

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Milgamma NA Injekt, 100 mg/50 mg/ml süstelahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab  
tiamiinvesinikkloriidi (vitamiin B1) 100 mg  
püridoksiinvesinikkloriidi (vitamiin B6) 50 mg

INN. *Pyridoxinum, thiaminum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstelahus

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Vitamiin B1 ja B6 puudusest tingitud neuroloogiliste haiguste ravi, kui suukaudne ravi ei ole võimalik.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### *Ühekordsed ja ööpäevased annused*

Üldjuhul kehtivad järgmised soovitatavad annused:

Ravi alguses süstitakse 1 ml süstelahust (1 ampull) 1 kord ööpäevas, samal ajal kui järelravi puhul on annus 1...2 ml (1...2 ampulli) nädalas.

##### *Manustamisviis ja kestus*

Süstitakse lihasesse (intramuskulaarne manustamine) või veeni (intravenoosne manustamine).  
Annustamise kestus sõltub kaasuva haiguse raskusest.

#### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.  
Rasedus ja imetamine.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid koos šokiseisundiga pärast vitamiin B1 süstelahuse manustamist on väga harvad, kuid võimalikud (vt lõik 4.8).

Hingamispuudulikkuse, südameklõppimise, nõgeslööbe tekke või hingamisseiskuse puhul tuleb otsekohe võtta ühendust arstiga.

Kui vitamiin B6, mis sisaldub Milgamma NA Injekt süstelahuses, on manustatud pikema aja vältel ööpäevastes annustes üle 50 mg, või lühema perioodi jooksul annustes 1 grammi piires, on täheldatud torketunnet kätes ja jalgades (sensoorse neuropaatia või paresteesia tunnused).

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vitamiin B1 (tiamiinvesinikkloriid) kaotab oma toime manustamisel koos 5-fluorouratsiiliga (tsütostaatikum).

Pikaajaline furosemiidravi puhul võib tekkida vitamiin B1 puudus, kuna uriiniga eritub suurenenud kogustes vitamiini B1.

Samaaegne manustamine nn püridoksiini antagonistidega (ravimid, mis lisaks teistele toimetele omavad vastutoimet vitamiin B6-le, nagu hüdralasiin, isoniasiid (INH), tsükloseriin, D-penitsillamiin) võib suurendada vitamiin B6 vajadust.

Vitamiin B6 ööpäevastes annustes 5 mg või enam võib vähendada L-dopa (parkinsonismi ravis kasutatav ravim) toimet.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Raseduse ja rinnaga toitmise ajal ei tohi ületada püridoksiinvesinikkloriidi maksimaalset ööpäevast annust 25 mg. Kuna süstelahus sisaldab 50 mg püridoksiinvesinikkloriidi, on selle kasutamine raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Milgamma NA Injekt'i kasutamise kohta rasedatel puuduvad süsteemsed uuringud.

Raseduse ja rinnaga toitmise ajal peab ööpäevane vitamiinivajadus olema kaetud hästi tasakaalustatud toiduga.

Vitamiin B1 ja B6 erituvad rinnapiima.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime reaktsioonikiirusele puudub.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid hinnatakse nende esinemissageduse alusel järgnevalt:

Väga sage: $\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ kuni $< 10\%$ )
Aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ ( $\geq 0,1\%$ kuni $< 1\%$ )
Harv: $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$ ( $\geq 0,01\%$ kuni $< 0,1\%$ )
Väga harv: $< 1/10000$ ( $< 0,01\%$ ), sh üksikjuhud

*Immuunsüsteemi häired:*

Väga harv: ülitundlikkusreaktsioonid (šokk koos vereringepuudulikkusega, hingamispuudulikkus, higistamine, südamerutlus, nahareaktsioonid koos sügeluse ja urtikaariaga, vt lõik 4.4).

*Närvisüsteemi häired:*

Sagedus teadmata: vitamiin B6 ööpäevase annuse 50 mg ületamisel võib esineda perifeerne sensoorne neuropaatia (närvide haigus koos torkimistunde ja sipelgate jooksmise tundeaga, vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Vitamiin B1:

Kui kasutatakse vastavalt juhiste, ei ole inimesel üleannustamise sümptomeid teada. Korduv parenteraalne manustamine võib viia anafülaktiliste reaktsioonideni koos vereringepuudulikkusega. Sõltuvalt sümptomitest tuleb kohe rakendada standardseid intensiivravimeetmeid.

Väga suurte intravenoossetel annustel ( $> 10$  g) on ganglione blokeeriv toime ning seega ka närviimpulsi supresseeriv toime sarnaselt kuraarele.

## Vitamiin B6:

### Üleannustamise sümptomid

Vitamiin B6 suured annused võivad pärssida rinnapiima moodustumist. Pikaajaline vitamiin B6 manustamine (kuude ja aastate jooksul) annustes üle 50 mg ööpäevas, samuti lühiaajaline manustamine (2 kuud) annustes üle 1 g ööpäevas võib viia neurotoksiliste toimeteni. Üleannustamine avaldub peamiselt perifeerse sensoorse polüneuropaatia, võimalik, et koos ataksiaga. Äärmiselt kõrged annused võivad viia krampide tekkeni. Vastsündinutel ja imikutel võib esineda tugevat sedatsiooni, hüpotooniat ja hingamishäireid (düspnoe, apnoe).

### Ravivõtted mürgistuse korral

Ägeda annustamise puhul üle 150 mg/kg kehakaalu kohta võivad vajalikuks osutada intensiivravimeetmed.

## **5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Vitamiin B1 ja selle kombinatsioonid vitamiiniga B6 ja/või vitamiiniga B12;  
ATC-kood: A11DB80

#### *Farmakoloogilised omadused*

##### Vitamiin B1

Vitamiin B1 on essentsiaalne toimeaine. Tiamiin transformeeritakse organismis bioloogiliselt aktiivseks tiamiin-pürofosfaadiks (TPP). TPP osaleb tähtsates süsivesikute ainevahetuse reaktsioonides. Tiamiin-pürofosfaat toimib pentoosfosfaaditsükli koensüümina püruvaadi muutmisel atsetüül CoA-ks ja transketolaasiks. Lisaks sellele osaleb see tsitraaditsükli alfa-ketoglutaradi muundumisel suksinüül-CoA-ks. Ainevahetusaradade lähedaste seoste tõttu esineb koostoimeid teiste B-rühma vitamiinidega. Loomkatsetest pärinevad tõendid analgeetilise toime olemasolu kohta.

Vitamiinidefitsiidi vältimiseks on soovitatav ööpäevane vitamiin B1 tarbimine meestel 1,3 kuni 1,5 mg ja naistel 1,1 kuni 1,3 mg. Raseduse ajal on vajalik lisakogus 0,3 mg ööpäevas ning imetamisperioodil 0,5 mg ööpäevas. Minimaalne vitamiin B1 vajadus inimesel on 0,3 mg/1000 kcal kohta.

##### Vitamiin B6

Vitamiin B6 fosforüleeritud vormis (püridoksaal-5'-fosfaat, PALP) on paljude aminohapete mitteoksüdatiivse metabolismi ensüümide koensüümiks. Läbi dekarboksüleerimise osalevad need füsioloogiliselt aktiivsete amiinide (nt adrenaliin, histamiin, serotoniin, dopamiin, türamiin) moodustumisel, läbi transamineerimise anaboolsetes ning kataboolsetes ainevahetusprotsessides (nt glutamaat-oksalaatsetaadi transaminaas, glutamaat-püruvaat transaminaas, gamma-aminovõihape, alfa-ketoglutaradi transaminaas), samuti mitmetes aminohapete lõhustumise ja sünteesi protsessides.

Vitamiin B6 osaleb trüptofaani ainevahetuses neljal erineval tasemel. Vere punaliblede pigmendi sünteesil katalüüsib vitamiin B6 alfa-amino-beeta-ketoadipiidhappe teket. Lisaks sellele on olemas otsesed biokeemilised seosed teiste B rühma vitamiinidega.

Püridoksiini salvestatakse peamiselt lihaskoes püridoksaal-5'-fosfaadi kujul. Vitamiin B6 vajadus sõltub eeskätt valkude ainevahetuse intensiivsusest, kasvades valkude manustamise suurenemisel. Soovitatav B6 vitamiini annus on 0,02 mg ühe grammi toiduvalgu kohta. Vitamiinidefitsiidi vältimiseks on vajalikud annused meestel 1,8 mg ja naistel 1,6 mg ööpäevas. Raseduse ajal on vajalik lisakogus 1,0 mg ja imetamisperioodil 0,6 mg ööpäevas (DGE 1991). Vajadus võib suurendada näiteks pikaajalisel ravimite kasutamisel, haiguste või ainevahetushäirete korral.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

## Vitamiin B1

Tiamiini eritumise poolväärtusaeg  $\beta$  faasis on 1 tund. Peamised eliminatsiooniproduktid on tiamiinkarboksüülhape, püramiin, tiamiin ja rida veel kindlaks tegemata metaboliite. Mida suurem on tiamiini manustamine, seda suurem kogus muutumatul kujul tiamiini eritub 4...6 tunni jooksul. Renaalne kliirens on füsioloogiliste kontsentratsioonide puhul väga madal, jäädes väärtuselt alla kreatiini kliirensit.

## Vitamiin B6

Püridoksiin, püridoksaal ja püridoksamiin erituvad maksimaalselt 2...5 tunni möödudes manustamisest. Peamine eliminatsiooniprodukt on 4-püridoksiinhape. Selle koensüümina toimimise eelduseks on  $\text{CH}_2\text{OH}$  rühma fosforüleerimine positsioonis 5 (PALP). PALP seondub verevalkudega peaaegu kuni 80% ulatuses. Vitamiin B6 varud organismis on 40...150 mg, eritumine neerude kaudu on 1,7...3,6 mg ööpäevas ja metaboliseerub 2,2%...2,4% ulatuses ööpäevas.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Vitamiin B1

a) akuutne, subkrooniline ja krooniline toksilisus  
Vt lõik 4.9 ja lõik 4.8.

b) mutageenne ja kantserogeenne potentsiaal

Kliinilise manustamise tingimustes ei ole vitamiinil B1 mutageenset toimet oodata. Pikaajalisi uuringuid vitamiin B1 kantserogeense toime kohta pole läbi viidud.

c) reproduktsioonitoksilisus

Vitamiin B1 transportitakse aktiivselt üle lootele. Kontsentratsioonid lootel ja vastsündinul on kõrgemad kontsentratsioonidest emal.

Vitamiin B1 kasutamise kohta ööpäevasest vajadusest kõrgemates annustes rasedatel ja rinnaga toitmise ajal puuduvad süsteemsed uuringud.

#### Vitamiin B6

a) akuutne toksilisus  
Vt lõik 4.9.

b) krooniline toksilisus/subkrooniline toksilisus

Vitamiin B6 (püridoksiinvesinikkloriidi) suukaudne manustamine koertele annustes 150...200 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas 100...107-päevase perioodi jooksul põhjustas ataksiat, lihasnõrkust, tasakaaluhäireid ja aksonit ning müeliinkesta degeneratiivseid muutusi. Lisaks sellele põhjustasid suured vitamiin B6 annused loomkatsetes krampe ja koordinatsioonihäireid.

c) mutageenne ja kantserogeenne potentsiaal

Kliinilise manustamise tingimustes ei ole vitamiin B6 mutageenset toimet oodata. Pikaajalisi loomkatseid vitamiin B6 kantserogeense toime kohta ei ole läbi viidud.

d) reproduktsioonitoksilisus

Vitamiin B6 läbib platsentaarbarjääri ning kontsentratsioonid lootel on kõrgemad kui emal. Vitamiin B6 ei ole loomkatsetes küllaldaselt uuritud. Embrüotoksilisuse uuringud rottidel ei viidanud teratogeense potentsiaali olemasolule.

Isastel rottidel põhjustasid vitamiin B6 väga suured annused spermatogeneesi häireid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Viinhape  
Süstevesi

## **6.2 Sobimatus**

### Vitamiin B1

Sulfiide sisaldavates infusioonilahustes võib tiamiin täielikult laguneda.

Valgus, kuumus ja oksüdeerivad ained võivad inaktiveerida tiamiinkloriidi/tiamiinvesinikkloriidi lahuseid.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

5 x 1 ml ampulli, 10 x 1 ml ampulli või 20 x 1 ml ampulli. Haiglapakendites 100 x 1 ml ampulli või 500 x 1 ml ampulli, näidispakendis 5 x 1 ml ampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Süstida lihasesse (i.m.) või veeni (i.v.).

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Flugfeld-Allee 24  
71034 Böblingen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

542807

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

9.03.2007/1.03.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2021