

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Мильгамма, бұлшықет ішіне енгізуге арналған ерітінді.

Халықаралық патенттелмеген немесе топтастырылған атауы:

Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин + [Лидокаин].

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Бұлшықет ішіне енгізуге арналған 2 мл ерітіндінің (1 ампула) құрамында:

Әсер етуші заттар: тиамин гидрохлориді 100,0 мг, пиридоксин гидрохлориді 100,0 мг, цианокобаламин 1,0 мг және лидокаин гидрохлориді 20,0 мг.

Дәрілік препараттың құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: бензил спирті 40,0 мг, натрий 5,3 мг, калий 0,07 мг.

Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1 бөлімінде келтірілген.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Бұлшықет ішіне енгізуге арналған ерітінді.

Өзіне тән иісі бар, қызыл түсті мөлдір ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1. Қолданылуы

Жүйке жүйесінің шығу тегі әр түрлі аурулары мен синдромдарының кешенді емінің құрамында патогенетикалық және симптоматикалық дәрі ретінде қолданылады:

- невралгия;
- неврит;
- бет жүйкесінің парезі;
- ретробульбарлық неврит;
- ганглиониттер (белдемелік теміреткіні қоса);
- плексопатия;
- нейропатия;

- полинейропатия (диабеттік, алкогольдік және басқа да);
- түнде, әсіресе, үлкен жас топтарындағы адамдарда бұлшықеттердің құрысулары;
- омыртқа остеохондрозының неврологиялық көріністері: радикулопатия, люмбоишалгия, бұлшықет-тонус синдромдары.

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Айқын ауырсыну синдромы жағдайларында препараттың қандағы жоғары деңгейіне жылдам жету үшін 5–10 күн бойы тәулігіне 2,0 мл-ден бастаған дұрыс.

Кейіннен, ауырсыну синдромы басылғаннан кейін және аурудың жеңіл түрлері кезінде не ішке қабылдауға арналған дәрілік түрімен (мысалы, Мильгамма® композитум препаратымен) емдеуге, не болмаса ішке қабылдауға арналған дәрілік түрімен (мысалы, Мильгамма® композитум препаратымен) емдеуді жалғастыру мүмкіндігімен сирегірек (2–3 апта бойы аптасына 2–3 рет) инъекцияларына көшеді.

Дәрігердің тарапынан апта сайын бақылау жүргізу ұсынылады.

Ішке қабылдауға арналған дәрілік түрімен (мысалы, Мильгамма® композитум препаратымен) емдеуге көшуді барынша қысқарақ мерзімде жүзеге асыру ұсынылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттер үшін әдеттегі дозалау режимдері ұсынылады.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде әдеттегі дозалау режимдері ұсынылады.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде қолданылуы жөніндегі фармакокинетикалық деректер мен клиникалық тәжірибесі жоқ. Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Балалар

Қазіргі сәтте балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде Мильгамма препаратын қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Жеткілікті көлемдегі деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Инъекциялар бұлшықет ішіне терең енгізіледі.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

- Жүктілік және бала емізу кезеңі.
- 18 жасқа дейінгі балаларда.
- Жүректің жедел жеткіліксіздігі, жүректің декомпенсация сатысындағы созылмалы жеткіліксіздігі.
- Әсер етуші заттарға немесе 6.1 бөлімінде атап келтірілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Мильгамма препараты қан ағымына вена ішіне емес, тек бұлшықетішілік инъекция түрінде ғана енгізілуі тиіс. Кездейсоқ вена ішіне енгізілген жағдайда, науқас дәрігердің қадағалауында болуы немесе симптомдардың ауырлығына байланысты ауруханаға жатқызылуы тиіс.

Мильгамма препаратының құрамында 100 мг пиридоксин гидрохлориді бар. 6 айдан артық қолданғанда нейропатия дамуы мүмкін.

Мильгамма препаратының құрамында инъекцияға арналған 2 мл ерітіндіде (1 ампула) 40 мг бензил спирті бар. Бензил спирті аллергиялық реакция тудыруы мүмкін. Бензил спирті кішкентай балаларда тыныс алуға қатысты проблемаларды («тұншығу синдромы» деп аталатын) қоса, ауыр жағымсыз әсерлердің даму қаупімен байланысты. Бензил спиртінің уыттылық тудыруы мүмкін ең аз мөлшері белгісіз. Жинақталуы мен уыттылық (метаболизмдік ацидоз) қаупіне байланысты, әсіресе, бауыр немесе бүйрек функциясының бұзылуы бар адамдарда немесе жүктілік және бала емізу кезінде үлкен көлемдерін сақтықпен және тек қажеттілігіне қарай пайдалану керек.

Мильгамма препаратының құрамында бір ампуласында (2 мл) 1 ммольден аз (39 мг) калий бар.

Мильгамма препаратының құрамында бір ампуласында (2 мл) 1 ммольден аз (23 мг) натрий бар.

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Мильгамма, бұлшықет ішіне енгізуге арналған ерітінді препаратының басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуін зерттеулер жүргізілмеді.

Тиамин құрамында сульфиттер бар ерітінділерде толығымен ыдырайды. Және соның салдары ретінде, тиаминнің ыдырау өнімдері басқа дәрумендердің әсерінің белсенділігін жояды. 5-фторурацил тиаминнің белсенділігін жояды, өйткені 5-фторурацил тиаминнің тиамин пирофосфатына дейін фосфорлануын бәсекелес тежейді.

Пиридоксиннің емдік дозалары бір мезгілде қабылданғанда леводопаның әсерін әлсіретеді (леводопаның паркинсон ауруына қарсы әсері редуцияланады). Сонымен қатар, циклосеринмен, пеницилламинмен, изониазидпен өзара әрекеттесуі байқалады — B6 дәруменінің қажеттілігі артуы мүмкін.

Цианокобаламин ауыр металдардың тұздарымен үйлесімсіз. Рибофлавин де, әсіресе, бір мезгілде жарық әсер еткен кезде деструктивтік әсер береді; никотинамид фотолизді жеделдетеді, ал антиоксиданттар цианокобаламинге тежегіштік әсер береді.

Норэпинефрин мен эпинефрин қосымша пайдаланылған жағдайда, лидокаинді парентеральді қолданғанда жүрекке жағымсыз әсері күшеюі мүмкін. Сонымен қатар сульфонамидтермен өзара әрекеттесуі байқалады.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде Мильгамма препаратына клиникалық зерттеулер жүргізілмеді. Жүктілік кезеңінде Мильгамма препаратын қолдануға болмайды.

Лактация

Тиамин (B1 дәрумені), пиридоксин (B6 дәрумені), цианокобаламин (B12 дәрумені) және лидокаин емшек сүтіне өтеді.

Бала емізетін әйелдерде Мильгамма препаратына клиникалық зерттеулер жүргізілмеді. Бала емізу кезеңінде Мильгамма препаратын қолдануға болмайды.

Фертильділік

Адамда Мильгамма препаратының фертильділікке әсерін бағалау үшін арнайы зерттеулер

жүргізілмеді. Препаратты ұсынылған дозаларында қолдану тәжірибесінен әйелдердегі немесе ерлердегі фертильділікке қандай-да бір теріс әсерлері анықталмады. Егеуқұйрықтардың аталықтарында В6 дәруменінің өте жоғары дозаларын енгізу сперматогенездің бұзылуын тудырған (5.3 бөлімін қараңыз).

4.7. Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері

Мильгамма препараты көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етпейді. Алайда, препараттың жағымсыз реакцияларының дамуы мүмкіндігін ескере отырып сақтық таныту керек.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Төменде атап келтірілген жағымсыз реакциялар Мильгамма препаратының құрамына кіретін жекелеген әсер етуші заттардың ықтимал жағымсыз әсерлерінің салдары болып табылады.

Жағымсыз реакциялардың кесте түріндегі түйіндемесі

Төменде атап келтірілген жағымсыз реакциялардың жиілігі келесі ретпен анықталды: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ және $< 1/100$), *сирек* ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1000$), *өте сирек* ($< 1/10\ 000$, жекелеген жағдайларды қоса), *жиілігі белгісіз* (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

Жүйе-ағза класы (MedRA)	Жиілігі	Жағымсыз реакциялар
Асқазан-ішек бұзылулары	Жиілігі белгісіз	Құсу
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Сирек	Аллергиялық реакциялар (тері бөртпесі, тыныстың тарылуы, анафилаксиялық шок, Квинке ісінуі)
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	Өте сирек	Тершендік, акне, қышыну, есекжем
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	Жиілігі белгісіз	Құрысулар

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиілігі белгісіз	Бас айналуы, сананың шатасуы
Жүрек тарапынан бұзылулар	Өте сирек	Тахикардия
	Жиілігі белгісіз	Брадикардия, аритмия
Жалпы бұзылулар және енгізген орындағы реакциялар	Жиілігі белгісіз	Препаратты енгізген орында тітіркену туындауы мүмкін; жылдам енгізгенде немесе артық дозалануы кезінде жүйелі реакциялар болуы мүмкін

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге Еуразиялық экономикалық одаққа мүше-мемлекеттердің жағымсыз реакциялар туралы хабарландыру ұлттық жүйелері арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Армения Республикасы

0051, Ереван қ., Комитас даңғ., 49/4.

«Академик Э.Габриелян атындағы Дәрілерді сараптау және медициналық технологиялар ғылыми орталығы» ЖТАҚ

Тел.: +374 (10) 23-16-82, +374 (10) 23-08-96

Факс: +374 (10) 23-21-18, +374 (10) 23-29-42

Электрондық пошта: admin@pharm.am

«Интернет» ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайты: www.pharm.am

Беларусь Республикасы

220037, Минск қ., Товарищеский т/к, 2а.

«Денсаулық сақтау саласындағы сараптамалар және сынақтар орталығы» Республикалық

унитарлық кәсіпорны

Тел./факс: +375 (17) 242-00-29

Электрондық пошта: rcpl@rceth.by

«Интернет» ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайты: www.rceth.by

Қазақстан Республикасы

010000, Астана қ., А. Иманов көш., 13.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы»

ШЖҚ РМК

Тел.: +7 (7172) 235-135

Электрондық пошта: pdlc@dar.kz

«Интернет» ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайты: www.ndda.kz

Қырғыз Республикасы

720044, Бішкек қ., 3-я Линия көш., 25.

Қырғыз Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі жанындағы Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар департаменті

Тел.: + 996 (312) 21-92-88

Электрондық пошта: dlsmi@pharm.kg

«Интернет» ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайты: www.pharm.kg

Ресей Федерациясы

109074, Мәскеу қ., Славянская алаңы, 4 үй, 1 құрылыс.

Денсаулық сақтау саласындағы қадағалау жөніндегі федералдық қызмет (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электрондық пошта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

«Интернет» ақпараттық-телекоммуникациялық желісіндегі сайты: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Артық дозалану

Симптомдары

Тиамин гидрохлоридінің 100 мг, пиридоксин гидрохлоридінің 100 мг, цианокобаламиннің 1 мг, лидокаин гидрохлоридінің 20 мг инъекцияға арналған ерітіндісін бұлшықет ішіне енгізуден кейінгі артық дозалану туралы деректер жоқ.

Тиаминнің, [TL1] [HS2] пиридоксин мен цианокобаламиннің уыттылығын өте төмен деп бағалауға болады. Бұл заттарды тек 1 граммнан артық қабылдағанда ғана елеулі жағымсыз әсерлерін күтуге болады.

Лидокаиннің артық дозалануынан (плазмадағы деңгейінің жоғарылығы) туындайтын реакциялар жүйелі сипатта болады және орталық жүйке жүйесі мен жүрек-қантамыр жүйесін зақымдайды. Бұл реакциялар ОЖЖ бәсеңдеуін, тонустық және клонустық құрысуларды және жүрек-қантамырлық коллапсты қамтиды.

Емі

Артық дозалануын емдеу препаратты тоқтатудан және симптоматикалық емнен тұрады.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

Фармакотерапиялық тобы: В тобының + басқа да дәрумендер.

АТХ: А11DB В6 және/немесе В12 дәрумендерімен біріктірілген В1 дәрумені

АТХ коды: А11DB/Н07Х

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

В тобының нейротропты дәрумендері жүйкелер мен қимыл-қозғалыс аппаратының қабыну және дегенерациялық ауруларына жағымды әсер береді. Қан ағымының күшеюіне ықпал етеді және жүйке жүйесінің жұмысын жақсартады.

В тобының дәрумендері тапшылық жағдайларын түзету үшін қолданылып қана қоймай, жоғары дозаларында олар қосымша фармакологиялық қасиеттерге де ие, бұл Мильгамма препаратын қолданғанда қол жеткізілетін анальгетикалық әсерімен түсіндіріледі.

Тиамин (В1 дәрумені) көмірсулардың метаболизмінде, сондай-ақ, Кребс циклінде шешуші рөл атқарады, кейіннен ТПФ (тиамин пирофосфаты) мен АТФ (аденозин трифосфат) синтезіне қатысады. Пиридоксин (В6 дәрумені) протеиннің метаболизміне және ішінара көмірсулар мен майлардың метаболизміне қатысады. Екі дәруменнің де физиологиялық

функциясы бір-бірінің әсерін күшейту болып табылады, ол жүйке, нейробұлшықет және жүрек-қантамыр жүйелеріне оң әсер етуімен көрініс береді. В6 дәруменінің тапшылығы кезінде кеңінен таралған тапшылық жағдайлары аталған дәрумендерді енгізгеннен кейін жылдам түзеледі. Цианокобаламин (В12 дәрумені) миелин қабықшасының синтезіне қатысады, гемопоэзді стимуляциялайды, шеткері жүйке жүйесінің зақымдануымен байланысты ауырсыну сезімдерін азайтады, фолий қышқылының белсенуі арқылы нуклеиндердің алмасуын стимуляциялайды. Лидокаин — жергілікті анестезияның барлық терминальді, инфильтрациялық, өткізгіштік түрлерін тудыратын, жергілікті жансыздандыратын дәрі.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Абсорбциясы

Бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін тиамин, пиридоксин және цианокобаламин инъекция орнынан жылдам абсорбцияланады және қанға түседі, сарысудағы В1, В6 және В12 дәрумендерінің деңгейін тиімді жоғарылатады. Лидокаин бұлшықеттерді қоса, инъекция орындарынан жылдам сіңеді. Қан плазмасындағы лидокаиннің байланысуы препараттың концентрациясына кері пропорционалды.

Таралуы

Ересек адамның организмінде 30 мг жуық тиамин (В1 дәрумені), 80 %-ы тиамин пирофосфаты түрінде, 10 % тиамин трифосфаты және қалған мөлшері тиамин монофосфаты түрінде болады. Жалпы алғанда, тиаминнің ең жоғары концентрациясы жүректе, содан соң бүйректе, бауырда және мида байқалады. Шеткері жүйкелердегіге қарағанда, жұлын мен мида тиамин деңгейі шамамен екі есе жоғары. Жаңа алынған қандағы тиамин мөлшері 100 мл-де 5-тен 12 г дейін ауытқып тұрады, оның 90 %-ы эритроциттер мен лейкоциттерде болады. Лейкоциттерде концентрациясы эритроциттердегіге қарағанда 10 есе жоғары. Тиаминнің организмде айналу жылдамдығы жоғары және қандай-да бір тінде қандай-да бір уақыт кезеңі ішінде көп мөлшерде сақталмайды. Тиамин гематоэнцефалдық және плацентарлық бөгеттер арқылы өтеді және ана сүтінде анықталады.

Ақуыздармен байланысуы пиридоксин (В6 дәрумені) метаболиттерінің таралуы мен шығарылуында басым рөл атқарады. Пиридоксаль фосфаты плазмадағы ақуыздармен толық

дерлік байланысады, ал пиридоксаль тек ішінара байланысады, ал пиридоксин толықтай бос. Организмде сақталатын В6 дәруменінің көп бөлігі бауырда сақталады немесе бұлшықеттерде пиридоксаль-5'-фосфаты түрінде байланыста болады. Ересек адамның организміндегі қорларының жалпы көлемі 6-дан 27 мг дейін құрайды. Тіндерде В6 дәруменінің үш түрі негізінен, пиридоксальдің 5-фосфорланған туындылары және пиридоксамин түрінде болады. В6 дәрумені плацентаға өтеді және емшек сүтіне енеді.

Цианокобаламин (В12 дәрумені) қан ағымына түсе отырып, тасымалдағыш ақуызбен байланысады. Бұл кешен бауырға, сүйек кемігіне және басқа пролиферациялаушы жасушаларға жылдам түседі. В12 дәрумені, әсіресе бауыр мен бүйректе, сондай-ақ, жүрек, ми және қаңқа бұлшықеттері сияқты организмнің басқа ағзалары мен тіндерінде елеулі мөлшерлерде жинақталуы мүмкін. Организмдегі жалпы қоры 2-ден 5 мг дейін құрайды. В12 дәрумені емшек сүті мен плацентаға өтеді.

Лидокаин бүйрек, өкпе, бауыр және жүрек сияқты организм тіндерінде кеңінен таралады. Лидокаин плазма ақуыздарымен байланысады. Лидокаин плацента және гематоэнцефалдық бөгет арқылы өтеді, емшек сүтіне енеді.

Биотрансформациясы

Тиамин (В1 дәрумені) дифосфатқа жылдам айналады және тіндерде азғантай дәрежеде трифосфаттық эфирлерге айналады. Тіндерде қажеттілігі, сондай-ақ, байланысу және сақталу мүмкіндігі артқан бүкіл тиамин, бос күйінде несеппен жылдам шығарылады. Жүйкелердің стимуляциялануы тиаминнің немесе монофосфатының босап шығуын тудырады, онымен бір мезгілде три- және дифосфаттар азаяды. В6 дәруменінің туындылары, пиридоксин, пиридоксаль және пиридоксамин, ферменттік реакциялар жолымен бір-біріне айналуы мүмкін. Пиридоксин, пиридоксаль және пиридоксамин организмде барлық тіндерде болатын пиридоксалькиназа ферментінің көмегімен фосфорланады. Бауырдағы бос пиридоксаль альдегид-оксидаза және альдегид-дегидрогеназа арқылы 4-пиридоксин қышқылына дейін катаболизденеді, ол несеппен шығарылады.

Цианокобаламин (В12 дәрумені) бауырда коферменттік түріне өзгереді және сол күйінде тіндерде сақталуы ықтимал. Жасушаішілік В12 дәрумені екі белсенді кофермент — метилкобаламин және дезоксиаденазилкобаламин түрінде келеді.

Лидокаин гидрохлориді дозасының шамамен 90 %-ы бауырда N-деэтилдену арқылы метаболизденеді. Лидокаин метаболизмі реакциялары тотығумен N-деалкилденуді, сақиналық гидроксилденуді, амидтік байланыстың ыдырауын және конъюгацияны қамтиды. Алғаш өту метаболизмі ауқымды.

Элиминациясы

Тиамин (В1 дәрумені) несеппен шығарылады. Тиаминнің организмде жартылай ыдырау кезеңі 10–20 күнді құрайды. Бос тиаминнен және тиамин дифосфаты, тиохром мен тиамин дисульфидінің аздаған мөшерінен бөлек, егеуқұйрықтар мен адамдардың несепінде тиаминнің 20-ға жуық метаболиті анықталған, бірақ түбегейлі тек алтауы ғана идентификацияланған. Экскрецияланған тиаминдегі метаболиттердің салыстырмалы түрдегі үлесі тиамин тұтынылуы азайған кезде жоғарылайды. Пиридоксиннің шығарылуының негізгі жолы (түскен В6 дәруменінің 85–90 %-ына жуығы) — несеп арқылы шығарылу. Бауырда және аздаған дәрежеде бүйректе байланысуы ферменттік емес пиридоксаль-5'-фосфат пиридоксальға дейін фосфорсызданады және биологиялық белсенді емес 4-пиридоксин қышқылына дейін тотығады, ол экскрециясының негізгі өнімі болып табылады. Цианокобаламиннің (В12 дәруменінің) шығарылуы негізінен, нәжіс пен несеп арқылы жүреді. Шығарылуы өте баяу, елеулі энтерогепатикалық циклділікпен жүреді. Лидокаин мен оның метаболиттері көбінесе несеппен шығарылады. Лидокаиннің 10 %-ынан азы өзгеріссіз күйінде шығарылады. Дені сау еріктілердің организмінде лидокаиннің жалпы плазмалық клиренсі, қолда бар деректер бойынша, шамамен 10–20 мл/мин/кг құрайды. Лидокаиннің жартылай шығарылу кезеңі ұзақтығы 12 сағаттан аз инфузиядан немесе болюстік инъекциядан кейін шамамен 100 минутты құрайтыны көрсетілген. Бұл жағдайларда лидокаиннің фармакокинетикасы дозасына тәуелді болады.

Балалар

Балаларға қатысы жоқ, өйткені Мильгамма дәрілік препараты 0 жастан 18 жасқа дейінгі балаларда қолдануға арналмаған.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Клиникаға дейінгі зерттеулерде әсерлері тек, дәрілік препараттың ең жоғарғысынан едәуір артық дозалардағы әсер етуі кезінде байқалды, бұл клиникалық тұрғыдан елеусіз болып табылады.

Жедел, жеделге жуық және созылмалы уыттылығы

Жедел уыттылығын зерттеулерде тиамин, пиридоксин мен цианокобаламин (B1, B6, B12 дәрумендері) және лидокаин жедел уыттылығының төмен екендігін көрсетті және қауіпсіздігіне қатысты алаңдаушылық тудырмады.

B1 дәруменінің өте жоғары дозалары жануарларда брадикардия тудырады. Бұдан өзге, вегетативтік ганглийлер мен бұлшықеттердің шеткі пластинкаларының блокадасы симптомдары туындайды. Жануарларда жүргізілген зерттеулерде лидокаиннің жоғары дозаларын қолданғаннан кейін байқалған уыттылығы орталық жүйке жүйесі мен жүрек-кантамыр жүйесіне әсер етуімен көрініс берді.

Тиаминді, цианокобаламинді және лидокаинді бірнеше рет енгізумен жүргізілген зерттеулер, олардың созылмалы уыттылығы ықтымалдығының елеусіз екенін көрсетті.

Эксперименттік зерттеулерде пиридоксиннің жоғары және орташа дозалары атаксияға алып келген, бұл ретте зақымдану зақымданған ганглий нейрондарының некрозына және сонымен байланысты сенсорлық миелиндік аксонопатияға және талшықтардың дегенерациясына дейін үдеген. Пиридоксин жинақталмайтын, суда еритін дәрумен болғанымен, жануарлардағы зерттеулерден алынған деректер, уақыт өте келе неврологиялық зақымданудың үдемелі дамидынын көрсетіп отыр.

Эксперименттегі жануарларда цианокобаламиннің созылмалы уыттылығын зерттеулердің жүйелі деректері жоқ. Жануарлар мен адамдарда B12 дәруменінің жедел және созылмалы уыттылығы өте төмен екендігі жалпыға мәлім.

Эксперименттегі жануарларда лидокаиннің созылмалы уыттылығын зерттеулердің жүйелі деректері жоқ. Алайда, лидокаин адам және ветеринария медицинасында бірнеше онжылдықтар бойы кеңінен пайдаланылып келеді.

Мутагендік және тератогендік әсері

Клиникада қолдану жағдайларында В1, В6 немесе В12 дәрумендерінің мутагендік немесе тератогендік әсерлері күтілмейді. Тиамин гидрохлоридінің гендік уыттылық ықтималдығын зерттеулерде, препараттың бактериялық мутагенділігі мен хромосомалық аберрацияларына жүргізілген *in vitro* бірқатар тестілерде мутагенді болмағандығы көрсетілді. Пиридоксин Эймс тестісі мен тышқандардағы микроядролық тестіде мутагенді деп танылмады. В12 дәрумені Эймс тестісінде, тышқандардағы лимфома жасушаларындағы гендер мутациясына жүргізілген тестілерде, ТК 6 жасушаларындағы микроядролық *in vitro* және ДНҚ-комет әдісімен *in vivo* талдауда мутагенді деп танылмады. Лидокаин *in vivo* жағдайында да, *in vitro* жағдайында да гендік уыттылығын танытпады. Ол Эймс тестісінде, дрозофилдегі SMART-тестіде және тышқандардағы микроядролық тестіде мутагенді деп танылмады.

Жануарларда В1 және В6 дәрумендерінің канцерогенділік ықтималдығын анықтау үшін ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізілген жоқ, бірақ қолжетімді әдебиеттерде олардың канцерогенділік қасиеттері туралы ешқандай нұсқау жоқ. Бір зерттеудің нәтижелері, пиридоксин DMBA-мен өңделген түксіз тышқандарда УКБ-индукциялаған тері обырының генезін күшейтуі мүмкін екендігін көрсетіп отыр. Жануарларда цианокобаламиннің канцерогенділік ықтималдығын анықтау үшін ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізілген жоқ. Егеуқұйрықтарға жүргізілген екі зерттеу, белгілі бір эксперименттер жағдайларында В12 дәрумені ісіктердің ұлғаюына ықпал етуі мүмкін екендігін көрсетіп отыр. Алайда, пернициоздық анемиясы бар пациенттерде цианокобаламинді ұзақ уақыт қолданғанда, бұл қосылыстың канцерогенді болып табылатындығына дәлел жоқ. Лидокаиннің канцерогенділігі туралы жарияланған деректер табылмады. Лидокаиннің метаболиті 2,6-диметиланилин, егеуқұйрықтарды ұзақ уақыт қоректендірген зерттеулерде мұрын қуысы үшін канцерогенді деп танылды. Бұл нәтижелердің адам үшін маңыздылығы белгісіз.

Репродуктивтік уыттылығы

Қолжетімді әдебиеттерде В1 және В12 дәрумендерінің репродуктивтік уыттылық қасиеттеріне қатысты ешқандай нұсқау жоқ. В6 дәруменінің жоғары дозалары сүт түзілуін бәсеңдетуі мүмкін. Егеуқұйрықтардың аталықтарында В6 дәруменінің өте жоғары дозаларын енгізу сперматогенездің бұзылуына алып келген. Зетханалық жануарларға жүргізілген зерттеулерде лидокаинді енесі үшін уытты мөлшерінен төмен дозаларда енгізгеннен кейін айрықша репродуктивтік немесе тератогендік әсерлері анықталмады.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттард тізбесі

Бензил спирті

Натрий полифосфаты

Калий гексацианоферраты

Натрий гидроксиді

Инъекцияға арналған су

6.2. Үйлесімсіздігі

Тиамин тотықтырғыш және тотықсыздандырғыш қосылыстармен, соның ішінде: сынап хлоридімен, йодидпен, карбонатпен, ацетатпен, темір сульфатымен, танин қышқылымен, үшвалентті аммоний цитратымен, сондай-ақ фенобарбиталмен, рибофлавинмен, бензилпенициллинмен, глюкозамен, дисульфиттермен және т.б. үйлесімсіз. Мыс тиаминнің ыдырауын жеделдетеді; бұдан өзге, рН мәндері артқан (3-тен асқан) кезде тиамин өзінің тиімділігін жоғалтады. Цианокобаламин тотықтырғыш және тотықсыздандырғыш заттармен, сондай-ақ, ауыр металдардың тұздарымен үйлесімсіз. Тиамин құрамында сульфиттер бар ерітінділерде толығымен ыдырайды. Және соның салдары ретінде, тиаминнің ыдырау өнімдері басқа дәрумендердің әсерінің белсенділігін жояды. Рибофлавин де, әсіресе, бір мезгілде жарық әсер еткен кезде деструктивтік әсер береді; никотинамид фотолизді жеделдетеді, ал антиоксиданттар тежегіштік әсер береді.

Үйлесімділігіне зерттеулер жүргізілмегендіктен, бұл дәрілік препаратты басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

6.3. Жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі)

3 жыл.

6.4. Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Жарықтан қорғалған жерде, 2-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды!

6.5. Бірінші қаптаманың сипаты және ішіндегісі

Жарықтан қорғайтын, I типті қоңыр гидролитикалық шыныдан жасалған ампулада 2 мл-ден, ампулаға бояумен ақ нүкте салынған.

5 ампуладан ПВХ-дан жасалған, бөлгіш аралықтары бар тұғырда.

ПВХ-дан жасалған 1, 2, 5 тұғыр (тұғырда 5 ампуладан) қосымша парақпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс жасағаннан кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Ерекше талаптар жоқ.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Германия

Верваг Фарма ГмбХ және Ко. КГ / Woerwag Pharma GmbH & Co. KG

Флюгфельд-Аллее 24, 71034 Беблинген, Германия / Flugfeld-Allee 24, 71034 Boeblingen, Germany.

7.1. Тіркеу куәлігін ұстаушысының өкілдері

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Армения Республикасы

«НАТАЛИ ФАРМ» ЖШҚ

0065, Ереван қ., Тычины 3-інші т/к, 2/2 үй.

Тел.: +374 (91) 52-77-85

Электрондық пошта: natalipharm@bk.ru

Беларусь Республикасы

«Верваг Фарма ГмбХ және Ко. КГ» (Германия) командиттік серіктестігінің

Беларусь Республикасындағы өкілдігі

220004, Минск қ., Раковская көш., 12, 201 кеңсе.

Тел./факс: +375 (17) 357-59-42

Электрондық пошта: info@woerwagpharma.by

Қазақстан Республикасы және Қырғыз Республикасы

"WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG" ("ВЕРВАГ ФАРМА ГмбХ энд Ко.КГ "WOERWAG PHARMA GmbH and Co.KG) Өкілдігі

А15Т0G9, Алматы қ., Бостандық ауданы, Тимирязев көшесі, 28В үй, 310 кеңсе.

Тел./факс: +7 (727) 341-09-75, +7 (727) 341-09-76

Электрондық пошта: info@woerwagpharma.kz

Ресей Федерациясы

«Верваг Фарма» ЖШҚ

121170, Мәскеу қ., Поклонная көш., 3 үй, 4 корпус.

Тел.: +7 (495) 382-85-56

Электрондық пошта: adr@woerwagpharma.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ДП-№(001507)-(ТК-РГ-RU)

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 05 желтоқсан 2022 ж.

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Мильгамма дәрілік препаратының жалпы сипаттамасы «Интернет» ақпараттық-коммуникациялық желісінде Еуразия экономикалық одағының ақпараттық порталында қолжетімді <http://eec.eaeunion.org/>.