

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

Метилкобаламин, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метилкобаламин (мекобаламин).

Каждый мл раствора содержит 0,5 мг метилкобаламина (мекобаламина).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Прозрачная жидкость от светло-красного до ярко-красного цвета.

Легко разлагается при просмотре на свету.

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

Препарат Метилкобаламин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для:

- лечения периферической невропатии;
- лечение мегалобластной анемии, вызванной дефицитом витамина В₁₂.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Периферическая невропатия*

По 0,5 мг 1 раз в день, 3 раза в неделю, внутримышечно или внутривенно. Дозу препарата следует корректировать в зависимости от возраста пациента и степени тяжести симптомов заболевания.

Мегалобластная анемия

По 0,5 мг 1 раз в день, 3 раза в неделю, внутримышечно или внутривенно. Примерно через два месяца лечения дозу препарата снижают и вводят 0,5 мг 1 раз в 1–3 месяца в качестве поддерживающей терапии.

Дети и подростки

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

Способ применения

Внутривенно или внутримышечно.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к мекобаламину или другим формам витамина В₁₂ или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- тромбоз;
- эритремия;
- эритроцитоз;
- беременность (имеются отдельные указания о возможном тератогенном действии витаминов группы В в высоких дозах);
- период лактации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Дефицит витамина В₁₂ должен быть подтвержден диагностически до назначения препарата, поскольку он может маскировать недостаток фолиевой кислоты.

В период лечения необходимо контролировать показатели периферической крови: на 5–8 день лечения определяется число ретикулоцитов, концентрация железа.

В случае отсутствия эффекта в течение месяца применение препарата следует прекратить.

Внутримышечное введение

С целью предупреждения повреждения нервных или других тканей в месте инъекции:

- следует избегать повторных инъекций в одну и ту же область;
- не следует вводить препарат в места с обильной иннервацией;
- если при введении иглы возникает сильная боль или кровь поступает в шприц, следует немедленно извлечь иглу и сменить место инъекции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Аминогликозиды, салицилаты, противоэпилептические препараты, колхицин, препараты калия снижают абсорбцию мекобаламина.

Прием мекобаламина усиливает развитие аллергических реакций, вызванных тиамином.

Хлорамфеникол снижает гемопозитический ответ.

Нельзя сочетать прием мекобаламина с препаратами, повышающими свертываемость крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применения мекобаламина во время беременности противопоказано.

Лактация

Применение мекобаламина во период лактации противопоказано.

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

Нет данных о влиянии мекобаламина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: гиперчувствительность (сыпь).

Частота неизвестна: анафилактическая реакция, в том числе артериальная гипотензия и затруднение дыхания.

Нарушения метаболизма и питания

Редко: повышение активности щелочной фосфатазы.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: головная боль, нарушение вкуса.

Желудочно-кишечные нарушения

Редко: тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы.

Редко: повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко: ощущение жара, усталость, плохое самочувствие.

Частота неизвестна: потливость, боль в месте инъекции, покраснение в месте внутримышечной инъекции.

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.

Адрес: 109012, 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»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Случаи передозировки мекобаламином не описаны. При значительной передозировке следует назначить симптоматическое и поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антианемические препараты; витамин В₁₂ и фолиевая кислота; витамин В₁₂ (цианокобаламин и его аналоги).

Код АТХ: В03ВА05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Мекобаламин хорошо транспортируется к органеллам нервных клеток и способствует синтезу нуклеиновых кислот и белков. Мекобаламин лучше транспортируется к органеллам нервных клеток, чем цианокобаламин (у крыс). Он играет роль кофермента в синтезе метионина из гомоцистеина. В экспериментах на клетках головного мозга и клетках спинного мозга продемонстрировали, что мекобаламин участвует в синтезе тимидина из дезоксиуридина, способствуя синтезу нуклеиновых кислот и белков.

Мекобаламин способствует аксональному транспорту белковых комплексов и способствует регенерации аксонов. Мекобаламин нормализовал аксональный транспорт белковых комплексов в клетках седалищного нерва крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом. При невропатологическом и электрофизиологическом исследовании выявили, что мекобаламин обладал ингибирующим эффектом в отношении дегенерации нервных волокон при нейропатиях, индуцированных лекарственными препаратами, такими как адриамицин, акриламид и винкристин (у крыс и кроликов), а также на моделях дегенерации аксонов у мышей и нейропатиях у крыс со спонтанным сахарным диабетом.

Мекобаламин способствует миелинизации нейронов благодаря стимуляции синтеза фосфолипидов. Мекобаламин способствует синтезу лецитина, основного липида миелиновой оболочки, за счет повышения активности метионинсинтетазы, тем самым способствуя миелинизации.

Мекобаламин восстанавливает замедленную синаптическую передачу и снижает содержание нейротрансмиттеров до нормального уровня. Мекобаламин восстанавливает

потенциал концевой пластинки за счет повышения возбудимости нервных волокон в раздавленном седалищном нерве (у крыс). Кроме того, мекобаламин нормализует сниженный уровень ацетилхолина в головном мозге крыс, содержащихся на рационе с низким содержанием холина.

Мекобаламин способствует созреванию и делению эритробластов, что приводит к положительному эффекту при анемии. Мекобаламин способствует синтезу нуклеиновых кислот в клетках костного мозга, тем самым улучшая созревание и деление эритробластов, что в результате приводит к увеличению продукции эритроцитов. Мекобаламин приводит к быстрому восстановлению сниженных уровней лейкоцитов, гемоглобина и гематокрита у крыс с дефицитом витамина В₁₂.

Клиническая эффективность и безопасность

Периферическая невропатия

В двойном слепом сравнительном исследовании мекобаламин в дозе 500 мкг вводили внутримышечно пациентам с периферической невропатией 3 раза в неделю в течение 4 недель. Мекобаламин в дозе 500 мкг существенно подавлял обострение симптомов периферической невропатии.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании мекобаламин в дозе 500 мкг вводили внутривенно и внутримышечно 3 раза в неделю в течение 4 недель пациентам с периферической невропатией. На фоне внутривенного введения лекарственного средства у 38,7% (24/62) пациентов отмечали умеренное или значительное улучшение состояния, у 74,2% (46/62) – небольшое или значительное улучшение состояния; на фоне внутримышечного введения эти показатели составили 46,3 (25/54) и 81,5% (44/54) соответственно, что свидетельствует о сопоставимой эффективности при внутривенном и внутримышечном способах введения.

Мегалобластная анемия, вызванная дефицитом витамина В₁₂

В клиническом исследовании при назначении мекобаламина пациентам с мегалобластной анемией, обусловленной дефицитом витамина В₁₂, клинические симптомы заболевания и показатели гемограммы улучшались в сроки от 3 недель до 2 мес. после начала терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Мекобаламин вводили однократно в дозе 500 мкг внутримышечно или внутривенно 12 здоровым взрослым мужчинам. Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) витамина В₁₂ в сыворотке крови после внутримышечного введения составило 0,9 ч, после внутривенного введения максимальная концентрация достигалась сразу после введения или в течение 3 минут. Прирост (без учета эндогенного общего В₁₂ в сыворотке крови) максимальной концентрации (C_{max}) составил 22,4 нг/мл после внутримышечного введения и 85,0 нг/мл после внутривенного введения. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до 144 ч ($AUC_{(0-144)}$) составила 204,1 нг*ч/мл после внутримышечного введения и 358,6 нг*ч/мл после внутривенного введения. С другой стороны, в течение 144 ч после введения препарата увеличение

скорости насыщения была сопоставимым на фоне внутримышечного и внутривенного введения.

В другом исследовании 6 здоровым мужчинам вводили внутривенно мекобаламин в дозе 500 мкг/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Общая концентрация витамина В₁₂ в сыворотке крови, которую определяли до введения препарата, увеличивалась с каждым днем. На 2 день введения препарата общая концентрация витамина В₁₂ в сыворотке крови составила $5,3 \pm 1,8$ нг/мл, что в 1,4 раза превышало показатели, полученные через 24 ч после первого введения ($3,9 \pm 1,2$ нг/мл). На 3 день концентрация увеличилась до $6,8 \pm 1,5$ нг/мл, что было в 1,7 раза выше, чем через 24 ч после первого введения, и данная концентрация сохранялась до последнего дозирования.

Распределение

Витамин В₁₂ в значительной степени связывается со специфическими белками плазмы – транскобаламинами. Транскобаламин II, по-видимому, участвует в быстром транспорте кобаламинов в ткани. Витамин В₁₂ накапливается в печени. Витамин В₁₂ проникает через плаценту и в грудное молоко.

Элиминация

Период полувыведения ($t_{1/2}$) составил 27,1 и 29 ч после однократного внутривенного или внутримышечного введения мекобаламина в дозе 500 мкг, соответственно.

Витамин В₁₂ выводится с желчью и подвергается экстенсивной энтерогепатической рециркуляции; часть введенной дозы выводится с мочой, преимущественно в первые 8 часов. Однако экскрецией с мочой объясняется лишь небольшая часть снижения запасов витамина В₁₂ в организме, полученного с питанием.

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Медианные летальные дозы (LD₅₀) (мг/кг) мекобаламина представлены в Таблице 1.

Путь введения	Мыши	Крысы	Кролики	Собаки
Пероральный	> 1000	> 500	-	-
Внутривенный	> 666	> 333	> 60	> 200

Подострая токсичность

На фоне внутривенного введения собакам мекобаламина в дозах 0,5, 5 или 50 мг/кг/сут в течение 90 дней не наблюдали существенных изменений общего состояния, массы тела, массы крови или органов. При гистопатологическом исследовании в эпителиальных клетках проксимальных канальцев у животных, получавших мекобаламин в дозе 50 мг/кг/сутки, обнаружили повышение количества эозинофилов и лизосом в эпителиальных клетках проксимального отдела почечных канальцев при исследовании с помощью оптического микроскопа и электронного микроскопа соответственно. Патологических изменений в других органах не отмечали.

Хроническая токсичность

На фоне внутривенного введения собакам мекобаламина в дозах 0,5, 5 или 50 мг/кг/сут в течение 12 месяцев не наблюдали существенных изменений общего состояния, массы тела, массы крови или органов. При гистопатологическом исследовании в эпителиальных клетках проксимальных канальцев у животных, получавших мекобаламин в дозах 5 мг/кг/сутки и выше, обнаружили повышение количества эозинофилов и лизосом в эпителиальных клетках проксимального отдела почечных канальцев при исследовании с помощью оптического микроскопа и электронного микроскопа соответственно. У животных, получавших мекобаламин в дозе 50 мг/кг/сут отмечали увеличение количества лизосом в мезангиальных клетках почечных клубочков и купферовских клетках печени.

Репродуктивная токсичность

Мекобаламин вводили крысам внутривенно в дозах 0,5, 5,0 и 50 мг/кг/сут до и в ранние сроки беременности, в период органогенеза, в перинатальный период и во время лактации. Отклонений от нормы или признаков тератогенного действия у плодов и новорожденных не наблюдали.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (маннит)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Препарат фармацевтически несовместим с аскорбиновой кислотой, солями тяжелых металлов (инактивация мекобаламина), тиамина бромидом, пиридоксином, рибофлавином (т.к. содержащийся в молекуле препарата ион кобальта разрушает др. витамины).

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, в оригинальной упаковке производителя (светозащитная упаковка каждой ампулы, пачка) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл в ампулы светозащитного стекла.

На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку или маркировку наносят на ампулу быстрозакрепляющейся краской для стеклянных изделий.

Каждую ампулу упаковывают в индивидуальную светозащитную упаковку из материала комбинированного на основе алюминиевой фольги.

На индивидуальную светозащитную упаковку наклеивают самоклеящуюся этикетку или маркировку наносят краской.

По 5 или 10 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Допускается на пачку картонную наклеивать самоклеящуюся этикетку с указанием средств идентификации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Мекобаламин в лекарственной форме раствор для инъекций подвержен фотолизу. Ампулу следует использовать сразу после вскрытия. Не подвергать ампулу воздействию прямого света.

Место среза ампулы рекомендуется протереть спиртовой салфеткой.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Новосибхимфарм» (АО «Новосибхимфарм»)

630028, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Декабристов, 275

тел. 8 (383) 363-32-44

mail@nskpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Новосибхимфарм» (АО «Новосибхимфарм»)

630028, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Декабристов, 275

тел. 8 (383) 363-32-44

mail@nskpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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