ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БЕРЛІТІОН® 300 ОД

(BERLITHION® 300 ED)

Склад:

діюча речовина: тіоктова кислота;

1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти;

допоміжні речовини: пропіленгліколь, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин зеленувато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси, тіоктова кислота.

Код АТХ А16А Х01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тіоктова кислота – це подібна до вітамінів речовина, яка утворюється в організмі і виконує функцію коферменту при окислювальному декарбоксилуванні а-кетокислот. Спричинена цукровим діабетом гіперглікемія призводить до відкладання глюкози на матричних протеїнах кровоносних судин та утворення кінцевих продуктів прогресуючого глікозилювання. Цей процес призводить до зменшення ендоневрального кровотоку та ендоневральної гіпоксії/ішемії, що пов’язано з підвищеним утворенням вільних кисневих радикалів, які пошкоджують нерв, а також до збіднення у периферичних нервах такого антиоксиданту, як глутатіон.

У дослідженнях на щурах тіоктова кислота впливала на біохімічний процес, спричинений цукровим діабетом, який був спровокований стрептозоцином, що зменшувало утворення кінцевих продуктів прогресуючого глікозилювання, покращувало ендоневральний кровотік, підвищувало фізіологічний вміст глутатіону, який діє в ураженому діабетичним процесом нерві, подібно до дії антиоксиданту стосовно вільних кисневих радикалів. Такі ефекти свідчать про

здатність тіоктової кислоти покращувати функцію периферичних нервів. Це стосується сенсорних порушень при полінейропатії, які можуть проявлятися у вигляді дизестезій і парестезій, таких, наприклад, як відчуття печіння, біль, відчуття оніміння або повзання мурашок.

У 1995 році було проведено багатоцентрове плацебоконтрольоване дослідження ефективності застосування тіоктової кислоти для симптоматичного лікування діабетичної полінейропатії, в якому було отримано дані про сприятливий вплив тіоктової кислоти на такі досліджувані симптоми, як парестезії, відчуття печіння, оніміння та біль.

Фармакокінетика.

Тіоктова кислота має значною мірою виражений ефект першого проходження через печінку. Системна біодоступність характеризується значними індивідуальними коливаннями. Тіоктова кислота біотрасформується шляхом окислювання бокового ланцюга та кон'югації і переважно виводиться нирками. Період напіввиведення тіоктової кислоти у людини становить приблизно 25 хвилин, а загальний кліренс у плазмі крові – 10 – 15 мл/хв/кг. Після 30-хвилинної інфузії 600 мг тіоктової кислоти її концентрація у плазмі крові становить близько 20 мкг/мл. В експериментах на тваринах (щури, собаки) за допомогою радіоактивної мітки вдалося виявити переважне виведення нирками (80 – 90 %), а саме – у формі метаболітів. У людини в сечі також знаходиться лише незначна кількість виведеної інтактної речовини. Біотрансформація відбувається, головним чином, шляхом окислювання бокового ланцюга (β-окислення) та/або шляхом S-метилювання відповідних тіолів.

Тіоктова кислота взаємодіє *in vitro* з іонними комплексами металів (наприклад з цисплатином). Тіоктова кислота утворює важкорозчинні комплексні сполуки з молекулами цукру.

Клінічні характеристики.

Показання.

Парестезії при діабетичній полінейропатії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Тіоктова кислота взаємодіє з іонними комплексами металів (наприклад з цисплатином), тому були повідомлення про зниження ефекту цисплатину при одночасному лікуванні препаратом Берлітіон® 300 ОД.

З молекулами цукру (наприклад з розчином фруктози) тіоктова кислота утворює важкорозчинні комплексні сполуки.

Тіоктова кислота є хелатором металу, тому її не можна застосовувати разом з металами (препаратами заліза, магнію).

Тіоктова кислота може посилювати цукрознижувальний ефект інсуліну та/або інших протидіабетичних засобів, тому, особливо на початку лікування тіоктовою кислотою, показаний регулярний контроль рівня цукру в крові. Для запобігання появі симптомів гіпоглікемії в окремих випадках може виникнути необхідність у зниженні дози інсуліну та/або перорального протидіабетичного засобу.

Примітка:

Регулярний прийом алкоголю є значним фактором ризику виникнення та прогресування клінічної картини нейропатії і, таким чином, може перешкоджати ефективності лікування препаратом Берлітіон® 300 ОД. Тому пацієнтам з діабетичною полінейропатією настійно рекомендується відмовитися від прийому алкоголю. Це також стосується періодів, коли терапія не проводиться.

Особливості застосування.

При парентеральному застосуванні тіоктової кислоти спостерігались реакції гіперчутливості аж до розвитку анафілактичного шоку. Тому пацієнти повинні перебувати під відповідним наглядом. У разі появи ранніх симптомів (наприклад свербежу, нудоти, слабкості тощо) лікування слід негайно припинити; за певних обставин необхідне проведення подальших лікувальних заходів.

Повідомлялося про випадки розвитку аутоімунного інсулінового синдрому (АІС) під час лікування тіоктовою кислотою. Пацієнти з генотипом людського лейкоцитарного антигену (алелі HLA-DRB1*04:06 і HLA-DRB1*04:03) більш схильні до розвитку АІС при лікуванні тіоктовою кислотою. Алелі HLA-DRB1*04:03 (коефіцієнт сприйнятливості до розвитку АІС – 1,6) особливо поширені у представників європеоїдної раси (в Південній Європі більше, ніж в Північній), а алелі HLA-DRB1*04:06 (коефіцієнт сприйнятливості до розвитку АІС – 56,6) особливо поширені у японських і корейських пацієнтів.

АІС слід враховувати при диференціальній діагностиці спонтанної гіпоглікемії у пацієнтів, які застосовують тіоктову кислоту.

Головний чинник ефективного лікування діабетичної полінейропатії – оптимальна корекція рівня цукру в крові хворого. Хворим на цукровий діабет, особливо на початку лікування, необхідний частий контроль рівня глюкози крові. У деяких випадках необхідно скоригувати дози протидіабетичних засобів для запобігання гіпоглікемії. Під час лікування полінейропатії завдяки регенераційним процесам можливе короткочасне посилення чутливості, що супроводжується парестезією з відчуттям повзання мурашок.

Вживання алкоголю може зменшити ефективність препарату, тому рекомендується утримуватися від прийому алкоголю під час лікування препаратом.

Препарат є світлочутливим, тому флакони слід діставати з упаковки тільки безпосередньо перед застосуванням.

Певним обмеженням для внутрішньовенного введення препаратів тіоктової кислоти є літній вік пацієнта (понад 75 років).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відповідно до загальних принципів фармакотерапії, лікарські засоби під час вагітності та лактації можна застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Вагітних і жінок, які годують груддю, слід лікувати тіоктовою кислотою лише строго згідно з показаннями, встановленими лікарем, хоча дослідження щодо репродуктивної токсичності не виявили будь-якого впливу на фертильність і ранній розвиток ембріона. Ембріотоксичних властивостей в дослідженнях також не виявлено.

Даних щодо проникнення тіоктової кислоти у грудне молоко немає.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У період застосування препарату необхідно дотримуватися обережності при керуванні автотранспортними засобами та під час занять іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій, оскільки можливі побічні реакції з боку нервової системи та органів зору.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Дози

При інтенсивних парестезіях, спричинених діабетичною полінейропатією, рекомендується внутрішньовенне введення концентрату для розчину для інфузій у дозі від 12 мл (1 ампула препарату берлітіон® 300 ОД) до 24 мл (2 ампули препарату Берлітіон® 300 ОД) на добу, що відповідає 300 – 600 мг тіоктової кислоти на добу.

Спосіб застосування

Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2 – 4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітіон® 300 ОД розводити у 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Через чутливість діючої речовини до світла розчин для інфузії готують безпосередньо перед введенням та захищають від дії світла, наприклад, за допомогою алюмінієвої фольги. Приготовлений розчин для інфузій можна зберігати протягом близько 6 годин за умови захисту від дії світла.

Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300 – 600 мг на добу.

Педіатрична популяція.

Немає жодних даних.

Основою лікування діабетичної полінейропатії є оптимальна корекція рівня цукру в крові хворого.

Діти.

берлітіон® 300 ОД не призначений для лікування дітей та підлітків через відсутність досвіду клінічного застосування.

Передозування.

При передозуванні можливі нудота, блювання і головний біль. При випадковому застосуванні або прийомі дуже високих доз при спробі самогубства (від 10 до 40 г тіоктової кислоти) у поєднанні з алкоголем спостерігається тяжка інтоксикація, що може мати летальний наслідок. Клінічна картина отруєння на початку проявляється психомоторним збудженням або порушенням свідомості, в подальшому спостерігаються напади генералізованих судом і розвиток лактоацидозу. Крім цього, наслідками інтоксикації високими дозами тіоктової кислоти можуть бути гіпоглікемія, шок, рабдоміоліз, гемоліз, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ), пригнічення кісткового мозку та мультиорганна недостатність.

Лікування. При підозрі на значну інтоксикацію тіоктовою кислотою (наприклад > 80 мг/кг маси тіла у дорослих і > 50 мг/кг маси тіла у дітей) показана негайна госпіталізація та проведення загальноприйнятих заходів відповідно до принципів лікування отруєнь (наприклад індукція блювання, промивання шлунка, застосування активованого вугілля тощо). Лікування нападів генералізованих судом, лактоацидозу та інших наслідків інтоксикацій, що загрожують життю хворого, має бути орієнтовано на сучасні принципи інтенсивної терапії та проводитися симптоматично. До цього часу даних про доцільність застосування гемодіалізу, методів гемоперфузії або гемофільтрації у рамках форсованого виведення тіоктової кислоти немає.

Побічні реакції.

Класифікація частоти виникнення побічних реакцій:

дуже часто: ≥ 1/10;

часто: ≥ 1/100 – < 1/10;

нечасто: ≥ 1/1000 – < 1/100;

рідко: ≥ 1/10000 – < 1/1000;

дуже рідко: < 1/10000;

невідомо: на основі наявних даних визначити частоту неможливо.

З боку системи кровотворення.

В окремих випадках спостерігалися петехіальні крововиливи у слизові оболонки/шкіру, гіпокоагуляція, тромбофлебіт.

Дуже рідко: після внутрішньовенного введення тіоктової кислоти спостерігались геморагічний

висип (пурпура), порушення функції тромбоцитів.

Реакції в місці введення.

Дуже рідко: реакції в місці введення.

З боку імунної системи.

Невідомо: аутоімунний інсуліновий синдром (див. розділ «Особливості застосування»).

Можуть виникати шкірні алергічні реакції у вигляді висипання, кропив’янки, свербежу, екземи, а також системні реакції аж до розвитку шоку.

З боку центральної нервової системи та органів зору.

Дуже рідко: зміни або порушення смакових відчуттів, головний біль, припливи, підвищена пітливість, запаморочення, порушення зору. Після внутрішньовенного введення тіоктової кислоти спостерігались судоми, а також двоїння в очах. У більшості випадків усі вказані прояви минають самостійно.

Невідомо: втрата свідомості, напади.

З боку травного тракту.

В окремих випадках при швидкому внутрішньовенному введенні препарату спостерігалися нудота, блювання, діарея, біль у животі, що минали самостійно.

З боку гепатобіліарної системи.

Невідомо: холестатичний гепатит.

Метаболічні порушення.

Дуже рідко: внаслідок поліпшеного засвоєння глюкози у деяких випадках може знижуватися рівень цукру в крові, через що можлива поява симптомів, подібних до симптомів гіпоглікемії, таких як запаморочення, підвищена пітливість, головний біль, розлади зору.

З боку серцево-судинної системи.

При швидкому внутрішньовенному введенні можливі біль у ділянці серця, тахікардія, що минають самостійно.

Побічні реакції загального характеру.

Часто: після швидкого внутрішньовенного введення можливі підвищення внутрішньочерепного тиску, утруднене дихання, що минають самостійно.

Дуже рідко: у поодиноких випадках повідомлялося про реакції в місці введення та слабкість.

Повідомлення про можливі небажані реакції.

Повідомлення про можливі небажані реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі та ризику застосування даного лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які можливі небажані реакції через національну систему оповіщення.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Термін придатності після розведення фізіологічним розчином натрію хлориду і за умови забезпечення захисту від дії світла становить близько 6 годин.

Умови зберігання.

Для захисту від дії світла ампули зберігати у картонній коробці.

Несумісність.

Тіоктова кислота взаємодіє *in vitro* з іонними комплексами металів (наприклад з цисплатином). Тіоктова кислота утворює важкорозчинні комплексні сполуки з молекулами цукру.

берлітіон^{Ò} 300 ОД несумісний з розчинами глюкози, розчином Рінгера, а також із розчинами, що вступають у реакцію з SH-групами або дисульфідними містками.

Для застосування препарату Берлітіон^{Ò} 300 ОД у вигляді інфузії як розчин-носій використовують виключно фізіологічний розчин натрію хлориду.

Упаковка.

Ампула з коричневого скла, що містить 12 мл концентрату для розчину для інфузій; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 1 або 2 контурній чарунковій упаковці в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Заявник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження заявника.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.