

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

Комбилипен, раствор для внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: пиридоксин + тиамин + цианокобаламин + [лидокаин].

Каждая ампула раствора (2 мл) содержит: 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1 мг цианокобаламина и 20 мг лидокаина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт, натрий, калий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения.

Прозрачная розовато-красная жидкость со специфическим запахом.

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

Препарат Комбилипен рекомендован к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в комплексной терапии:

- моно- и полинейропатий различного генеза;
- дорсалгии;
- плексопатий;
- люмбоишалгии;
- корешкового синдрома, вызванного дегенеративными изменениями позвоночника.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

В случаях выраженного болевого синдрома для быстрого достижения высокого уровня препарата в крови лечение целесообразно начинать с 2 мл в сутки в течение 5–10 дней.

В дальнейшем после стихания болевого синдрома и при легких формах заболевания переходят либо на терапию лекарственной формой для приема внутрь, либо на более редкие инъекции препарата (2–3 раза в неделю в течение 2–3 недель) с возможным продолжением терапии лекарственной формой для приема внутрь.

Необходим еженедельный контроль терапии со стороны врача. Продолжительность лечения определяется врачом индивидуально в зависимости от выраженности симптомов заболевания.

Переход на терапию лекарственной формой для приема внутрь рекомендуется осуществлять в наиболее короткий срок.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста рекомендуются обычные режимы дозирования.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек рекомендуются обычные режимы дозирования.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетические данные и клинический опыт применения у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют. Безопасность и эффективность у пациентов с нарушением функции печени не были установлены.

Дети

Применение препарата у детей в возрасте младше 18 лет противопоказано (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Инъекции выполняют глубоко внутримышечно (см. раздел 4.4.).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к пиридоксину, тиамину, цианокобаламину, лидокаину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- период беременности и грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат необходимо вводить только внутримышечно, не допуская его попадания в сосудистое русло. При случайном внутривенном введении пациент должен находиться под наблюдением врача или быть госпитализирован в зависимости от тяжести симптомов.

Препарат может вызывать нейропатии при длительности применения свыше 6 месяцев.

Вспомогательные вещества

Бензиловый спирт

Препарат Комбилипен содержит 40 мг бензилового спирта в 2 мл раствора для инъекций (1 ампула). Бензиловый спирт может вызвать аллергическую реакцию. Бензиловый спирт связан с риском развития тяжелых побочных эффектов, включая проблемы с дыханием (так называемый «синдром удушья») у маленьких детей. Минимальное количество бензилового спирта, при котором может возникнуть токсичность, неизвестно. Большие объемы следует использовать с осторожностью и только при необходимости, особенно у людей с нарушением функции печени или почек, а также во время беременности и кормления грудью из-за риска накопления и токсичности (метаболический ацидоз).

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

Калий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (39 мг) калия на дозу, то есть, по сути, не содержит калия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Витамин В1 (тиамин) полностью распадается в растворах, содержащих сульфиты. И, как следствие, продукты распада тиамин инактивируют действия других витаминов.

Тиамин инактивируется 5-фторурацилом, поскольку 5-фторурацил конкурентно ингибирует фосфорилирование тиамин до тиамин пирофосфата.

Терапевтические дозы витамина В6 (пиридоксин) ослабляют эффект леводопы (редуцируется антипаркинсоническое действие леводопы) при одновременном приеме. Также наблюдается взаимодействие с циклосерином, пеницилламином, изониазидом – возможно увеличение потребности в витамине В6.

Витамин В12 (цианокобаламин) несовместим с аскорбиновой кислотой, солями тяжелых металлов. Рибофлавин также оказывает деструктивное действие, особенно при одновременном воздействии света; никотинамид ускоряет фотолиз, в то время как антиоксиданты оказывают ингибирующее действие на цианокобаламин.

При парентеральном применении лидокаина, в случае дополнительного использования норэпинефрина и эпинефрина, возможно усиление побочного действия на сердце. Также наблюдается взаимодействие с сульфонидами. В случае передозировки местноанестезирующими средствами нельзя дополнительно применять эпинефрин и норэпинефрин.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Комбилипен противопоказано в период беременности (см. раздел 4.3.).

Лактация

Применение препарата Комбилипен противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.).

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

Информация о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, а также на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, отсутствует. Однако рекомендуется соблюдать осторожность, учитывая возможность развития нежелательных реакций препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

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 ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: аллергические реакции (кожная сыпь, затрудненное дыхание, анафилактический шок, отек Квинке).

Нарушения со стороны нервной системы:

частота неизвестна: головокружение, спутанность сознания.

Нарушения со стороны сердца:

очень редко: тахикардия;

частота неизвестна: брадикардия, аритмия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

частота неизвестна: рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень редко: повышенное потоотделение, акне, зуд, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:

частота неизвестна: судороги.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

частота неизвестна: может возникнуть раздражение в месте введения препарата; системные реакции возможны при быстром введении или при передозировке.

При быстром введении (например, вследствие непреднамеренного внутрисосудистого введения или введения в ткани с богатым кровоснабжением) или при превышении дозы могут развиваться системные реакции, включающие спутанность сознания, рвоту, брадикардию, аритмию, головокружение и судороги.

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, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Армения

«ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ» ГНКО

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

Телефон: +374 (60) 83-00-73

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

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

Телефон: +996 (312) 21-92-88, (0800) 800-26-26

Факс: +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://dlsmi.kg/ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Нет данных о передозировке после внутримышечного введения тиамина гидрохлорида 100 мг, пиридоксина гидрохлорида 100 мг, цианокобаламина 1 мг, лидокаина гидрохлорида 20 мг раствора для инъекций.

Токсичность тиамина, [TL1] [HS2] пиридоксина и цианокобаламина можно оценить как очень низкую. Только при приеме веществ больше 1 грамма следует ожидать серьезных побочных эффектов.

Реакции, вызванные передозировкой лидокаином (высокий уровень в плазме), носят системный характер и затрагивают центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. Эти реакции включают угнетение центральной нервной системы (ЦНС), тонические и клонические судороги и сердечно-сосудистый коллапс.

Лечение

В случае появления симптомов передозировки лечение препаратом следует отменить. При необходимости назначается симптоматическая терапия, в том числе десенсибилизирующая.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: витамины; витамин B1 и его комбинации с витаминами B6 и B12; витамин B1 в комбинации с витаминами B6 и/или B12.

Код АТХ: A11DB.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы.

Витамины группы В применяются не только для коррекции дефицитных состояний, в высоких дозах они также обладают дополнительными фармакологическими свойствами, что объясняет анальгетическое действие, достигаемое при применении препарата Комбилипен.

Тиамин (витамин В1) играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиамин пирогликофосфат) и АТФ (аденозин трифосфат). Пиридоксин (витамин В6) участвует в метаболизме протеина и частично в метаболизме углеводов и жиров. Физиологической функцией обоих витаминов является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нейромышечную и сердечно-сосудистую системы. При дефиците витамина В6 широко распространенные состояния дефицита быстро купируются после введения этих витаминов. Цианкобаламин (витамин В12) участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты. Лидокаин – местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии: терминальную, инфильтрационную, проводниковую.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечного введения тиамин, пиридоксин и цианкобаламин быстро абсорбируются из места инъекции и поступают в кровь, эффективно повышают уровень сывороточных витаминов В1, В6 и В12. Лидокаин быстро всасывается из мест инъекций, включая мышцы. Связывание лидокаина в плазме крови обратно пропорционально концентрации препарата.

Распределение

Организм взрослого человека содержит около 30 мг тиамина (витамина В1) в виде 80 % тиамина пирогликофосфата, 10 % тиамина трифосфата и остальное количество – в виде тиамина монофосфата. В целом, самая высокая концентрация тиамина наблюдается в сердце, затем в почках, печени и головном мозге. В спинном и головном мозге уровень тиамина примерно в два раза выше, чем в периферических нервах. Содержание тиамина в цельной крови колеблется от 5 до 12 г на 100 мл, 90 % которого находится в эритроцитах и лейкоцитах. В лейкоцитах концентрация в 10 раз выше, чем в эритроцитах. Тиамин имеет высокую скорость оборота в организме и не хранится в больших количествах в течение какого-либо периода времени в какой-либо ткани. Тиамин проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и обнаруживается в материнском молоке.

Связывание с белками играет доминирующую роль в распределении и выведении метаболитов пиридоксина (витамина В6). Пиридоксаль фосфат почти полностью связан с белками в плазме, в то время как пиридоксаль связан лишь частично, а пиридоксин полностью свободен. Большая часть витамина В6, сохраняющегося в организме, хранится в печени или связана в мышцах в виде пиридоксаль-5'-фосфата. Общий объем запасов в организме взрослого человека составляет от 6 до 27 мг. В тканях три формы витамина В6 присутствуют в основном в виде 5-фосфорилированных производных пиридоксала и пиридоксамина. Витамин В6 проникает в плаценту и попадает в грудное молоко.

Цианкобаламин (витамин В12), попадая в кровоток, связывается с транспортным белком. Этот комплекс быстро поступает в печень, костный мозг и другие пролиферирующие клетки.

Витамин В12 может накапливаться в значительных количествах, особенно в печени и почках, а также в других органах и тканях организма, таких как сердце, мозг и скелетные мышцы.

Общий запас в организме составляет от 2 до 5 мг. Витамин В12 проникает в грудное молоко и плаценту.

Лидокаин широко распределяется в тканях организма, таких как почки, легкие, печень и сердце. Лидокаин связывается с белками плазмы. Лидокаин проникает в грудное молоко, через плаценту и гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Тиамин (витамин В1) быстро превращается в дифосфат и в меньшей степени в трифосфатные эфиры в тканях. Весь тиамин, превышающий потребности тканей, а также возможности связывания и хранения, быстро выводится с мочой в свободной форме. Стимуляция нервов вызывает высвобождение тиамина или монофосфата с одновременным снижением три- и дифосфатов. Производные витамина В6 – пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин – могут превращаться друг в друга посредством ферментных реакций. Пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин фосфорилируются в организме с помощью фермента пиридоксалькиназы, который присутствует во всех тканях. Свободный пиридоксаль в печени катаболизируется альдегид-оксидазой и альдегид-дегидрогеназой до 4-пиридоксиновой кислоты, которая выводится с мочой.

Цианокобаламин (витамин В12) преобразуется в коферментную форму в печени и, вероятно, в таком виде хранится в тканях. Внутриклеточный витамин В12 представлен в виде двух активных коферментов – метилкобаламина и дезоксиаденазилкобаламина.

Примерно 90 % дозы лидокаина гидрохлорида метаболизируется через N-деэтилирование в печени. Реакции метаболизма лидокаина включают окислительное N-деалкилирование, кольцевое гидроксילирование, расщепление амидной связи и конъюгацию. Метаболизм первого прохождения обширен.

Элиминация

Тиамин (витамин В1) выводится с мочой. Период полураспада тиамина в организме составляет 10–20 дней. Помимо свободного тиамина и небольшого количества тиамина дифосфата, тиохрома и тиамина дисульфида, в моче крыс и людей обнаружено около 20 метаболитов тиамина, но окончательно идентифицированы только шесть. Относительная доля метаболитов в экскретируемом тиамине увеличивается с уменьшением потребления тиамина. Основным путем выведения пиридоксина (около 85 %–90 % поступившего витамина В6) – через мочу. В печени и в меньшей степени в почках неферментативно связанный пиридоксаль-5'-фосфат дефосфорилируется в пиридоксаль и окисляется до биологически неактивной 4-пиридоксиновой кислоты, которая является основным продуктом экскреции. Выведение цианокобаламина (витамина В12) происходит в основном через фекалии и мочу. Выведение происходит очень медленно, со значительной энтерогепатической цикличностью. Лидокаин и его метаболиты выводятся преимущественно с мочой. Менее 10 % лидокаина – в неизмененном виде. Общий плазменный клиренс лидокаина в организме здоровых добровольцев, по имеющимся данным, составляет приблизительно 10–20 мл/мин/кг. Было показано, что период полувыведения лидокаина составляет приблизительно 100 минут после инфузии продолжительностью менее 12 часов или болюсной инъекции. В этих условиях лидокаин демонстрирует линейную фармакокинетику.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензиловый спирт
Натрия триполифосфат
Калия гексацианоферрат
Натрия гидроксид
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Витамин В1 (тиамин) полностью распадается в растворах, содержащих сульфиты. И, как следствие, продукты распада тиамин инактивируют действия других витаминов. Тиамин несовместим с окисляющими и восстанавливающими соединениями, в том числе с хлоридом ртути, йодидом, карбонатом, ацетатом, сульфатом железа, таниновой кислотой, цитратом трехвалентного аммония, а также с фенобарбиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, глюкозой, дисульфитами и др.

Медь ускоряет разрушение тиамин; кроме того, тиамин утрачивает свою эффективность при увеличении значений pH (более 3).

Витамин В12 (цианокобаламин) несовместим с солями тяжелых металлов.

Рибофлавин также оказывает деструктивное действие, особенно при одновременном воздействии света; никотинамид ускоряет фотолиз, в то время как антиоксиданты оказывают ингибирующее действие на цианокобаламин.

Витамин В12 (цианокобаламин) несовместим с аскорбиновой кислотой.

При парентеральном применении лидокаина, в случае дополнительного использования норэпинефрина и эпинефрина, возможно усиление нежелательных реакций на сердце. Также наблюдается взаимодействие с сульфонидами. В случае передозировки местноанестезирующими средствами нельзя дополнительно применять эпинефрин и норэпинефрин.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в оригинальной упаковке (ампулы в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

Раствор для внутримышечного введения.

По 2 мл в ампулы из светозащитного стекла I гидролитического класса.

На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

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

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

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: +7 (347) 272-92-85

Электронная почта: info@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: +7 (347) 272-92-85

Электронная почта: info@pharmstd.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Комбилипен доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации): https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.