

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Milgamma N, (50 mg + 50 mg + 0,5 mg)/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mg tiaminy chlorowodoru (*Thiamini hydrochloridum*), 50 mg pirydoksyny chlorowodoru (*Pyridoxini hydrochloridum*) i 0,5 mg cyjanokobalaminy (*Cyanocobalaminum*).

1 ampulka 2 ml zawiera 100 mg tiaminy chlorowodoru (*Thiamini hydrochloridum*), 100 mg pirydoksyny chlorowodoru (*Pyridoxini hydrochloridum*) i 1 mg cyjanokobalaminy (*Cyanocobalaminum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ampulka 2 ml zawiera 40 mg alkoholu benzyłowego oraz 20 mg lidokainy chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań domięśniowych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Osoby dorosłe

- schorzenia układu nerwowego o różnej genezie,
- zapalenia nerwów,
- neuralgie,
- polineuropatie (np. cukrzycowe, alkoholowe, etc.),
- mialgie,
- zespoły korzonkowe,
- pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego,
- półpasiec,
- porażenie nerwu twarzowego,
- oraz jako środek wzmacniający.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W ciężkich i bolesnych przypadkach, dawka początkowa to 1 wstrzyknięcie (2 ml) dziennie w celu szybkiego osiągnięcia wysokiego stężenia we krwi. Po uspokojeniu ostrej fazy i w przypadku mniej ciężkich schorzeń należy stosować wstrzyknięcie od 2 do 3 razy na tydzień.

Zalecana jest kontrola leczenia przez lekarza w odstępach tygodniowych.
Należy najszybciej jak to jest możliwe zmienić leczenie na podanie doustne.

Dzieci i młodzież

Brak odpowiednich badań dotyczących stosowania produktu Milgamma N u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Z tego powodu produkt Milgamma N nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności u osób z niewydolnością wątroby.

Z tego powodu nie należy stosować produktu Milgamma N u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań należy podawać głęboko domięśniowo (i.m.).

Ostrzeżenie dotyczące przypadkowego wstrzyknięcia dożylnego.

Produkt Milgamma N przeznaczony jest wyłącznie do wstrzyknięć domięśniowych (i.m.), a nie do wstrzyknięć dożylnych (i.v.). Każde przypadkowe wstrzyknięcie dożylne musi być monitorowane przez lekarza lub w warunkach szpitalnych w zależności od ciężkości wynikających z niego objawów.

W przerwach między podawaniem roztworu do wstrzykiwań, po zakończeniu leczenia roztworem do wstrzykiwań oraz w mniej ciężkich przypadkach zaleca się stosowanie produktu leczniczego Milgamma 100, drażetki, postaci do podawania doustnego – zgodnie z obowiązującą ChPL.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia przewodnictwa lub niewyrównana niewydolność serca.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Milgamma N zawiera lidokainy chlorowoderek i dlatego może być wstrzykiwany wyłącznie domięśniowo (i.m.), a nie dożylnie (i.v.). Każde przypadkowe wstrzyknięcie dożylne musi być monitorowane przez lekarza lub w warunkach szpitalnych w zależności od ciężkości wynikających z niego objawów.

Produkt leczniczy może powodować neuropatie, jeśli stosowany jest dłużej niż sześć miesięcy.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy

Produkt Milgamma N zawiera 40 mg alkoholu benzylowego w 1 ampułce 2 ml. Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Sód

Produkt Milgamma N zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ampulkę 2 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Potas

Produkt Milgamma N zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na 1 ampulkę 2 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tiamina ulega rozkładowi w roztworach zawierających siarczyny. Inne witaminy mogą ulegać inaktywacji w obecności produktów rozkładu tiaminy.

Tiamina jest dezaktywowana przez 5-fluorouracyl, ponieważ 5-fluorouracyl kompetycyjnie hamuje fosforylację pirofosforanu tiaminy do tiaminy.

Dawki terapeutyczne witaminy B₆ mogą osłabiać działanie L-dopa. Jednoczesne podawanie antagonistów pirydoksyny (np. hydralazyna, izoniazyd (INH), D-penicylamina i cykloseryna) oraz długotrwałe stosowanie doustnej antykoncepcji zawierającej estrogeny może prowadzić do niedoboru witaminy B₆.

W przypadku pozajelitowego podania lidokainy, może nastąpić wzrost działań kardiotoksycznych, jeżeli jednocześnie podawana jest epinefryna lub norepinefryna. Opisano również interakcje z sulfonamidami.

W przypadku przedawkowania miejscowych środków znieczulających, nie należy podawać dodatkowo epinefryny ani norepinefryny.

4.6 Ciąża, laktacja i wpływ na płodność

Ciąża

W okresie ciąży zalecana dobowa dawka witaminy B₁ wynosi od 1,2 mg (drugi trymestr) do 1,3 mg (trzeci trymestr). Podczas ciąży zalecana dawka dobowa witaminy B₆ wynosi 1,9 mg, a witaminy B₁₂ – 2,6 µg. Bezpieczeństwo dawek dobowych wyższych niż zalecane, nie zostało jak dotychczas wystarczająco zbadane. Produkt Milgamma N jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

W okresie karmienia piersią zalecana dawka dobowa witaminy B₁ wynosi 1,3 mg, witaminy B₆ – 1,9 mg, a witaminy B₁₂ – 2,6 µg.

Witamina B₁, B₆ i B₁₂ przenikają do mleka kobiet karmiących piersią.

Duże dawki witaminy B₆ hamują laktację.

Brak wystarczających badań dotyczących stosowania produktu Milgamma N w okresie ciąży i laktacji.

Produkt Milgamma N jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania kliniczne dotyczące wpływu na płodność nie są dostępne. U samców szczurów podawanie bardzo dużych dawek witaminy B₆ powodowało zaburzenia spermatogenezy (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$
Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $1/1\ 000$
Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$
Częstość nieznana: nie może zostać określona na podstawie dostępnych badań

Zaburzenia układu odpornościowego

Bardzo rzadko: Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka skórna, niewydolność oddechowa, wstrząs, obrzęk naczynioruchowy).

Rzadko: Reakcje nadwrażliwości na alkohol benzylowy.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: Tachykardia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: Obfite pocenie się, trądzik, reakcje skórne obejmujące świąd i pokrzywkę.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: Możliwe są reakcje ogólnoustrojowe po szybkim wstrzyknięciu (omyłkowe wstrzyknięcie dożylnie, wstrzyknięcie w tkanki z dużym przepływem krwi) lub po przedawkowaniu. Mogą wystąpić zawroty głowy, wymioty, bradykardia, arytmie, zamroczenie i skurcze mięśniowe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne badania lub opisy przypadków przedawkowania po domięśniowym wstrzyknięciu produktu Milgamma N.

Toksyczność tiaminy, pirydoksyny i cyjanokobalaminy można określić jako bardzo niską.

Jedynie w przypadku podania około grama tych substancji można spodziewać się cięższych działań niepożądanych. Reakcje spowodowane przedawkowaniem lidokainy (wysokie stężenie w osoczu) są ogólnoustrojowe i obejmują ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy. Jako działania niepożądane mogą wystąpić depresja układu oddechowego, drgawki toniczne i kloniczne oraz zapaść sercowo-naczyniowa.

Nawet jeśli zachodzi tylko podejrzenie, że pacjent uległ zatruciu produktem Milgamma N, powinien być on bezzwłocznie przyjęty do szpitala, gdzie należy wdrożyć ogólne postępowanie stosowane w leczeniu zatruc. Leczenie drgawek i innych zagrażających życiu skutków zatrucia musi odbywać się zgodnie z zasadami nowoczesnej intensywnej opieki medycznej i w zależności od występujących objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina B₁ w mieszaninie z witaminami B₆ i B₁₂
Kod ATC: A11DB03

Neurotropowe witaminy z grupy B mają pozytywny wpływ na stany zapalne i choroby zwyrodnieniowe nerwów i narządów ruchu.

Stosowane są nie tylko w leczeniu niedoborów, ale wywierają również działanie przeciwbólowe, przeciwalergiczne i wspomagające krążenie.

Witamina B₁ jest nazywana również witaminą hamującą zapalenie nerwów. W postaci fosforylowanej (TPP) jako kokarboksylaza, reguluje rozkład węglowodanów i działa przeciwko kwaszycym zaburzeniom metabolicznym.

Witamina B₆ reguluje rozkład białek, tłuszczów i węglowodanów. Jej działanie neurotropowe wykorzystywane jest na przykład podczas leczenia hydrazidem kwasu izonikotynowego w celu zapobiegania zapaleniu nerwów. Poprzez działanie na pień mózgu witamina B₆ osłabia objawy pozapiramidowe.

Witamina B₁₂ jest niezbędna dla metabolizmu komórkowego, prawidłowej morfologii krwi oraz prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Katalizuje biologiczną syntezę kwasów nukleinowych i co za tym idzie, strukturę nowych komórek. W wysokich dawkach, witamina B₁₂ wykazuje również działanie przeciwbólowe, antyalergiczne i wspomagające krążenie.

Dzięki komplementarności składników, mieszanina witamin występująca w preparacie Milgamma N znajduje także zastosowania inne niż leczenie ostrych i przewlekłych chorób neurologicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tiamina, pirydoksyna i cyjanokobalamina należą do rozpuszczalnych w wodzie witamin z grupy B. Ich wchłanianie jest zależne od dawki. Po podaniu domięśniowym szybko przenikają do krwiobiegu i są rozprowadzane w organizmie. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 1 godziny po wstrzyknięciu.

Dystrybucja i metabolizm

Witaminy B₁, B₆ i B₁₂ są w sposób niejednorodny dystrybuowane z krwią i przekształcane w aktywne koenzymy.

Tkanki zawierają tiaminę w postaci wolnej i w trzech postaciach fosforylowanych. Całkowita zawartość tiaminy w organizmie u zdrowych mężczyzn wynosi około 30 mg, z czego blisko 40% znajduje się w tkance mięśniowej. 75% przedostaje się do erytrocytów, 15% do leukocytów, a 10% do osocza, gdzie wiąże się zwłaszcza z albuminą.

W osoczu krwi 5-fosforan pirydoksalu oraz pirydoksal wiąże się z albuminą. Postacią transportową jest pirydoksal. Przy przenikaniu przez błonę komórkową 5-fosforan pirydoksalu związany z albuminą jest hydrolizowany przez fosfatazę zasadową do pirydoksalu.

Witamina B₁₂ wiąże się w osoczu z transkobalaminą II, beta-globuliną, i taki kompleks jest transportowany do tkanek. Ulega on szybkiemu oczyszczeniu z osocza i jest transportowany do tkanek. Głównym miejscem przechowywania i metabolizmu witaminy B₁₂ w organizmie jest wątroba. Do 90% zasobów tej witaminy w organizmie zgromadzone jest w wątrobie, gdzie jest ona przechowywana w postaci aktywnego koenzymu, którego dobową wymianę wynosi od 0,5 do 0,8 µg.

Wydalenie

Przy wydalaniu okres półtrwania tiaminy wynosi 1,0 godzinę w przypadku fazy β. Produkty wydalania to głównie kwas karboksylowy tiaminy, piramina, tiamina oraz zestaw niezidentyfikowanych do tej pory metabolitów. Im wyższe spożycie tiaminy, tym większe ilości jej niezmodyfikowanej postaci są wydalane

w ciągu 4-6 godzin. W stężeniach fizjologicznych rzeczywisty klirens jest bardzo niski i ma wartość niższą niż klirens kreatyniny.

Zasadniczym wydalonym produktem pirydoksyny jest kwas 4-pirydoksyny. Wstępnym warunkiem jej funkcji jako koenzymu jest fosforylacja grupy CH₂OH w pozycji 5 (PALP). PALP jest związana z białkami krwi na poziomie prawie 80%. Witamina B₆ jest dostarczana do organizmu w ilości 40 mg-150 mg, dobowe wydalanie przez nerki wynosi 1,7 mg-3,6 mg, zaś szybkość dobowej wymiany wynosi 2,2%-2,4%. Od 50% do 98% podanej domięśniowo lub podskórnio (100 do 1000 µg) dawki cyjanokobalaminy jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, większość w ciągu pierwszych 8 godzin po iniekcji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra, subchroniczna i przewlekła toksyczność

Tiamina, pirydoksyna i cyjanokobalamina charakteryzują się bardzo niską toksycznością i dobrą tolerancją. Niekliniczne dane, uzyskane w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa, wykazały brak specjalnego zagrożenia dla ludzi. Doustne podawanie psom 150-200 mg witaminy B₆ (chlorowodorek pirydoksyny) na kilogram masy ciała na dzień przez okres 100-107 dni indukowało ataksje, osłabienie mięśniowe, zaburzenia równowagi oraz zmiany degeneracyjne aksonów i osłonek mielinowych.

Potencjał mutageny i rakotwórczy

W teście Ames (S. typhimurium szczepy TA97A uTA102) stwierdzono, że chlorowodorek tiaminy nie działa mutagenie w dawkach 0,1-10 mg/płytkę, zarówno z, jak i bez aktywacji metabolicznej, nie wykazywał potencjału genotoksycznego lub rakotwórczego. W warunkach stosowania klinicznego nie przewiduje się wystąpienia mutagennego działania witaminy B₁ i B₆.

Nie ma danych literaturowych, dotyczących oceny mutagenności witaminy B₁₂ i dokąd nie będzie możliwe jej ustalenie, nie ma doniesień, że witamina ta ma działanie mutagenne w teście bakteryjnym Ames lub jakimkolwiek innym teście mutagenności. Jednakże istnieją pewne dowody, które sugerują, że witamina B₁₂ może w określonych warunkach wykazywać pewne właściwości promujące rozwój nowotworów. Znaczenie tych obserwacji u ludzi jest niepewne.

Istnieją wskazania, że produkt metaboliczny 2,6-ksylidyna, powstająca z lidokainy u szczurów i być może u ludzi, może wykazywać efekt mutageny. Wskazania te są wynikiem testów in vitro, w których ten metabolit był stosowany w bardzo wysokich, prawie toksycznych stężeniach. Nie ma powodów, aby obecnie uważać, że substancja macierzysta, lidokaina, sama w sobie jest mutagenna. W doświadczeniach u szczurów nie obserwowano wpływu pirydoksyny na występowanie nowotworów po 90 dniach, ale zauważono po 98, 104 i 111 dniach.

W badaniu rakotwórczości z przezłożyskową ekspozycją i postnatalnym leczeniem szczurów przez ponad dwa lata 2,6-ksylidyną, w bardzo czułym systemie testowym (przezłożyskowa ekspozycja i postnatalne leczenie zwierząt bardzo wysokimi dawkami przez ponad dwa lata) obserwowano złośliwe i łagodne nowotwory, prawie wszystkie zlokalizowane w jamach nosowych (ethmoturbinalia). Nie można wykluczyć, że obserwacje te mają znaczenie dla ludzi. Dlatego preparatu Milgamma N nie należy podawać w wysokich dawkach przez długie okresy czasu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Witaminy B są transportowane do płodu i przenikają do mleka kobiety karmiącej piersią. Stężenia w organizmie płodów i noworodków są wyższe niż stężenia w organizmie kobiety karmiącej. Wyższe dawki witaminy B₆ mogą hamować wytwarzanie mleka. U samców szczura podawanie bardzo wysokich dawek witaminy B₆ upośledzało spermatogenezę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Lidokainy chlorowodorek
Alkohol benzylowy
Sodu polifosforan
Potasu heksacyjanożelazian (III)
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tiamina wykazuje niezgodność z substancjami utleniającymi i redukującymi, jak chlorek rtęciowy, jod, węglan, octany, siarczany żelaza, kwas taninowy, cytryniany żelaza oraz z fenobarbitem sodu, ryboflawiną, benzylopenicyliną, glukozą i siarczkiem. Miedź przyspiesza rozkład tiaminy; dodatkowo tiamina traci skuteczność jeśli wartość pH wzrasta (>pH 3).

Witamina B₁₂ jest niekompatybilna z substancjami utleniającymi i redukującymi oraz z solami metali ciężkich. W roztworach zawierających tiaminę, witamina B₁₂, tak jak inne składniki witaminy B kompleksu, jest szybko niszczone przez produkty rozkładu tiaminy (niskie stężenie żelaza może temu przeciwdziałać). Również ryboflawina, w szczególności w połączeniu z działaniem światła ma działanie rozkładające; nikotynamid przyspiesza fotolizę, chociaż przeciwutleniacze mają działanie hamujące.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2-8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt Milgamma N roztwór do wstrzykiwań należy chronić przed światłem i wysoką temperaturą i nie należy stosować go po upływie terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z ciemnego szkła w tekturowym pudełku

5 ampulek po 2 ml roztworu

25 ampulek po 2 ml roztworu

Opakowania szpitalne: 100 i 500 ampulek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24

D-71 034 Böblingen

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10204

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 marca 2004 r

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopada 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Październik 2021