

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МІЛЬГАМА®
(MILGAMMA®)

Склад:

діючі речовини: 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг,
піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 500 мкг;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин червоного кольору.

Фармакотерапевтична група.

Препарати вітаміну В₁ у комбінації з вітамінами В₆ та/або вітаміном В₁₂. Код АТХ А11D B.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Нейротропні вітаміни групи В чинять сприятливу дію на запальні та дегенеративні захворювання нервів і рухового апарату. Їх застосовують для усунення дефіцитних станів, а у великих дозах вони мають анальгетичні властивості, сприяють покращанню кровообігу та нормалізують роботу нервової системи і процес кровотворення.

Вітамін В₁ є дуже важливою активною речовиною. В організмі вітамін В₁ фосфорилується з утворенням біологічно активних тіаміндіфосфату (кокарбоксилаза) 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 у синапсах. При недостатності вітаміну В₁ у тканинах відбувається накопичення метаболітів, у першу чергу молочної і піровиноградної кислоти, що призводить до різних патологічних станів і розладів діяльності нервової системи.

Вітамін В₆ у своїй фосфорильованій формі (піридоксаль-5'-фосфат, P₅ALP) є коензимом ряду ферментів, які взаємодіють у загальному неокисному метаболізмі амінокислот. Через декарбоксилювання 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-аміномасляна кислота, α-кетоглутараттрансаміназа), а також до різних процесів розщеплення і синтезу амінокислот. Вітамін В₆ діє на 4 різних ділянках метаболізму триптофану. У межах синтезу гемоглобіну вітамін В₆ каталізує утворення α-аміно-β-кетoadинінової кислоти.

Вітамін В₁₂ 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 0,35 години. Накопичення тіаміну в організмі не відбувається завдяки обмеженому розчиненню в жирах.

Вітамін В₆ фосфорилується та окиснюється 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 В₁₂ після парентерального введення утворює транспортні білкові комплекси, які швидко абсорбуються печінкою, кістковим мозком та іншими проліферативними органами. Вітамін В₁₂ надходить у жовч і бере участь у кишково-печінковій циркуляції. Вітамін В₁₂ проходить через плаценту.

Клінічні характеристики.

Показання.

Неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (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 В₁ – протипоказано при алергічних реакціях.

Вітамін В₆ – протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку).

Вітамін В₁₂ – 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.

Період вагітності та годування груддю.

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 каналцеву реабсорбцію, під час

довготривалої терапії можуть спричинити підвищення екскреції тіаміну і, таким чином, зменшити рівень тіаміну.

Протипоказане одночасне застосування з леводопою, оскільки вітамін В₆ може зменшувати протипаркінсонічну дію леводопи. Одночасний прийом з антагоністами піридоксину (наприклад, ізоніазид, гідралазин, пеніциламін або циклосерин), пероральними контрацептивами може підвищувати потребу у вітаміні В₆.

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

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

Норепінефрин, мексилетин – посилюється токсичність лідокаїну (знижується кліренс лідокаїну).

Ізадрин і глюкагон – підвищується кліренс лідокаїну.

Циметидин, мідазолам – підвищується концентрація лідокаїну в плазмі.

Циметидин витісняє зі зв'язку з білками і 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. з фенobarбітал) – можливе прискорення метаболізму лідокаїну в печінці, зниження концентрації в крові.

Антиаритмічні засоби (аміодарон, верапаміл, хінідин, аймалін, дизопірамід), протисудомні засоби (похідні гідантоїну) – підсилюється 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 моноаміноксидази, аміназин, бупівікаїн, амітриптилін, нортриптилін, іміпрамін – при комбінованому застосуванні з лідокаїном підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії та пролонгується місцевоанестезуюча дія останнього.

Наркотичні анальгетики (морфін тощо) – при комбінованому застосуванні з лідокаїном посилюється анальгезуючий ефект наркотичних анальгетиків, однак підсилюється і пригнічення дихання.

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

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 фоні інтоксикації лідокаїн може посилювати тяжкість АВ-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 і епідуральної анестезії підвищується ризик вираженої гіпотензії і брадикардії.

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

Ацетазоламід, тіазидні і петльові діуретики – при комбінованому застосуванні з лідокаїном, через виникнення гіпокаліємії, зменшують ефект останнього.

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

Протисудомні засоби, барбітурати (фенітоїн) – при комбінованому застосуванні з лідокаїном можливе прискорення метаболізму лідокаїну у 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. Внутрішньом'язові ін'єкції вітаміну В₁₂ можуть спричиняти анафілактоїдні реакції у пацієнтів з підвищеною чутливістю.

Парентеральне введення вітаміну В₁₂ може тимчасово впливати на діагностику фунікулярного мієлозу або перніціозної анемії.

Довготривале застосування вітаміну В₆: понад 6 – 12 місяців у дозах більше 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 безсольовій дієті. Кожна ампула може містити залишки калію. Оскільки препарат Мільгама® містить вітамін В₆, слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки в анамнезі, з вираженими порушеннями функції нирок і печінки.

Пацієнтам з новоутвореннями, крім випадків, що супроводжуються мегалобластною анемією та дефіцитом вітаміну В₁₂, не слід застосовувати препарат.

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

Оскільки Мільгама® 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 і з обережністю застосовувати препарат особам зі скаргами на аритмію у минулому.

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

Під час застосування лідокаїну обов'язковим є ЕКГ-контроль. У випадку порушень діяльності синусового вузла, подовження інтервалу Р-Q, 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 встановленні діагнозу гострого інфаркту міокарда.

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 іншими механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Під час вагітності та годування груддю рекомендовано щоденне споживання вітаміну В₁ становить 1,4 – 1,6 мг, для вітаміну В₆ 2,4 – 2,6 мг. Під час вагітності ці дозування можуть бути перевищені, якщо у пацієнта є дефіцит В₁ та В₆.

Вітамін В₁ та В₆ проникають у грудне молоко. Високі дози вітаміну В₆ можуть зменшувати кількість молока.

Препарат містить 100 мг вітаміну В₆ в ампулі, тому його не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю.

Діти.

Препарат не застосовують дітям.

Спосіб застосування та дози.

Для внутрішньом'язового введення.

У тяжких (гострих) випадках лікування розпочинають з 2 мл розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу до зняття гострих симптомів. Для продовження лікування призначають 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 препарат Мільгама[®], таблетки, вкриті оболонкою.

Передозування.

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

Вітамін B₆ має дуже низьку токсичність.

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 атріовентрикулярна 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 легенів, реанімаційних заходів. Діаліз не ефективний.

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 (шкірні висипи, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість.

З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, вугрові висипання; вкрай рідко – генералізований ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, аритмії, брадикардія, уповільнення провідності серця, поперечна блокада серця, зупинка серцевої

діяльності, периферична вазодилатація, колапс; дуже рідко – тахікардія, підвищення/зниження артеріального тиску, біль у серці.

З боку нервової системи: збудження центральної нервової системи (при застосуванні у високих дозах), занепокоєння, 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, мигтіння «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 оніміння кінцівок, набряки, слабкість, злаякісна гіпертермія, порушення чутливості, моторний блок.

Загальні розлади: реакції у місці введення.

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

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 2 – 8 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла та недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Тіамін несумісний з окислювальними і редукуючими сполуками: хлоридом ртуті, йодидом, карбонатом, ацетатом, таніновою кислотою, залізо-амоній-цитратом, а також з 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 (більше ніж 3).

Вітамін В₁₂ несумісний із солями важких металів.

Упаковка.

По 2 мл в ампулах з коричневого скла. По 5 або 10, або 25 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Солюфарм Фармацойтіше Ерцойгніссе ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Індустріштрассе, 3, 34212 Мелсунген, Німеччина.