

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20050003

Разрешение № B6/HA/MB-56854

Датум на издаване 06.12.2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Милгамма НА Инжект 100 mg / 50 mg / ml инжекционен разтвор
Milgamma NA Injekt 100 mg / 50 mg / ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ампула (1 ml) Милгамма НА Инжект съдържа инжекционен разтвор със следния състав:

Активни вещества:

100 mg тиаминов хидрохлорид (*Thiamine hydrochloride*) (витамин B₁)
50 mg пиридоксинов хидрохлорид (*Pyridoxine hydrochloride*) (витамин B₆)

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор за интрамускулно (i.m.) и интравенозно (i.v.) приложение

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

В-витаминен дефицит (системни неврологични заболявания, причинени от доказан дефицит на витамини B₁ и B₆).

4.2 Дозировка, начин и продължителност на приложение

В случай, че няма друго предписание се прилагат следните препоръки за дозиране:
Лечението започва с инжектиране на 1 ml инжекционен разтвор (=1 ампула) веднъж дневно. Като след това лечението продължава с 1 – 2 ml инжекционен разтвор (1 – 2 ампули) седмично.
Инжекциите се поставят интрамускулно или интравенозно.
Продължителността на лечебния курс се определя от тежестта на заболяването.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества (тиаминов хидрохлорид и пиридоксинов хидрохлорид) или към някоя от другите съставки на Милгамма НА Инжект.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност с шокови състояния са наблюдавани изключително рядко след прилагане на инжекционен разтвор, съдържащи витамин B₁, но са възможни (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции”).

При задух, тахикардия, поява на уртикария или циркулаторен колапс, незабавно трябва да влезе в контакт с лекар.



При продължително прилагане на витамин В₆ в дневни дози надвишаващи 50 mg, или при кратковременно прилагане на дози от порядъка на грамове са наблюдавани мравучкане и изтръпване на ръцете и краката (симптоми на сетивна периферна невропатия или парестезии).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Витамин В₁ (тиаминов хидрохлорид) намалява ефекта си при едновременна употреба на цитостатика 5-флуорурацил.

При продължително лечение с диуретика фуросемид може да настъпи дефицит на витамин В₁, тъй като този витамин се излъчва предимно чрез урината.

Едновременният прием на така наречените пиридоксинови антагонисти (като хидралазин, изониазид, циклозерин, D-пенициламин) може да повиши потребността от витамин В₆.

Витамин В₆ (пиридоксинов хидрохлорид) в дневни дози от 5 mg или в по-големи дози може да намали действието на L-допа.

4.6. Бременност и кърмене

При бременност и кърмене дневната витаминна потребност трябва да бъде осигурена чрез добре балансирано хранене.

Поради количеството на активните си вещества, този лекарствен продукт е предназначен единствено за лечение на витаминен дефицит и трябва да бъде използван само след внимателна преценка от лекаря на ползите и риска. Няма налични системни проучвания относно приложението на Милгамма NA Инжект по време на бременност.

Витамините В₁ и В₆ преминават в майчиното мляко.

Максималната дневна доза пиридоксинов хидрохлорид по време на бременност и кърмене не трябва да надвишава 25 mg. Тъй като инжекционният разтвор Милгамма NA Инжект съдържа 50 mg пиридоксинов хидрохлорид и той е противопоказан по време на бременност и кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма индикации, че Милгамма NA Инжект нарушава способността за шофиране и работа с машини или при работа с нестабилна опора за краката.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценяването на нежеланите лекарствени реакции обикновено се базира на следните норми за честотата на тяхното проявление:

Много чести: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ($\geq 1\% - < 10\%$)
Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ ($\geq 0,1\% - < 1\%$)
Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)
Много редки: $< 1/10\,000$ ($< 0,01\%$), включително изолирани случаи



Нарушения на имунната система :

Много редки: реакции на свръхчувствителност (шок с циркулаторен колапс, задух, изпотяване, тахикардия, кожни реакции с пруритус и уртикария) (вж. „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Нарушения на нервната система:

С неизвестна честота: периферна сетивна невропатия (заболявания на нервите съпроводени с оплаквания от мравучкане и изтръпване) могат да възникнат при надвишаване на дневната доза от 50 mg витамин B₆ (вж. „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Витамин B₁

При правилна употреба, не са известни признаци на предозиране при хора.

Повторно парентерално приложение може да доведе до анафилактични реакции с циркулаторен колапс. По принцип трябва да се приложат интензивни спешни медицински мерки, съобразно появилите се симптоми.

Много високи дози (>10 g), приложени интравенозно, имат ганглиоблокиращ ефект и подтискат провеждането на нервните импулси, подобно ефекта на кураре.

Витамин B₆

а) Симптоми на предозиране

Високи дози витамин B₆ могат да подтиснат лактацията. Продължителният прием на витамин B₆ (няколко месеца или години) в дози над 50 mg дневно, както и краткосрочната употреба (2 месеца) на дози над 1 g дневно могат да доведат до невротоксични ефекти.

Предозирането обикновено се проявява чрез сетивна полиневропатия, с възможна атаксия. Екстремно високите дози могат да доведат до конвулсии.

При новородени и кърмачета може да настъпи силно седиране, хипотония и дихателни нарушения (диспнея, апнея).

б) Терапевтични мерки при предозиране:

При свръхдоза с повече от 150 mg/kg тегло, може да бъде необходимо прилагането на интензивни спешни медицински мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Витамини

АТС код: A11DB01

5.2 Фармакокинетични свойства

Витамин B₁

Тиаминът се елиминира, с време на полуелиминиране 1,0 час за бета-фазата. Основните продукти на елиминиране са тиаминкарбонови киселини, пирамин, тиамин и редица неидентифицирани до момента метаболити. Колкото по-голям е приемът на тиамин, толкова повече непроменен тиамин



се елиминира за период от 4 до 6 часа. Реналният клирънс при физиологични концентрации е много нисък и е под креатининовия клирънс.

Витамин В₁ е есенциална активна субстанция. В организма тиаминът се превръща в биологично активния тиамин пиродифосфат (ТПФ). ТПФ е свързан с важни функции на въглехидратния метаболизъм. Тиаминовият пиродифосфат действа като коензим при превръщането на пирувата в ацетил-коензим А и при транскетолазата в пентозодифосфатния цикъл. Освен това, той действа и при превръщането на алфа-кетоглутарата до сукцинил-коензим А в цикъла на лимонената киселина. Поради преки връзки в обмяната на веществата, съществуват взаимодействия с останалите витамини от В-комплекса. От животински експериментални модели са налице данни за аналгетично действие.

Разпространение и задоволяване на организмовата потребност

Витамин В₁ в неговата биологично активна форма като тиамин пиродифосфат е широко разпространен в растителния и животински свят. Растенията и някои микроорганизми са тиаминавтотрофни. Човекът спада към тиаминхетеротрофните организми.

Особено богати на тиамин хранителни продукти са например бирената мая (15,6 mg/100 g), свинското месо (0,9 mg/100 g), пшеничните трици (0,7 mg/100 g), овесените ядки и шам-фъстъците (0,6 mg/100 g) и пълнозърнените брашна (около 0,5 mg/100 g).

Поради високата скорост на метаболизиране и ограничено натрупване, тиаминът трябва да се консумира ежедневно в достатъчни количества за покриване нуждите на организма. Общата наличност в тялото е около 30 mg, като приблизително 40% от него се намират в мускулатурата.

За избягване на дефицит се препоръчва дневен прием на витамин В₁ между 1,3 и 1,5 mg дневно за мъже и между 1,1 и 1,3 mg дневно за жени. По време на бременност е необходим допълнителен прием на 0,3 mg дневно, а по време на кърмене - 0,5 mg дневно.

Минималната потребност от витамин В₁ при хора е 0,3 mg/1000 kcal.

Симптоми при дефицит на витамин В₁

Като допълнение към другите симптоми на дефицит, дефицитът на витамин В₁ може да възникне при:

- непълноценно и недоимъчно хранене (напр. бери-бери), продължително парентерално хранене, хемодиализа, малабсорбция,
- хроничен алкохолизъм (алкохолна токсична кардиомиопатия, енцефалопатия на Вернике, синдром на Корсаков) и
- повишени нужди на организма.

Симптомите на пълно проявление дефицит на витамин В₁ (бери-бери) са периферни невропатии с дизестезия, мускулна слабост, централна дисфункция на координацията, атаксия, парези, психични гастроинтестинални и кардиоваскуларни нарушения. Прави се разграничаване между суха и влажна форма на дефицит на витамин В₁. Влажната форма включва също и ясно изразен оточен синдром. При хроничния алкохолизъм дефицитът на витамин В₁ може да допринесе за развитието на кардиомиопатия с дилатация на дясната камера, полиневропатии, енцефалопатия на Вернике и синдром на Корсаков.

Показатели за дефицит на витамин В₁ са:

- понижена концентрация на тиамин в обща кръв, в плазма и в кръвните клетки
- намалено отделяне на тиамин с урината и намаляване активността на транскетолазите.

Витамин В₆

Пиридоксинът, пиридоксалът и пиридоксаминът се резорбират бързо главно в горните отделни стомашно-чревния тракт и достигат максимум на екскреция след 2 до 5 часа. Основният път за елиминиране е 4-пиридоксиновата киселина. Предпоставка за функцията му като коензим е фосфорилирането на CH₂OH-групата на 5-то място (PALP). PALP в кръвта е свързан до около



80% с протеини. Наличността на витамин В₆ в организма възлиза на 40 – 150 mg, дневната ренална екскреция е 1,7 – 3,6 mg и дневната скорост на метаболизиране е 2,2% - 2,4%.

Фосфорилираната форма на витамин В₆ (пиридоксал-5'-фосфат, PALP) е коензим на голям брой ензими, които участват в общата неокислителна обмяна на аминокиселините. Те участват чрез процесите на декарбоксилиране в образуването на биологично активни амини (напр. адреналин, хистамин, серотонин, допамин, тирамин), чрез трансаминиране - в анаболните и катаболни метаболитни процеси (напр. глутамат-оксалацетат трансаминаза, глутамат-пируват трансаминаза, гама-аминомаслена киселина, алфа-кетоглутарат трансаминаза), както и в различни процеси на разпад и синтез на аминокиселини.

Витамин В₆ се намесва на четири различни места в обмяната на триптофан. Като част от синтеза на червения кръвен пигмент, витамин В₆ катализира образуването на алфа-амино-бета-кетoadипиновата киселина. Допълнително съществуват директни биохимични връзки с другите витамини от В-групата

Разпространение и задоволяване на организмовата потребност

Пиридоксин, пиридоксал и пиридоксамин са широко разпространени в растителния и животински свят. По-големи количества витамин В₆ се съдържат в дрождите, зърнените храни (особено в житните зародиши), соята, черния дроб, бъбреците, мускулната маса, млякото, млечните продукти, зелените зеленчуци, картофите, морковите и бананите.

Пиридоксин се натрупва предимно в мускулите като пиридоксал-5'-фосфат. Потребността от витамин В₆ зависи от протеиновата обмяна и се увеличава с вноса на белтъци. Препоръчва се прием на 0,02 mg витамин В₆ за грам хранителни протеини. За избягване на дефицит е необходим дневен прием на витамин В₆ от 1,8 mg/дневно при мъже и 1,6 mg/дневно при жени. По време на бременност се препоръчва допълнителен прием на 1 mg/дневно, а по време на кърмене - 0,6 mg/дневно (DGE (German Nutrition Society) 1991). Повишена потребност на организма може да се прояви при продължителна употреба на лекарства, заболявания или нарушения в обмяната на веществата.

Симптоми при дефицит на витамин В₆

Изолиран дефицит на витамин В₆ при човека се наблюдава рядко. В различни рискови групи, например подрастващи, бременни, хора в напреднала възраст, по-трудно се осигуряват цялостните нужди от витамин В₆. Дефицитът на витамин В₆ често се асоциира с недостатъчен прием на другите витамини от В-комплекса. Клиничните симптоми са много разнообразни. Следните заболявания могат да бъдат свързани с дефицит на витамин В₆:

- себореини и дерматито-подобни промени, блефароконюнктивити
- хипохромна анемия
- периферни неврити
- хипероксалурия с формиране на камъни в различни отдели на пикочните пътища
- церебрални конвулсии

Показатели за дефицит на витамин В₆ са:

- повишено отделяне на ксантуренова киселина след обременяване с триптофан
- понижено отделяне на 4-пиридоксинова киселина
- понижени серумни стойности на пиридоксал-5'-фосфат
- понижена еритроцитна глутамат-оксалацетат трансаминазна активност

5.3 Предклинични данни за безопасност

Витамин В₁

а) остра, субхронична и хронична токсичност

Виж т.4.9 Предозиране и т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции

б) мутагенен и карциногенен потенциал



При клинично приложение не се очакват мутагенни въздействия от страна на витамин В₁. Продължителни изследвания с опитни животни по отношение на карциногенния потенциал не са налични.

в) репродуктивна токсичност

Витамин В₁ се транспортира активно в плода. Концентрациите в плода и в новороденото надвишават концентрациите на витамин В₁ при майката.

Не са налични системни изследвания с витамин В₁ в дозировки надвишаващи цитраната дневна потребност по време на бременност и кърмене.

Витамин В₆

а) остра токсичност

Виж т.4.9 Предозиране

б) хронична токсичност / субхронична токсичност

Пероралното приложение на 150 – 200 mg витамин В₆ (пиридоксинов хидрохлорид)/ kg телесно тегло/дневно с продължителност 100 – 107 дни при кучета причинява атаксия, мускулна слабост, нарушения в равновесието, както и дегенеративни изменения на аксоните и миелиновите обвивки. Освен това, при опитите с животни след прилагане на високи дози витамин В₆ се появяват конвулсии и нарушения в координацията.

в) мутагенен и карциногенен потенциал

При клинично приложение не се очакват мутагенни въздействия от страна на витамин В₆. Продължителни изследвания с опитни животни по отношение на карциногенния потенциал не са налични.

г) репродуктивна токсичност

Витамин В₆ преминава през плацентата и концентрациите в плода са по-високи от майчините. Витамин В₆ е недостатъчно проучен с животински експериментални модели. При изследване за ембриотоксичност при плъхове не са наблюдавани индикации за тератогенен потенциал.

Употребата на много високи дози витамин В₆ при мъжки плъхове води до увреждане на сперматогенезата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощни вещества

Винена киселина, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Витамин В₁

Тиаминът може да бъде разграден напълно от инжекционни разтвори, съдържащи сулфити.

Светлината, топлината и окислителите могат да инактивират разтворите на тиаминов хлорид/ тиаминов хлорид хидрохлорид.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 2 години.

Лекарственият продукт не трябва да се използва след изтичането срока на годност.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8°C!



Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина!

6.5 Дани за опаковката

5 ампули x1 ml
10 ампули x 1 ml
20 ампули x 1 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Woerwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Boeblingen
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050003

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

Дата на първо разрешаване: 05 Януари 2005 г.
Дата на последно подновяване: 20 Януари 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2021

