие»). Поэтому во время лечения необходимо постоянное наблюдение за пациентом. В случае появления ранних симптомов (например, зуд, тошнота, недомогание и т.д.) лечение лекарственным средством должно быть немедленно прекращено; при необходимости проводятся дополнительные терапевтические мероприятия. После применения лекарственного средства Тиокториб возможно изменение запаха мочи, которое не имеет клинического значения.

Во время лечения тиоктовой (альфа-липоевой) кислотой сообщалось о случаях развития аутоиммунного инсулинового синдрома (АИС). Пациенты с некоторыми аллелями, например, HLA-DRB 1*04:06 и HLA-DRB 1*04:03, более подвержены возникновению АИС при лечении тиоктовой кислотой. Аллель HLA-DRB 1*04:03 (предрасположенность к АИС, отношение шансов: 1,6) чаще встречается у лиц европеоидной расы (в Южной Европе чаще, чем в Северной Европе). Аллель HLA-DRB 1*04:06 (предрасположенность к АИС, отношение шансов: 56,6), в основном, обнаруживается у лиц из Японии и Кореи.

Аутоиммунный инсулиновый синдром следует учитывать при дифференциальной диагностике спонтанной гипогликемии у пациентов, получающих тиоктовую кислоту (см. раздел «Побочное действие»).

Лекарственное средство содержит более 1 ммоль (23 мг) натрия в каждой дозе. Это следует учитывать пациентам, соблюдающим диету с ограниченным содержанием натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Тиокториб может отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. Если возникают такие побочные эффекты, как головокружение/вертиго или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, то действий, требующих повышенного внимания, например, участия в дорожном движении, и использования механизмов или опасных инструментов следует избегать.

Фертильность, беременность и лактация**Фертильность**

Имеющиеся данные об исследованиях на животных не выявили какого-либо влияния на фертильность.

Беременность

Имеющиеся данные об исследованиях на животных не указывают на прямое или косвенное вредное воздействие в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел «Данные доклинической безопасности»). Тиокториб следует использовать во время беременности только после тщательной оценки соотношения пользы-риска.

Лактация

Сведения о проникновении тиоктовой кислоты/метаболитов в грудное молоко отсутствуют. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии лекарственным средством Тиокториб принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Тиоктовая кислота вступает в реакцию с ионными комплексами металлов (например, с цисплатином), поэтому эффективность цисплатина снижается при одновременном применении с препаратом.

Тиоктовая кислота является хелатором металлов, поэтому ее нельзя применять одновременно с соединениями металлов (препаратами железа, магния, с молочными продуктами, поскольку они содержат кальций).

При применении Тиоктореба у пациентов с сахарным диабетом возможно усиление гипогликемизирующего действия инсулина и пероральных противодиабетических средств, поэтому, особенно на начальной стадии лечения, рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови. Во избежание развития симптомов гипогликемии в отдельных случаях может потребоваться снижение дозы инсулина или пероральных противодиабетических средств.

Регулярное употребление алкоголя является существенным фактором риска развития и прогрессирования клинической картины нейропатии и может отрицательно влиять на процесс лечения Тиокторемом. Поэтому пациентам с диабетической полинейропатией обычно рекомендуется по возможности воздерживаться от употребления алкоголя. Ограничение употребления алкоголя касается также перерывов между курсами лечения.

Несовместимость

In vitro тиоктовая кислота реагирует с ионными комплексами металлов (например, с цисплатином). С молекулами сахаров тиоктовая кислота образует плохо растворимые комплексные соединения (например, с раствором левулозы). Тиокторем несовместим с растворами декстрозы (глюкозы), раствором Рингера и с растворами, которые могут вступать в реакцию с SH-группами и/или дисульфидными связями.

Передозировка

В случае передозировки могут наблюдаться тошнота, рвота и головная боль.

После случайного или преднамеренного (суицидального) перорального приема тиоктовой кислоты в дозах от 10 до 40 г вместе с алкоголем наблюдалась тяжелая интоксикация, иногда с летальным исходом. Клинические признаки интоксикации могут первоначально проявляться в виде психомоторного возбуждения или спутанности сознания; в дальнейшем они, как правило, сопровождаются генерализованными судорожными припадками и развитием лактоацидоза. Кроме того, как следствие интоксикации высокими дозами тиоктовой кислоты были отмечены гипогликемия, шок, рабдомиолиз, гемолиз, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (ДВС-синдром), подавление функции костного мозга и множественная полиорганная недостаточность.

Терапевтические процедуры в случае интоксикации:

Даже при малейших подозрениях на интоксикацию (например, более 10 таблеток, содержащих по 600 мг тиоктовой кислоты, взрослыми и более 50 мг/кг массы тела детьми), показана немедленная госпитализация с проведением общетерапевтических мероприятий по детоксикации (например, индукция рвоты, промывание желудка, прием активированного угля и т.д.). Лечение генерализованных судорожных припадков, лактоацидоза и всех других опасных для жизни последствий интоксикации должно основываться на принципах современной интенсивной терапии, проводится симптоматическое лечение. До настоящего времени эффективность гемодиализа, гемоперфузии или методов фильтрации для ускорения выведения тиоктовой кислоты из организма не подтверждена.

Упаковка

Раствор для инъекций по 50 мл во флаконе из темного стекла, укупоренном пробкой из бромбутилкаучука с комбинированным алюминиевым колпачком типа Flip-off.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению и светозащитным футляром, изготовленным из полиэтилена черного цвета, в пачке картонной.

5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению и соответствующим количеством светозащитных футляров, изготовленных из полиэтилена черного цвета, в пачке картонной с разделителями из картона.

Условия хранения и срок годности

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

Хранить в недоступном для детей месте!

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0 0 0 3

3 года от даты производства.

Не применять по истечении срока годности.



Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by