

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІАГАМА (DIAGAMMA)

### Склад:

*Діючі речовини:* тіаміну гідрохлорид, піридоксину гідрохлорид, вітамін В<sub>12</sub> кристалічний (ціанокобаламін);

1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду (у перерахуванні на 100% речовину) 50 мг, піридоксину гідрохлориду (у перерахуванні на 100% речовину) 50 мг, вітамін В<sub>12</sub> кристалічного (ціанокобаламіну) (у перерахуванні на 100% речовину) 0,5 мг;

*допоміжні речовини:* лідокаїну гідрохлорид, спирт бензиловий, натрію поліфосфат, калію фериціанід, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора рідина червоного кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати вітамін В<sub>1</sub> у комбінації з вітаміном В<sub>6</sub> та/або вітаміном В<sub>12</sub>. Код АТХ А11D В.

### Фармакологічні властивості.

#### Фармакокінетика.

Нейротропні вітаміни групи В чинять сприятливу дію на запальні та дегенеративні захворювання нервів і рухового апарату. Застосовувати для усунення дефіцитних станів. У великих дозах мають аналгетичні властивості, сприяють покращенню кровообігу та нормалізують роботу нервової системи і процес кровотворення.

Вітамін В<sub>1</sub> є дуже важливою активною речовиною. В організмі вітамін В<sub>1</sub> фосфорилується із утворенням біологічно активних тіаміндіфосфату (кокарбоксілаза) і тіамінтрифосфату (ТТР).

Тіаміндіфосфат як коензим бере участь у важливих функціях вуглеводного обміну, які мають вирішальне значення в обмінних процесах нервової тканини, впливають на проведення нервового імпульсу в синопсах. При недостатності вітаміну В<sub>1</sub> у тканинах відбувається накопичення метаболітів, у першу чергу молочної і піривиноградної кислоти, що призводить до різних патологічних станів і розладів діяльності нервової системи.

Вітамін В<sub>6</sub> у своїй фосфорильованій формі (піридоксаль-5'-фосфат, P<sub>5</sub>ALP) є коензимом ряду ферментів, які взаємодіють у загальному неокисному метаболізмі амінокислот. Через декарбоксілювання вони залучаються до утворення фізіологічно активних амінів (адреналіну, гістаміну, серотоніну, допаміну, тираміну), через трансамінування – до анаболічних і катаболічних процесів обміну (наприклад, глутамат-оксалоацетаттрансаміназа, глутаматпіруваттрансаміназа, γ-аміноасяна кислота, α-кетоглутараттрансаміназа), а також до різних процесів розщеплення і синтезу амінокислот. Вітамін В<sub>6</sub> діє на чотирьох різних ділянках метаболізму триптофану. У процесах синтезу гемоглобіну вітамін В<sub>6</sub> каталізує утворення α-аміно-β-кетoadінінової кислоти. Вітамін В<sub>12</sub> необхідний для процесів клітинного метаболізму. Він впливає на функцію кровотворення (зовнішній протианемічний фактор), бере участь в утворенні холіну, метіоніну, креатиніну, нуклеїнових кислот, має знеболювальну дію.

#### Фармакокінетика.

Після парентерального введення тіамін розподіляється в організмі. Приблизно 1 мг тіаміну розпадається щоденно. Метаболіти виводяться із сечею. Дефосфорилування відбувається у нирках. Біологічний період напіврозпаду тіаміну становить 21 хвилину. Накопичення тіаміну в організмі не відбувається завдяки обмеженому розчиненню в жирах.

Вітамін В<sub>6</sub> фосфорилується та окислюється до піридоксаль-5-фосфату. У плазмі крові піридоксаль-5-фосфат і піридоксаль зв'язуються з альбуміном. Формою, яка транспортується, є піридоксаль. Для проходження через клітинну мембрану піридоксаль-5-фосфат, зв'язаний з альбуміном, гідролізується лужною фосфатазою у піридоксаль.

Вітамін В<sub>12</sub> після парентерального введення утворює транспортні білкові комплекси, які швидко абсорбуються печінкою, кістковим мозком та іншими проліферативними органами. Вітамін В<sub>12</sub> надходить у жовч і бере участь у кишково-печінковій циркуляції. Вітамін В<sub>12</sub> проходить через плаценту.

### Клінічні характеристики.

#### Показання.

Неврологічні захворювання різного походження: неврит, невралгія, полінейропатія (діабетична, алкогольна), корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, ураження лицьового нерва.

#### Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату; гостре порушення серцевої провідності; гостра форма декомпенсованої серцевої недостатності.

*Вітамін В<sub>1</sub>* протипоказаний при алергічних реакціях. *Вітамін В<sub>6</sub>* протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку).

*Вітамін В<sub>12</sub>* протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

*Лідокаїн.* Підвищена індивідуальна чутливість до лідокаїну або до інших амідних місцевоанестезуючих засобів, наявність в анамнезі епілептиформних судом на лідокаїн, тяжка брадикардія, тяжка артеріальна гіпотензія, кардіогенний шок, тяжкі форми хронічної серцевої недостатності (II–III ступеня), синдром слабкості синусового вузла, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, синдром Адамса-Стокса, атріовентрикулярна блокада (AV) II і III ступеня, гіповолемія, тяжкі порушення функції печінки/нирок, порфірія, міастенія.

### Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дія тіаміну інактивується 5-фторурацилом, оскільки останній конкурентно інгібує фосфорилування тіаміну у тіамін-пірофосфат. Петльові діуретики, наприклад фуросемід, що гальмують канальцеву реабсорбцію, під час довготривалої терапії можуть спричинити підвищення екскреції тіаміну і, таким чином, зменшити рівень тіаміну.

Протипоказане одночасне застосування з леводопою, оскільки вітамін В<sub>6</sub> може зменшувати проти-паркінсонічну дію леводопи. Одночасний прийом з антагоністами піридоксину (наприклад, ізоніазид, гідралазин, пеніциламін або циклосерин), пероральними контрацептивами може підвищувати потребу у вітаміні В<sub>6</sub>.

Вживання напоїв, що містять сульфіти (наприклад, вино), підвищує деградацію тіаміну.

*Лідокаїн* посилює пригнічувальну дію на дихальний центр засобів для наркозу (гексобарбітал, тіопентал натрію внутрішньовенно), снодійних та седативних засобів; послаблює кардіотонічний вплив дигітоксину. При одночасному застосуванні зі снодійними і седативними засобами можливе посилення пригнічувальної дії на центральну нервову систему. Етанол посилює пригнічувальну дію лідокаїну на функцію дихання.

Адреноблокатори (в т. ч. пропранолол, надолол) – уповільнюють метаболізм лідокаїну в печінці, посилюють ефекти лідокаїну (в т. ч. токсичні) і підвищують ризик розвитку брадикардії і гіпотензії.

Курареподібні препарати – можливе поглиблення міорелаксації (аж до паралічу дихальних м'язів).

Норепінефрину, мексилетин – підсилюється токсичність лідокаїну (знижується кліренс лідокаїну).

Ізадрин і глюкагон – підвищується кліренс лідокаїну.

Циметидин, мідазолам – підвищується у плазмі концентрація лідокаїну. Циметидин витісняє зі зв'язку з білками та уповільнює інактивацію лідокаїну в печінці, що призводить до підвищення ризику посилення побічної дії лідокаїну. Мідазолам помірно підвищує концентрацію лідокаїну в крові.

Протисудомні засоби, барбітурати (у т. ч. фенобарбітал) – можливе прискорення метаболізму лідокаїну у печінці, зниження концентрації у крові.

Антиаритмічні засоби (аміодарон, верапаміл, хінідин, аймалін, дизопірамід), протисудомні засоби (похідні гідантіоїну) – посилюється кардіодепресивна дія; одночасне застосування з аміодароном може призводити до розвитку судом.

Новокаїн, новокаїнамід – при комбінованому застосуванні з лідокаїном можливе збудження центральної нервової системи, галюцинації.

Інгібітори моноаміноксидаз, аміназин, бупівакаїн, амітриптилін, нортриптилін, іміпрамін – при комбінованому застосуванні з лідокаїном підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії та пролонгується місцевоанестезуюча дія останнього.

Наркотичні анагетики – при комбінованому застосуванні з лідокаїном посилюється анагезуючий ефект наркотичних анагетиків, однак підсилюється і пригнічення дихання.

Преніламін – підвищується ризик розвитку шлуночкової аритмії типу «піруета».

Пропафенон – можливе збільшення тривалості і підвищення тяжкості побічних ефектів з боку центральної нервової системи.

Рифампіцин – можливе зниження концентрації лідокаїну в крові.

Поліміксин В – слід контролювати функцію дихання.

Прокаїнамід – можливі галюцинації.

Серцеві глікозиди – при комбінованому застосуванні з лідокаїном послаблюється кардіотонічний ефект серцевих глікозидів.

Глікозиди наперстянки – на тлі інтоксикації лідокаїном може посилювати тяжкість AV-блокади.

Вазоконстриктори (епінефрин, метоксамін, фенілефрин) – при комбінованому застосуванні з лідокаїном сприяють уповільненню всмоктування лідокаїну і пролонгують дію останнього.

Гуанадрель, гуанетидин, мекаміламін, триметафан – при комбінованому застосуванні для спінальної та епідуральної анестезії підвищується ризик вираженої гіпотензії і брадикардії.

β-адреноблокатори – при комбінованому застосуванні уповільнюють метаболізм лідокаїну в печінці, посилюються ефекти лідокаїну (у т. ч. токсичні) і підвищується ризик розвитку брадикардії та артеріальної гіпотензії. При одночасному застосуванні β-адреноблокаторів та лідокаїну необхідно зменшити дозу останнього.

Ацетазоламід, тіазидні і петльові діуретики – при комбінованому застосуванні з лідокаїном, у результаті створення гіпокаліємії, зменшують ефект останнього.

Антикоагулянти (у т. ч. ардепарин, далтепарин, данапароїд, еноксапарин, гепарин, варфарин) – при комбінованому застосуванні з лідокаїном збільшують ризик розвитку кровотеч.

Протисудомні засоби, барбітурати (фенітоїн) – при комбінованому застосуванні з лідокаїном можливе прискорення метаболізму лідокаїну в печінці, зниження концентрації у крові, посилення кардіодепресивного ефекту.

Препарати, що зумовлюють блокаду нервово-м'язової передачі – при комбінованому застосуванні з лідокаїном посилюється дія препаратів, що зумовлюють блокаду нервово-м'язової передачі, оскільки останні зменшують провідність нервових імпульсів.

### **Особливості застосування.**

Препарат не слід вводити внутрішньовенно. Парентеральне введення вітаміну B12 може тимчасово впливати на діагностику функціонального мієлозу або перніціозної анемії.

Під час довготривалого застосування вітаміну B6 (понад 6-12 місяців) у дозах більш ніж 50 мг щоденно або у дозах більш ніж 1000 мг на добу (понад 2 місяці) може призвести до оборотної периферичної сенсорної нейропатії. У разі виникнення симптомів периферичної сенсорної нейропатії (парестезії) необхідно відкоригувати дозу препарату та, якщо необхідно, припинити лікування.

Препарат містить сполуки натрію. Це необхідно враховувати пацієнтам, які перебувають на безсолевій дієті. Кожна ампула може містити залишки калію.

Оскільки препарат містить вітамін B6, слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки в анамнезі, з вираженими порушеннями функції нирок і печінки.

Пацієнтам із новоутвореннями, крім випадків, що супроводжуються мегалобластною анемією та дефіцитом вітаміну B12, не слід застосовувати препарат.

Препарат не застосовувати при тяжкій формі декомпенсації серцевої діяльності та стенокардії.

Оскільки препарат містить лідокаїн, слід врахувати, що при обробці місця ін'єкції дезінфікуючими розчинами, що містять важкі метали, підвищується ризик розвитку місцевої реакції у вигляді болючості і набряку.

Оскільки лідокаїн чинить виражену антиаритмічну дію і може сам виступати як аритмогенний фактор, що може спричинити розвиток аритмії, з обережністю слід застосовувати препарат особам зі скаргами на аритмію у минулому.

З обережністю застосовувати пацієнтам із серцевою недостатністю помірного ступеня, артеріальною гіпотензією помірного ступеня, неповною АВ-блокадою, порушенням внутрішньошлункової провідності, порушеннями функції печінки і нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 10 мл/хв), порушеннями функції дихання, епілепсією, після операції на серці, при генетичній схильності до гіпертермії, ослабленим хворим і пацієнтам літнього віку.

Під час застосування лідокаїну обов'язковим є контроль ЕКГ. У випадку порушенні діяльності синусового вузла, подовження інтервалу PQ, розширення QRS або при розвитку нової аритмії слід зменшити дозу або відмінити препарат.

Перед застосуванням лідокаїну при захворюваннях серця (гіпокаліємія знижує ефективність лідокаїну) необхідно нормалізувати рівень калію у крові. При внутрішньом'язовому введенні може підвищитися концентрація креатиніну, що може призвести до помилки при постановці діагнозу гострого інфаркту міокарда.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Добова потреба у вітаміні B6 у період вагітності та/або годування груддю становить до 25 мг. Препарат містить 100 мг вітаміну B6 в ампулі, тому його не слід застосовувати у період вагітності та/або годування груддю.

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

Препарат не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

Якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення, слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Для внутрішньом'язового введення.

Перед застосуванням лікарського засобу, який містить лідокаїн, обов'язкове проведення шкірної проби на підвищену індивідуальну чутливість до препарату, про яку свідчить набряк та почервоніння місця ін'єкції.

У тяжких (гострих) випадках лікування розпочинати з 2 мл розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу до зняття гострих симптомів. Для продовження лікування призначати по 2 мл (1 ін'єкцію) 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. Внутрішньом'язову ін'єкцію слід виконувати у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза.

Для підтримання або продовження терапевтичного курсу ін'єкцій або для профілактики рецидиву рекомендується застосовувати препарати для перорального застосування аналогічної фармакотерапевтичної групи.

*Діти.*

Препарат не застосовувати дітям.

### **Передозування.**

При передозуванні відбувається посилення симптомів побічної дії препарату.

Вітамін B1 має широкий терапевтичний діапазон. Дуже високі дози (більше 10 г) проявляють курареподібний ефект, пригнічуючи провідність нервових імпульсів.

Вітамін B6 володіє дуже низькою токсичністю.

Надмірне застосування вітаміну B6 у дозах більш ніж 1 г на добу протягом кількох місяців може призвести до нейротоксичних ефектів.

Невропатії з атаксією і розлади чутливості, церебральні конвульсії зі змінами на ЕЕГ, а також в окремих випадках гіпохромна анемія і себорейний дерматит були описані після введення більше 2 г на добу.

Вітамін B12: після парентерального введення (у рідкісних випадках – після перорального застосування) доз препарату вищих, ніж рекомендовані, спостерігались алергічні реакції, екзематозні шкірні порушення і доброякісна форма акне.

При тривалому застосуванні у високих дозах можливе порушення активності ферментів печінки, біль у ділянці серця, гіперкоагуляція.

*Лікування:* терапія симптоматична.

*Лідокаїн.* Симптоми: психомоторне збудження, запаморочення, загальна слабкість, зниження артеріального тиску, тремор, порушення зору, тоніко-клонічні судоми, кома, колапс, можлива атріо-вентрикулярна блокада, пригнічення центральної нервової системи, зупинка дихання. Перші симптоми передозування у здорових людей виникають при концентрації лідокаїну в крові більше 0,006 мг/кг, судоми – при 0,01 мг/кг.

*Лікування:* припинення введення препарату, оксигенотерапія, протисудомні засоби, вазоконстриктори (норадреналін, мезатон), при брадикардії – холінолітики (0,5-1 мг атропіну). Можливе проведення інтубації, штучної вентиляції легень, реанімаційних заходів. Діаліз неефективний.

### **Побічні реакції.**

Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну B6 щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нездужання, запаморочення, головного болю.

*З боку травного тракту:* шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи висипання, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке; підвищення пітливість.

*З боку шкіри:* свербіж, кропив'янка, вугрові висипання, генералізований ексфолювативний дерматит, ангіоневротичний набряк.

*З боку серцево-судинної системи:* тахікардія, аритмії, брадикардія, уповільнення провідності серця, попережна блокада серця, зупинка серцевої діяльності, периферична вазодилатація, колапс, тахікардія, підвищення/зниження артеріального тиску, біль у серці.

*З боку нервової системи:* збудження центральної нервової системи (ЦНС) (при застосуванні у високих дозах), запаморочення, головний біль, запаморочення, порушення сну, сплутаність свідомості, сонливість, втрата свідомості, кома; у пацієнтів із підвищеною чутливістю – ейфорія, тремор, тризм, руховий неспокій, парестезії, судоми.

*З боку органів зору:* ністагм, оборотна сліпота, диплопія, миготіння «мушок» перед очима, світлобоязнь, кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху:* слухові порушення, шум у вухах, гіперакузія.

*З боку дихальної системи:* задишка, риніт, пригнічення або зупинка дихання.

*Інші:* відчуття жару, холоду або опіміння кінцівок, набряки, слабкість, злоякісна гіпертермія, порушення чутливості, моторний блок.

*Загальні розлади:* реакції у місці введення.

У разі дуже швидкого парентерального введення можливий розвиток системних реакцій у вигляді судом.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С.

### **Несумісність.**

Піридоксин несумісний з препаратами, які містять леводопу, оскільки при одночасному застосуванні посилюється периферичне декарбоксілювання леводопу і, таким чином, знижується її антипаркінсонічна дія.

Тіамін несумісний із окислювальними і редуруючими сполуками: хлоридом ртуті, йодидом, карбонатом, ацетатом, таніновою кислотою, залізо-амоній-цитратом, а також із фенобарбіталом натрію, рибофлавіном, бензилпеніциліном, глюкозою і метабісульфітом, оскільки інактивується в їх присутності. Мідь прискорює розпад тіаміну; крім того, тіамін втрачає свою дію при збільшенні значень рН (більш ніж 3). Вітамін B12 несумісний із солями важких металів.

**Упаковка.** По 2 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері, по 1 блістеру в паці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

Приватне акціонерне товариство «Лексім-Харків».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

**Дата останнього перегляду.**