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 chlorowodorku *(Thiamini hydrochloridum),* 50 mg pirydoksyny chlorowodorku *(Pyridoxini hydrochloridum)* i 0,5 mg cyjanokobalaminy *(Cyanocobalaminum).*

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ampułka 2 ml zawiera 40 mg alkoholu benzylowego oraz 20 mg lidokainy chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Czerwony, przezroczysty roztwór.

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) na dobę w celu szybkiego osiągnięcia dużego 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 leczniczego Milgamma N u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Z tego powodu produkt leczniczy Milgamma N nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u osób z niewydolnością wątroby.
Z tego powodu nie należy stosować produktu leczniczego Milgamma N u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Sposób podawania
Roztwór do wstrzykiwań należy podawać głęboko domięśniowo (im.).

Ostrzeżenie dotyczące przypadkowego wstrzyknięcia dożylnego.
Produkt leczniczy Milgamma N przeznaczony jest wyłącznie do wstrzyknięć domięśniowych (im.), a nie do wstrzyknięć dożylnych (iv.). Każde przypadkowe wstrzyknięcie dożylne musi być monitorowane przez lekarza lub w warunkach szpitalnych w zależności od stopnia 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, w 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 chlorowodorek i dlatego może być wstrzykiwany wyłącznie domięśniowo (im.), a nie dożylnie (iv.). Każde przypadkowe wstrzyknięcie dożylne musi być monitorowane przez lekarza lub w warunkach szpitalnych w zależności od stopnia ciężkości wynikających z niego objawów.
Produkt leczniczy Milgamma N 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 ampułkę 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 ampułkę 2 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 B_6 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 B_6.

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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
W okresie ciąży zalecana dobowa dawka witaminy B_1 wynosi od 1,2 mg (drugi trymestr) do 1,3 mg (trzeci trymestr). Podczas ciąży zalecana dawka dobowa witaminy B_6 wynosi 1,9 mg, a witaminy B_{12} – 2,6 µg.
Bezpieczeństwo dawek dobowych wyższych niż zalecane, nie zostało jak dotychczas wystarczająco zbadane.
Produkt leczniczy Milgamma N jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią
W okresie karmienia piersią zalecana dawka dobowa witaminy B_1 wynosi 1,3 mg, witaminy B_6 – 1,9 mg, a witaminy B_{12} – 2,6 µg.
Witamina B_1, B_6 i B_{12} przenikają do mleka kobiet karmiących piersią.
Duże dawki witaminy B_6 hamują laktację.
Brak wystarczających badań dotyczących stosowania produktu Milgamma N w okresie ciąży i karmienia piersią.
Produkt leczniczy 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 B_6 powodowało zaburzenia spermatogenezy (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania:

Bardzo często: ≥1/10
Często: ≥1/100 do <1/10
Niezbyt często: ≥1/1 000 do <1/100
Rzadko: ≥1/10 000 do 1/1 000
Bardzo rzadko: <1/10 000

Częstość nieznana: nie może zostać określona na podstawie dostępnych badań

Zaburzenia układu immunologicznego
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 dożylne, 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 181C
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 leczniczego 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 leczniczym Milgamma N, powinien być on bezzwłocznie przyjęty do szpitala, gdzie należy wdrożyć ogólne postępowanie stosowane w leczeniu zatruć. 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 B_1 w mieszaninie z witaminami B_6 i B_{12}
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 B_1 jest nazywana również witaminą hamująca zapalenie nerwów. W postaci fosforylowanej (TPP) jako kokarboksylaza, reguluje rozkład węglowodanów i działa przeciwko kwasiczym zaburzeniom metabolicznym.

Witamina B_6 reguluje rozkład białek, tłuszczów i węglowodanów. Jej działanie neurotropowe wykorzystywane jest na przykład podczas leczenia hydrazydem kwasu izonikotynowego w celu zapobiegania zapaleniu nerwów. Poprzez działanie na pień mózgu witamina B_6 osłabia objawy pozapiramidowe.

Witamina B_{12} 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 dużych dawkach, witamina B_{12} wykazuje również działanie przeciwbólowe, antyalergiczne i wspomagające krążenie.

Dzięki komplementarności składników, mieszanina witamin występująca w produkcie leczniczym 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 osiągane jest w ciągu 1 godziny po wstrzyknięciu.

Dystrybucja i metabolizm
Witaminy B_1, B_6 i B_{12} 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 B_{12} 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 B_{12} w organizmie jest wątroba. Do 90% zasobów tej witaminy w organizmie zgromadzone jest w wątrobie, gdzie jest ona przechowywana w postaci aktywnego koenzymu, którego dobowa wymiana wynosi od 0,5 do 0,8 µg.

Eliminacja
Przy wydalaniu okres półtrwania tiaminy wynosi 1,0 godzinę w przypadku fazy ß. 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 wydalanym 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 B_6 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 podskórnie (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 B_6 (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 mutagenny i rakotwórczy
W teście Amesa (S. typhimurium szczepy TA97A uTA102) stwierdzono, że chlorowodorek tiaminy nie działa mutagennie 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 B_1 i B_6.
Nie ma danych literaturowych, dotyczących oceny mutagenności witaminy B_{12} i dokąd nie będzie możliwe jej ustalenie, nie ma doniesień, że witamina ta ma działanie mutagenne w teście bakteryjnym Amesa lub jakimkolwiek innym teście mutagenności. Jednakże istnieją pewne dowody, które sugerują, że witamina B_{12} 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 mutagenny. Wskazania te są wynikiem testów in vitro, w których ten metabolit był stosowany w bardzo dużych, prawie toksycznych stężeniach. Nie ma powodów, aby obecnie uważać, że substancja macierzysta, lidokaina, sama w sobie była 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-ksylidiną, 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 produktu leczniczego 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 B_6 mogą hamować wytwarzanie mleka. U samców szczura podawanie bardzo wysokich dawek witaminy B_6 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, siarczan żelaza, kwas taninowy, cytrynian amonu żelazowy oraz z fenobarbitalem sodu, ryboflawiną, benzylopenicyliną, glukozą i siarczkiem. Miedź przyspiesza rozkład tiaminy; dodatkowo tiamina traci skuteczność jeśli wartość pH wzrasta (>pH 3).

Witamina B_{12} jest niekompatybilna z substancjami utleniającymi i redukującymi oraz z solami metali ciężkich. W roztworach zawierających tiaminę, witamina B_{12}, tak jak inne składniki witaminy B kompleks, jest szybko niszczona przez produkty rozkładu tiaminy (małe 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 (2-8ºC).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Produkt leczniczy 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 ampułek po 2 ml roztworu
25 ampułek po 2 ml roztworu
Opakowania szpitalne: 100 i 500 ampułek

Nie wszystkie wielkości 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
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: 1 marca 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopada 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO