

Збирниот извештај за особините на лекот

1. Име на лекот, јачина и фармацевтска дозирана форма

Milgamma® N (Милгама® Н), 100mg/2ml + 100mg/2ml + 1mg/2ml, раствор за инјекции

2. Квалитативен и квантитативен состав на активната супстанција(и) и на ексципиенсите

2 ml раствор за инјекции содржи:

Тиамин хидрохлорид	100 mg
Пиридоксин хидрохлорид	100 mg
Цијанокобаламин	1 mg

Ексципиенси:

Содржи 40 mg бензил алкохол и 20 mg лидокаин хидрохлорид во 2 ml раствор за инјекции.

За комплетниот список на ексципиенси, видете дел 6.1.

3. Фармацевтска дозирана форма

Раствор за инјекции

4. Клинички податоци

4.1. Терапевтски индикации

Системски болести на невролошкиот систем предизвикани од докажан дефицит на витамините: B₁, B₆ и B₁₂, кои не можат да се коригираат преку исхраната.

4.2. Дозирање и начин на употреба кај возрасни

Доза

Со цел брзо да се постигне високо ниво во крвта при тешки и акутно болни случаи, во почетокот се дава една инјекција на ден (2 ml), а откако ќе се повлече акутната фаза и во случај на помалку тешки пореметувања - 1 инјекција 2-3 пати неделно.

Се препорачува следење на терапијата од страна на лекар во интервал од една недела. Преминот кон третирање со таблети треба да се спроведе во најран можен временски интервал.

Метод на давање

Инјекциите се даваат длабоко во мускулот (i.m.).

Предупредување за несакани интравенски инјекции

Милгама® Н мора се се инјектира само интрамускулно (i.m.), а не интравенски (i.v.) во крвотокот. Било која случајна интравенска инјекција мора да се следи од лекар или во хоспитални услови, во зависност од интензитетот на симптомите.

Во интервалот на инјектирање, за случаи по-лекување и случаи кои не се тешки, се препорачува три пати на ден по 1 Милгама® 100 обложена таблета.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност кон активната супстанца или било кои други состојки.

Лекот Милгама® Н не треба да се користи во случаи на тешки дефекти во спроведувањето и акутна декомпензација на срцева инсуфициенција.

Бременост и додење

Во случајот на дневно давање витамин Б₆ во дози до 25 mg, нема ограничување во однос на употребата на лекови за време на бременост и доење. Препаратот содржи 100 mg/во 2 ml ампула, и затоа не треба да се користи во тие случаи.

Деца и стари лица

Милгама® Н не треба да се користи за лекување на деца под 12 години заради содржината на бензил алкохол и високите дози на витамини кои се содржат во Милгама® Н.

Нема посебни мерки за предупредување кај стари лица.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Лекот Милгама® Н содржи лидокаин хидрохлорид и затоа мора да се инјектира само интрамускулно (i.m.), а не интравенски (i.v.) во крвотокот. Случајната интравенска инјекција треба да се надгледува од лекар или во болнички услови во зависност од интензитетот на симптомите.

Лекот Милгама® Н може да предизвика невропатии ако се користи во период подолг од 6 месеци.

Лекот Милгама® Н содржи натриум, но помалку од 1 mmol (23 mg) натриум на дозна единица(2 ml).

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Тиаминот се разградува комплетно од раствори кои содржат сулфит. Другите витамини може да се инактивираат во присуство на производи при разградба на витаминот Б₁. Терапевтските дози на витаминот Б₆ можат да го ослабат ефектот на L-дора. Натамошните интеракции се со INH, D-пенициламин и циклосерин.

Во парентералното давање на лидокаин може да има пораст на ефектите од страна на срцето ако адреналинот или норадреналинот се даваат во исто време. Исто така можни се интеракции со сулфонамиди.

Во случај на предозирање со локални анестетици, адреналинот и норадреналинот не треба да се даваат дополнително.

4.6. Употреба за време на бременост и доење

Во периодот на бременост и доење, препорачаниот дневен внес на витамин Б₁ е 1.4 – 1.6 mg, а за витамин Б₆ 2.4 – 2.6 mg. Во текот на бременоста, овие дози не смеат да се надминат ако пациентот има докажан дефицит на витамините: Б₁ и Б₆, бидејќи безбедноста на дозата повисока од препорачаниот дневен внес до сега не е испитувана. Витамините: Б₁ и Б₆ поминуваат во мајчиното млеко. Високите дози на витаминот Б₆ можат да го инхибираат производството на млеко. Одлуката за употреба на овој препарат во текот на бременоста и доењето треба да ја донесе само одговорниот лекар по внимателното разгледување на ризикот и користа од него.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се потребни посебни мерки на претпазливост

4.8. Несакани дејства

Како и сите лекови, и лекот Милгама® Н може да има несакани дејства.

Класификацијата на фреквенција на несакани дејства се заснова на следниот модел:

Многу чести: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ($\geq 1\% - < 10\%$)
Повремени: $\geq 1/1,00$ до $< 1/100$ ($\geq 0,1\% - < 1\%$)
Ретки: $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$ ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)
Многу ретки: $< 1/10.000$ ($< 0.01\%$), вклучувајќи и изолирани случаи
Непознати: честотата не може да се одреди врз основа на достапни податоци

Кај поединечни случаи може да дојде до: потење, тахикардија, акни, кожни реакции со јадеж и уртикарија.

Има соопштенија за поединечни случаи на хиперсензитивни реакции како што се: осип на кожата (егзантем), диспнеа, шок, андиоедем.

Можни се системски реакции при брзо зголемување на концентрацијата (случајна интравенска инјекција, инјекција во многу васкуларизирано ткиво) или во случај на предозирање. Ова може да доведе до: почеток на вртоглавица, повраќање, брадикардија, пореметувања на срцев ритам, конфузија и конвулзии.

Други несакани дејства:

Во ретки случаи, реакциите на хиперсензитивност можат да бидат предизвикани од присуството на бензил алкохол.

Непозната фреквенција: печење на местото на инјекцијата.

4.9 Предозирање

Во случај на симптоми неопходно е лекување од лекар.

5. Фармаколошки податоци

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотераписка група: Витамини, витамин B₁, во комбинација со витамин B₆, и/или витамин B₁₂
АТЦ код: A11DB

Невротропните витамини од Б комплексот имаат поволен ефект на инфламаторните и дегенеративните болести на нервите и локомоторниот апарат.

Тие се користат не само за да ги излекуваат дефицитите, туку во високи дози имаат фармаколошки својства, што ги објаснува аналгезичните, антиалергиските и ефектите врз циркулацијата што можат да се постигнат со Милгама® Н.

Витаминот B₁ исто така се нарекува антиневритичен витамин. Во неговата фосфорилирана форма (ТРР) како кокарбоксилаза, тој го регулира разградувањето на јаглехидратите и се користи против ацидотични метаболни пореметувања.

Витаминот B₆ ги регулира разградувањата на: протеините, маснотиите и јаглехидратите. Неговиот невротропен ефект се користи, на пример, во терапија со хидразид на изоникотинска киселина за избегнување на невритиси. Екстрапирамидните симптоми на мозочното стебло се ублажуваат со неговиот ефект.

Витаминот B₁₂ е неопходен за: клеточниот метаболизам, нормалното создавање на крвта и функционирањето на нервниот систем. Тој ја катализира биолошката синтеза на нуклеинските киселини, и оттаму и структурата на новите клеточни јадра. Во високи дози витаминот B₁₂ исто така има аналгезични, антиалергиски и својства на промовирање на циркулацијата.

5.2 Фармакокинетски својства

Тиаминот се апсорбира од интестиналниот лумен со процес на активен транспорт. Апсорпцијата е ограничена на 8-15 mg на ден. Околу 1 mg тиамин секојдневно се разградува во организмот. Било кој вишок на тиамин се излачува во урината.

Триптофанскиот стрес тест е погоден за одредување на статусот со витаминот B₆ по оралното давање на 0.1 g од L-триптофан за килограм телесна тежина. Ксантиуренската киселина се излачува за помалку од 30 mg при секој 24-часовен период. Повисоките нивоа на екскреција на ксантиуренска киселина укажуваат на дефицит на витаминот B₆.

Пиридоксинот, пиридоксалот и пиридоксаминот се апсорбираат многу брзо и се фосфорилираат и оксидизираат до пиридоксал-5 фосфат (PALP) и пиридоксал. Главниот производ на екскреција е 4-пиридоксична киселина.

Витаминот B_{12} ослободен од храната во текот на дигестивниот процес во желудникот се врзува со интринзичниот фактор (IF). Овој гликопротеин се формира во париеталните клетски на желудникот. Комплексот витамин B_{12} -IF е резистентен на протеолитични ензими и поминува во дисталниот илеум, каде се врзува за специфични рецептори, со што се гарантира ресорпција на витаминот. Витаминот B_{12} преминува преку мукозата во капиларната циркулација каде се врзува за транспортниот протеин транскобаламин. Овој комплекс брзо се апсорбира во: црниот дроб, коскената срж и други пролиферирачки клетки. Апсорпцијата се пореметува кај пациенти кај кои недостасува интринзичен фактор, кај пациенти кои страдаат од малапсорпција или болести или промени на тенките црева, по гастректомија или во случаи на формирање на автоимуни антитела. Како правило само 1.5 - 3.5 μ g од витаминот B_{12} се апсорбира од храната. Витаминот B_{12} се излачува во жолчното кесе и подлежи на ентерохепатална циркулација, витаминот B_{12} преминува во плацентата.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Кај животните, многу високите дози на витамин B_1 индуцираат брадикардија. Освен тоа, настануваат симптоми на блокада на вегетативните ганглии и крајот на моторните плочи.

Оралното давање од 150 – 200 mg витамин B_6 (пиридоксин хидрохлорид)/kg/телесна тежина во период од 100 – 107 дена предизвикувале: атаксии, мускулна слабост, пореметување на рамнотежата и дегенеративни промени на аксоните и миелинските обвивки кај кучињата.

Освен тоа, кај животни по давање на високи дози на витамин B_6 настанале конвулзии и пореметувања на координацијата B_6 .

Во услови на клиничка апликација не се очекуваат мутагени ефекти на витамините: B_1 и B_6 .

Не се спроведени долгорочни студии на животни во однос на потенцијалот за создавање на витамините: B_1 и B_6 .

Витаминот B_1 активно се транспортира до фетусот и неговата концентрацијата во фетусот и новороденото се повисоки од концентрациите кај мајката.

Високите дози на витамин B_1 во експериментите со животни не се доволно истражени.

Витаминот B_6 ја преминува плацентата и концентрациите кај фетусот се повисоки од оние кај мајката.

Витаминот B_6 не е доволно испитан во студии кај животни.

Во студијата за ембриотоксичност кај сторци нема индикации за тератоген потенцијал.

Кај машки стаорци давањето на високи дози на витамин B_6 доведува до сперматогено оштетување.

Од расположивата литература нема достапни наоди кои се однесуваат на: мутагени, канцерогени, или својства на токсичност врз репродукцијата на витаминот B_{12} .

6. Фармацевтски податоци

6.1 Листа на ексципиенси

бензил алкохол, лидокаин-хидрохлорид, вода за инјекции, натриум-хидроксид, калиум-хексацијаноферат (III), натриум-полифосфат

6.2 Инкомпатибилност

Тиаминот е некомпатибилен со: оксидирачки и редуктивни супстанции, жива хлорид, јодит, карбонат, ацетат, железо-сулфат, танична киселина, ферамонијум-цитрат како и фенобарбитон натриум, рибофлавин, бензил-пеницилин, глукоза и метабисулфат, бензил пеницилин, глукоза и метабисулфит. Бакарот го забрзува разградувањето на тиамин и притоа, тиаминот ја губи неговта ефикасност ако вредностите на рН се зголемени ($> \text{pH } 3$).

Витаминот B_{12} е некомпатибилен со оксидирачки и редуктивни супстанции, и со соли на тешки метали. Во раствори кои содржат: тиамин, витамин B_{12} , како други фактори на комплексот на витамин B_{12} , брзо се уништуваат со разградните продукти на тиамин (ниски концентрации на јони од железо можат да заштитат од уништување). Исто така, рибофлавинот, особено во комбинација со дејство на светлината, има деструктивен ефект, никотинамидот ја забрзува фотолизата, додека антиоксидансите имаат инхибирачки ефект.

6.3 Рок на траење

Рокот на траење е 2 години.

Препаратот не треба да се употребува по изминувањето на наведената дата за рок на траење.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 15°C .

6.5 Природа и содржина на пакувањето

5 ампули од кои секоја има 2 ml раствор, ОРС (one-point-cut) ампули, кафеава боја, стакло хидролитичка класа I.

**6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на
неупотребените производи, односно отпадните материјали**

Нема специјални предупредувања.

7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет

Ворваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Претставништво-Скопје
Васил Ѓоргов 11, 1000 Скопје, Македонија

8. Број (еви) на одобрението (јата) за ставање на лекот во промет

15-4391/08

**9. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет и датум на
последното обновено одобрение**

29.09.2009.

10. Датум на последната ревизија на текстот

Јуни, 2013.