**ZĀĻU APRAKSTS**

1. **ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Milgamma** **N Injekt 100mg/ 100mg/ 1mg/ 2ml šķīdums injekcijām**

1. **KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

1 ampula 2 ml šķīduma satur:

tiamīna hidrohlorīdu *(Thiamini hydrochloridum)* 100 mg

piridoksīna hidrohlorīdu *(Pyridoxini hydrochloridum)* 100 mg

cianokobalamīnu *(Cyanocobalaminum)* 1 mg

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: benzilspirts (40mg/ 2ml) un nātrijs (5,3mg/ 2ml).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

1. **ZĀĻU FORMA**

Šķīdums injekcijām.

1. **KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

B grupas vitamīnu: B1, B6 un B12 hipo- un avitaminoze.

Dažādas cilmes nervu slimības:

- neiropātijas un polineiropātijas (diabētiskas, alkohola izraisītas u. c.),

- neiralģijas,

- nervu iekaisumi (neirīti, noteiktas formas redzes nerva iekaisums - retrobulbārais neirīts),

- sejas nerva (*facialis parese*) parēze.

Mialģijas, mugurkaula saknīšu kairinājuma sindroms (radikulārais sindroms), pleca - rokas sindroms.

Atveseļošanās periodā.

Palīglīdzeklis jostas rozes (*herpes zoster*) gadījumā.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Izteiktu un akūtu sāpju gadījumos, lai strauji sasniegtu augstu koncentrāciju asinīs, vispirms 1 injekcija dienā (2 ml). Akūtai stadijai norimstot un vieglas slimības gadījumā 1 injekcija 2 - 3 reizes nedēļā.

Injekcijas šķīdumu injicē dziļi muskulī.

Netīšas intravenozas injekcijas gadījumā, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes, pacientam jābūt ārsta uzraudzībā vai pašam jāseko līdzi savam stāvoklim.

Injekciju starplaikos, papildus ārstēšanās kursā un vieglos gadījumos - 1 Milgamma 100 mg/ 100 mg apvalkotā tablete 3 reizes dienā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Milgamma N Injektnedrīkst lietot, ja ir aizdomas par paaugstinātu jutību pret tiamīna hlorīda hidrohlorīdu (B1 vitamīnu), piridoksīna hidrohlorīdu (B6 vitamīnu), ciankobalamīnu ( B12 vitamīnu) vai paaugstināta jutība pret kādu citu no Milgamma NInjektsastāvdaļām.

Zāles nelietot izteiktu sirds vadīšanas traucējumu un akūtas dekompensētas sirds mazspējas gadījumā.

Milgamma N Injekttā sastāvā esošā benzilspirta dēļ nedrīkst izmantot jaundzimušiem, īpaši nenobriedušiem pāragri dzimušiem bērniem.

B6 vitamīna dienas devas līdz 25 mg droši var lietot grūtniecības un barošanas ar krūti laikā. Zāļu ampula pa 2 ml satur 100 mg, tādēļ šajos gadījumos to nedrīkst lietot.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Milgamma N Injekttā sastāvā esošā benzilspirta dēļ nedrīkst izmantot jaundzimušiem, īpaši nenobriedušiem pāragri dzimušiem bērniem.

Jāņem vērā, ka benzilspirta koncentrācijas, kas pārsniedz 90 mg, var izraisīt toksiskas un anafilaktiskas reakcijas (smagas alerģiskas reakcijas) bērniem līdz 3 gadu vecumam.

Benzilspirts ir saistīts ar smagu blakusparādību, tajā skaitā elpošanas traucējumu (ko sauc par smakšanas sindromu – gasping syndrome) risku maziem bērniem.

Injekciju veic intramuskulāri (i.m.; muskulī), bet ne intravenozi (i.v.; vēnā). Netīšas intravenozas injekcijas gadījumā, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes, pacientam jābūt ārsta uzraudzībā vai pašam jāseko līdzi savam stāvoklim.

Lieli tilpumi jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja nepieciešams, īpaši personām ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, jo pastāv uzkrāšanās un toksicitātes (metaboliskas acidozes) risks.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ampulā - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Sulfītu saturošos šķīdumos tiamīns tiek pilnīgi noārdīts. Citi vitamīni var inaktivēties B1 vitamīna noārdīšanās produktu klātbūtnē. B6 vitamīns terapeitiskās devās var pavājināt levodopas iedarbību. Pastāv arī mijiedarbība ar izoniazīda preparātiem, D - penicilamīnu un cikloserīnu, perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem.

Lidokaīna parenterālas ievadīšanas gadījumā, papildus lietojot epinefrīnu vai norepinefrīnu, var pastiprināties kardiālas blakusparādības. Pastāv arī mijiedarbība ar sulfanilamīdiem. Vitamīns B6 samazina fenobarbitāla un fenitoīna koncentrāciju serumā.

Pārdozējot vietējās anestēzijas līdzekļus, nedrīkst papildus lietot epinefrīnu un norepinefrīnu.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecības un barošanas ar krūti laikā var lietot līdz 25 mg B6 vitamīna dienā. Šīs zāles satur 100 mg B6 vitamīna ampulā pa 2 ml, tādēļ grūtniecības un barošanas ar krūti laikā to lietot nedrīkst.

Liels daudzums benzilspirta var uzkrāties organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Milgamma N Injekt neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Tāpat kā citas zāles,Milgamma N Injektvar izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir sadalīts šādi:

ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz <1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (<1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

*Imūnās sistēmas traucējumi*

Reti: paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, ādas izsitumi (eksantēma), elpas trūkums, šoks, angioedēma). Retos gadījumos paaugstinātas jutības reakcijas var rasties benzilspirta dēļ.

*Nervu sistēmas traucējumi*

Biežums nav zināms: vertigo, miegainība.

*Sirds funkcijas traucējumi*

Ļoti reti: tahikardija.

Biežums nav zināms: bradikardija, aritmija.

*Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Biežums nav zināms: vemšana.

*Ādas un zemādas audu bojājumi*

Ļoti reti: stipra svīšana, pinnes, ādas reakcijas ar niezi un nātreni.

*Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi*

Biežums nav zināms: krampji.

*Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Biežums nav zināms: ātras ievadīšanas (i/v injekcija aiz pārskatīšanās, injekcija stipri apasiņotos audos) vai pārdozēšanas rezultātā iespējamas sistēmiskas reakcijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā iespējamas sistēmiskas reakcijas. Ārstam jāveic simptomātiska ārstēšana.

1. **FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: B1 vitamīna kombinācijas ar B6 un/vai B12 vitamīnu.

ATĶ grupa: A11DB

Neirotropie B grupas vitamīni labvēlīgi iedarbojas uz iekaisīgām un deģeneratīvām nervu un kustību aparāta slimībām.

Tos nelieto, lai novērstu deficītu, bet lielās devās tiem piemīt tālejošas farmakoloģiskas īpašības, pateicoties kurām izskaidro ar Milgamma N Injektpanākto izteikto pretsāpju, antialerģisko un apasiņošanu veicinošo iedarbību.

B1 vitamīnu sauc arī par pretneirītu vitamīnu. Tā fosforilētā forma (TPP) kokarboksilāzes veidā regulē ogļhidrātu noārdīšanu un tiek lietots pret acidotiskiem vielmaiņas traucējumiem.

B6 vitamīns regulē olbaltumvielu, tauku un ogļhidrātu noārdīšanu. Tā neirotropā iedarbība tiek izmantota, piemēram, izonikotīnskābes hidrazīda terapijā, lai izvairītos no neirīta. B6 vitamīnam iedarbojoties uz galvas smadzeņu stumbru, tiek novērsti ekstrapiramidālie simptomi.

B12 vitamīns nepieciešams šūnu vielmaiņai, normālai asinsradei un nervu sistēmas darbībai. Tas katalīzē bioloģisko nukleīnskābju sintēzi un līdz ar to jaunu šūnu kodolu izveidi. Lietojot lielās devās, B12 vitamīnam piemīt pretsāpju, antialerģiskas un apasiņošanu veicinošas īpašības.

Tā kā papildus sastāvdaļas nodrošina Milgamma N Injektvitamīnu kombinācijai etioloģisku iedarbību un labu panesību, tai ir plašs lietošanas diapazons, kas daudzkārt pārsniedz akūtu un hronisku neiroloģisku slimību ārstēšanu.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Tiamīns aktīvā transporta procesā tiek absorbēts no zarnām. Uzsūcas 8 - 15 mg dienā. Organismā tiek noārdīts apmēram 1 mg tiamīna dienā. Tiamīna pārpalikums tiek izdalīts ar urīnu.

B6 vitamīna līmeņa izzināšanai piemērots triptofāna slodzes tests. Lietojot perorāli 0,1 g/ kg l-triptofāna ksanturēnskābes izdalīšanās parasti ir līdz 30 mg/24 stundās. Lielāka ksanturēnskābes daudzuma izdalīšanās norāda uz B6 vitamīna deficītu.

Piridoksīns, piridoksāls un piridoksamīns uzsūcas ļoti strauji un fosforilējas un oksidējas par piridoksāl-5- fosfātu (*PALP*) un piridoksālu. Galvenais izvadīšanās produkts ir 4 - piridoksīnskābe.

Gremošanas procesa laikā no uztura atbrīvojies B12 vitamīns tiek saistīts pie iekšējā faktora (IF). Šis glikoproteīns veidojas kuņģa parietālajās šūnās. B12 vitamīna un IF komplekss ir rezistents pret proteolītiskiem fermentiem un nokļūst *ileum* distālajā daļā, kur to saista specifiski receptori un notiek vitamīna uzsūkšanās. B12 vitamīns caur gļotādu nokļūst kapilārajā asinsritē, kur tas piesaistās transportproteīnam transkobalamīnam. Šis komplekss ātri nokļūst aknās, kaulu smadzenēs un citās proliferējošās šūnās. Pacientiem iekšējā faktora trūkuma, malabsorbcijas vai zarnu slimību vai pārmaiņu gadījumā, pēc gastrektomijas vai autoimūnantivielu veidošanās gadījumā ir traucēta uzsūkšanās. Normālos apstākļos tikai 1,5 - 3,5 μg B12 vitamīna uzsūcas no uztura.

B12 vitamīns tiek izdalīts ar žulti un pakļauts enterohepatiskai cirkulācijai. B12 vitamīns pāriet placentā.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

*Mutagenitātes un kancerogenitātes potenciāls*

Ir norādījumi, ka žurkām, iespējams arī cilvēkiem, lidokaīna vielmaiņas produktam 2,6- ksilidīnam varētu būt mutagēna iedarbība. Šis izteikums tika pierādīts arī *in vitro* pārbaudē, kurā šis metabolīts tika ievadīts ļoti lielā, gandrīz toksiskā koncentrācijā. Tam, ka arī pats lidokaīns ir mutagēns, pašreiz nav pamatojuma. Kancerogenitātes pētījumos ar transplacentāru ekspozīciju un dzīvnieku pēcdzemdību ārstēšanu vairāk nekā 2 gadus ar 2,6 ksilidīnu žurkām augsti jutīgajā testu sistēmā (transplacentāra ekspozīcija un pēcdzemdību ārstēšana vairāk nekā 2 gadus ar ļoti lielām devām) tika novēroti ļaundabīgi un labdabīgi audzēji deguna dobumā. Šo konstatējumu saistība ar cilvēkiem nav neiespējama. Tādēļ Milgamma N Injekt.

nedrīkst lietot lielās devās ilgu laiku.

1. **FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

lidokaīna hidrohlorīds

benzilspirts

ūdens injekcijām

nātrija hidroksīds

kālija heksacianoferrāts III

nātrija polifosfāts.

**6.2. Nesaderība**

Tiamīns ir nesaderīgs ar oksidējošām un reducējošām vielām, dzīvsudraba hlorīdu, jodīdiem, karbonātiem, acetātjoniem, dzelzs sulfātu, tannīnskābi, dzelzs amonija citrātu, arī ar fenobarbitāla nātrija sāli, riboflavīnu, benzilpenicilīnu, glikozi un metabisulfītu. Varš paātrina tiamīna noārdīšanu, bez tam palielinātas pH vērtības gadījumā tiamīns zaudē savas iedarbības spējas (> pH 3).

B12 vitamīns ir nesaderīgs ar oksidējošām un reducējošām vielām un ar smago metālu sāļiem. Tiamīnu saturošos šķīdumos B12 vitamīns, arī citi B grupas vitamīni tiamīna noārdīšanās produktu ietekmē straujāk sadalās (no tā var pasargāt dzelzs joni zemā koncentrācijā). Arī riboflavīnam, īpaši vienlaicīgas gaismas iedarbībā, piemīt destruktīvs efekts, nikotīnamīds paātrina fotolīzi, bet antioksidanti darbojas kavējoši.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Stikla ampulas.

5 ampulas pa 2 ml

10 ampulas pa 2 ml

25 ampulas pa 2 ml

Iepakojumi ārstniecības iestādēm:

100 ampulas pa 2 ml

500 ampulas pa 2 ml

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Wörwag Pharma GmbH & Co.KG

Flugfeld-Allee 24

71034 Böblingen

Vācija

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

99-0934

1. **PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1999.gada 15.decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010.gada 23.februāris

1. **TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

2021.gada oktobris