

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20180101
Разрешение №	62975 / 12-07-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СУЛИПОН 600 mg/24 ml инжекционен разтвор
Тиоктова киселина

SULIPON 600 mg/24 ml solution for injection
Thioctic acid

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с 24 ml инжекционен разтвор съдържа 600 mg тиоктова киселина (*thioctic acid*) като трометамолова сол (*as trometamol salt*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър, жълтеникав, стерилен разтвор, без наличие на видими частици.

pH на разтвора: 8,0 -8,6.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптомите на диабетна сензомоторна периферна полиневропатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза при тежки симптоми на диабетна сензомоторна периферна полиневропатия е 24 ml (един флакон) инжекционен разтвор дневно (съответстващ на 600 mg тиоктова киселина/дневно), приложен интравенозно (I.V.).

Продължителност на лечението

В началото на лечението инжекционният разтвор трябва да се прилага интравенозно за период от 2 до 4 седмици.

Поддържащата терапия се провежда с перорален прием на дневни дози от 300-600 mg тиоктова киселина. Тъй като диабетната полиневропатия е хронично заболяване, може да е необходима дългосрочна терапия.

Педиатрична популация



Не е установена ефикасността и безопасността при деца и подрастващи под 18 години. Тиоктова киселина не се препоръчва при деца и юноши под 18 години.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Тиоктова киселина трябва да се прилага като неразреден разтвор под формата на бавна интравенозна инжекция с продължителност не по-малка от 12 минути.

Тиоктова киселина може да се прилага също след разреждане с 100-250 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид.

Поради светлочувствителността на активното вещество, инфузионният разтвор трябва да се приготви непосредствено преди употреба, за да се предпази от светлина (например чрез алуминиево фолио) до началото на инфузията. Когато е защитен от светлина, той е годен за употреба за около 6 часа. Специално внимание трябва да се обърне на факта, че инфузията трябва да е с продължителност не по-малка от 12 минути.

Важно изискване за терапията на диабетната полиневропатия е оптималният контрол над диабета.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към тиоктова киселина или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Във връзка с парентералното приложение на тиоктова киселина (виж точка 4.8) са докладвани реакции на свръхчувствителност, включително анафилактичен шок. Затова пациентите трябва да бъдат наблюдавани. В случай на поява на ранни симптоми (като сърбеж, гадене, неразположение и др.) терапията трябва да бъде спряна незабавно и ако е необходимо да се предприемат други терапевтични мерки.

След приложение на тиоктова киселина може да се усети променена миризма на урината, без клинично значение.

Случаи на инсулинов автоимунен синдром (IAS) са съобщавани по време на лечение с тиоктова киселина. Пациенти с генотип на човешки левкоцитен антиген като HLA-DRB1*04:06 и HLA-DRB1*04:03 алели са по-податливи към развитие на IAS при лечение с тиоктова киселина. HLA-DRB1*04:03 алел (отношение на вероятностите относно чувствителност към IAS:1,6) се открива основно в бялата раса, с по-високо разпространение в Южна, отколкото в Северна Европа и HLA-DRB1*04:06 алел (отношение на вероятностите относно чувствителност към IAS:56,6) се открива основно в японските и корейските пациенти.

IAS трябва да се има предвид при диференциалната диагностика на спонтанна хипогликемия при пациенти, използващи тиоктова киселина (виж точка 4.8).



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на тиоктова киселина води до намаляване ефекта на цисплатина.

Хипогликемичното действие на инсулина или на пероралните антидиабетни лекарствени продукти може да се засили при едновременен прием с тиоктова киселина. Затова, особено в началния етап на лечение с тиоктова киселина, трябва системно да се контролира нивото на кръвната захар. В отделни случаи може да се наложи намаляване на дозите на инсулина или на пероралните антидиабетни лекарствени продукти, с цел избягване на хипогликемия.

Редовната употреба на алкохол представлява значителен рисков фактор за развитието и прогресията на невропатната клинична картина и следователно може да компрометира ефективността на лечението с тиоктова киселина.

Затова пациентите с диабетна полиневропатия трябва да избягват употребата на алкохол. Това се отнася и за периодите, в които не се прилага терапия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Репродуктивните токсикологични проучвания не доказват увреждащ ефект върху фертилитета.

Бременност

Проучванията с животни не са показали директен или индиректен ефект върху репродуктивната токсичност (виж точка 5.3).

Въпреки това, обаче, тиоктова киселина не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с тиоктова киселина.

Кърмене

Не е известно тиоктовата киселина да преминава в майчиното мляко. Решение относно употребата на тиоктова киселина или преустановяването ѝ по време на кърмене трябва да се обмисли след внимателна оценка на потенциалния риск за поява на нежелани реакции при детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че дори и много рядко могат да се появят симптоми на хипогликемия, като замаяност, потене, главоболие и зрителни нарушения (вижте точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са изброени по-долу по системо-органи класове и въз основа на честотата на тяхното появяване:



Много чести ($\geq 1/10\,000$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: тромбопатия

Нарушение на имунната система

С неизвестна честота: инсулинов автоимунен синдром (вижте точка 4.4); системни алергични реакции (включително шок).

Нарушение на метаболизма и храненето

Много редки: хипогликемия поради подобреното усвояване на глюкозата. Симптоми, подобни на тези при хипогликемията (замаяност, потене, главоболие и зрителни нарушения) може да се появят.

Нарушение на нервната система

Нечести: дисгеузия (метален вкус)

Много редки: припадъци, главоболие, замаяност, хиперхидроза

Нарушения на очите

Много редки: диплопия и зрителни нарушения

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: гадене и повръщане

Нарушение на кожата и подкожната тъкан

Много редки: пурпура

С неизвестна честота: алергична кожна реакция с уртикария, сърбеж, екзема, зачервяване и обрив.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: след бързо интравенозно инжектиране може да се появи чувство на напрежение в главата и затруднено дишане, които спонтанно отзвучават.

Много редки: реакции на мястото на инжектиране

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Симптоми

Наблюдават се гадене, повръщане и главоболие.

Не са докладвани случаи на случайно или умишлено (самоубийствено) предозиране с тиоктова киселина, приложена интравенозно. Сериозно отравяне, понякога с фатален изход е докладвано след случаен или умишлен (самоубийствен) прием на тиоктова киселина в перорална доза между 10 и 40 g в комбинация с алкохол. Клиничните симптоми на отравяне може да се манифестират първоначално с психомоторно безпокойство или замъгляване на съзнанието, което е типично, в съчетание с генерализирани припадъци и поява на лактатна ацидоза. Като последици от прием на високи дози тиоктова киселина са описани хипогликемия, шок, рабдомиолиза, хемолиза и дисеминирана интерваскуларна коагулация (ДИК), супресия на костния мозък и мултиорганна недостатъчност.

Лечение

В случай дори само на съмнение за интоксикация с тиоктова киселина (например повече от 10 таблетки от 600 mg при възрастни и повече от 50 mg/kg телесно тегло при деца) пациентът трябва да бъде приет в клиника незабавно и да бъде започнато общо лечение на отравянето (например: предизвикване на повръщане, стомашни промивки, активен въглен и др.). Симптоматичното лечение на генерализираните припадъци, лактатната ацидоза и другите животозастрашаващи последици от интоксикацията трябва да бъде изпълнено съгласно принципите на съвременната спешна помощ. Ползата от провеждане на хемодиализа, хемоперфузия и филтрационни техники за елиминиране на тиоктовата киселина не е категорично потвърдена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма АТС код: A16AX01

Тиоктовата киселина (алфа-липоева киселина) е витаминopodobна субстанция с коензимна функция при окислителното декарбоксилиране на алфа-кетоновите киселини.

В резултат на хипергликемията, предизвикана от захарния диабет, върху матрикса на белтъците на кръвоносните съдове се натрупва глюкоза и се формират така наречените „крайни продукти на гликирането“. Този процес води до редукция на ендоневралния кръвен приток и ендоневрална хипоксия/исхемия. Това е свързано с увеличено производство на свободни кислородни радикали, които увреждат периферния нерв.

В проучвания с плъхове е установено, че тиоктовата киселина въздейства върху биохимичните процеси, отключени от стрептозоцитин индуциран диабет чрез: намаляване образуването на крайните продукти на гликиране, подобряване на ендотелния кръвоток



увеличаване физиологичните нива на антиоксиданта глутатион и антиоксидантно действие върху свободните радикали в засегнатия нерв от диабета.

Тези ефекти, наблюдавани при експериментално предизвикани състояния сочат, че функционалността на нерва може да се подобри при лечение с тиоктова киселина. Това се отнася до сетивните нарушения при диабетна полиневропатия, които се манифестират с дизестия и парестезия, като чувство на парене, болка, изтръпване и мравучкане.

При експериментални проучвания ефекта на тиоктова киселина е подобен на този на инсулина, тъй като също активира усвояването на глюкоза в мускулите и мастните клетки чрез активиране на фосфатидилинозитол-3-киназа.

5.2 Фармакокинетични свойства

Тиоктовата киселина има ефект на първо преминаване през черния дроб (first-pass metabolism). Съществуват значителни индивидуални вариации в системната наличност на тиоктовата киселина. Биотрансформацията се извършва чрез окисление на страничната верига и конюгация. Елиминира се основно чрез бъбреците.

Плазменият полуживот на тиоктовата киселина у човека е приблизително 25 минути, а тоталният плазмен клирънс е 9-13 ml/min/kg. В края на една 12-минутна инфузия на 600 mg тиоктова киселина плазмените нива са приблизително 47 µg/ml. Чрез използване на радиоактивни маркери в експерименти с животни (плъхове и кучета) е показано, че пътът на екскреция е предимно чрез бъбреците (80-90%) под формата на метаболити. При хора, малко количество се екскретира непроменено чрез урината. Биотрансформацията се извършва предимно чрез скъсяване на страничната окислителна верига (β-окисление) и/или S-метиране на кореспондиращите тиоли.

5.3 Предклинични данни за безопасност

а) Остра и хронична токсичност

Токсичният профил се характеризира със симптоми, които повлияват вегетативната и централната нервна система. След повторно приложение, другите таргетни органи на токсичните дози са черния дроб и бъбреците.

б) Мутагенен и карциногенен потенциал

Изследвания върху мутагенния потенциал не са показали индикации за генни или хромозомни мутации. Проучването за карциногенност не е демонстрирало индикации за тумор-продуциращ потенциал след перорален прием на тиоктова киселина от плъхове. Проучване за тумор-потенциращ ефект при тиоктова киселина с карциногенното вещество N-нитрозо-диметил амин е дало отрицателни резултати.

в) Репродуктивна токсичност

Тиоктовата киселина, до максимална изследвана перорална доза от 68,1 mg/kg няма какъвто и да е ефект върху фертилитета или върху ранното развитие на ембриона при



плъхове. При зайци, след венозно инжектиране до дози в рамките на токсичните за майката, не са наблюдавани деформиращи ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трометамол
1 М разтвор на трометамол (за коригиране на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Тиоктовата киселина реагира *in vitro* с метални йонни съединения (напр. цисплатин). Тя формира трудно разтворими съединения с някои захари.

Тиоктовата киселина е несъвместима с глюкозен разтвор, Рингеров разтвор и с разтвори, които реагират с SH-групи (сулфхидрилни групи) и дисулфидни мостове.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
30 месеца

След отваряне на флакона:

- *Неразреден разтвор:*

Инфузионният разтвор трябва да бъде защитен от светлина (например алуминиево фолио). Флаконите са само за еднократна употреба и всяко неизползвано количество от лекарствения продукт трябва да бъде изхвърлено след употреба. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва след първо отваряне на флакона.

- *Разреден разтвор:*

Разтворът трябва да се предпази от светлина (например с алуминиево фолио). Химичната и физичната стабилност на разредения разтвор след първо отваряне, приготвен с 0,9% физиологичен разтвор е до 6 часа при съхранение под 25⁰ С и защитен от светлина. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте под 25⁰ С.
Да се съхранява в картонената опаковка за защита от светлина.
Да не се замразява.



6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

24 ml разтвор, в 25 ml, клас I, флакон от тъмно стъкло затворен със силиконова бромобутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и бяло, полипропиленово отчупващо се капаче.

Картонена кутия, съдържаща 1 флакон или картонена кутия съдържаща 5 флакона във вложка от PVC фолио.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Употреба:

СУЛИПОН трябва да се прилага като кратка инфузия за не по-малко от 12 минути, след като съдържанието на флакона се смеси с 100-250 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид.

Само разтвор на физиологичен разтвор може да бъде използван, когато СУЛИПОН се прилага като кратка инфузия.

Поради факта, че активното вещество е чувствително към светлина, инфузионният разтвор трябва да бъде приготвен непосредствено преди употреба. **Инфузионният разтвор трябва веднага да бъде защитен от светлина (например с алуминиево фолио).**

Изхвърляне:

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni Ilfov County 075100
Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:

20180105

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

01.2023



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
01.2023

