

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Milgamma N injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka (2 ml roztoku) obsahuje

Thiamini hydrochloridum	100 mg
Pyridoxini hydrochloridum	100 mg
Cyanocobalaminum	1 mg
Lidocaini hydrochloridum monohydricum	20 mg

Pomocná látka se známým účinkem: benzylalkohol (20 mg/ml)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirý, červený roztok, prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Onemocnění různé etiologie postihující zejména periferní nervový systém, neuritidy, polyneuropatie (např. diabetické, alkoholické apod.), paréza *n. facialis*, neuralgie trigeminu, radikulární syndromy, herpes zoster, neuralgie, myalgie apod.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

U těžkých stavů se aplikuje hluboko intramuskulárně zpočátku 1 ampulka denně. Po odeznění akutního stadia a u lehčích stavů se aplikuje 2-3krát týdně 1 ampulka intramuskulárně.

Obvyklá délka léčby je 1 – 4 týdny.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici dostatečné studie o používání přípravku Milgamma N u dětí a dospívajících mladších než 18 let. Proto se přípravek Milgamma N nemá v této věkové skupině používat.

Způsob podání

Intramuskulární podání

Injekční roztok se aplikuje hluboko intramuskulárně. Přípravek Milgamma N je třeba podávat pouze intramuskulárně (i.m.), nikoli intravenózně (i.v.) do krevního řečiště. Po neúmyslném intravenózním podání musí být pacient sledován lékařem nebo ve zdravotnickém zařízení podle závažnosti vzniklých symptomů.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžké převodní srdeční poruchy a srdeční selhání.

Těhotenství a kojení.

Vzhledem k obsahu benzylalkoholu se přípravek Milgamma N nesmí podávat nedonošeným dětem a novorozencům.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Milgamma N se smí podávat pouze intramuskulárně (i.m.), nikoli intravenózně (i.v.) do krevního řečiště. Po neúmyslném intravenózním podání musí být pacient sledován lékařem nebo ve zdravotnickém zařízení podle závažnosti vzniklých symptomů (viz bod 4.2).

Pokud je přípravek používán déle než 6 měsíců, může způsobovat neuropatie.

Přípravek obsahuje lidokain jako léčivou látku snižující bolestivost podání intramuskulární injekce.

Pro podání u pacientů s psoriázou musí být závažné důvody - vitamin B₁₂ může zhoršit kožní projevy.

Není vhodné podávat přípravek pacientům s nádorovým onemocněním.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 40 mg benzylalkoholu v jedné ampulce, což odpovídá 20 mg/ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Intravenózní podání benzylalkoholu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců („gasping syndrom“). Není známo, jaké nejmenší množství benzylalkoholu může způsobit toxickou reakci. Proto se tento přípravek nesmí podávat nedonošeným dětem a novorozencům (viz bod 4.3), pokud to není nezbytně nutné a neexistuje alternativa.

Kvůli zvýšenému riziku z důvodu kumulace u malých dětí (do 3 let) se u nich tento přípravek nemá používat po dobu delší než týden.

Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Thiamin je plně odbouráván roztoky s obsahem siřičitanu.

Vitamin B₆ (již v dávce 5 mg) může oslabit působení levodopy, proto je nutné ji podávat společně s inhibitorem dopa-dekarboxylázy.

Vzájemné snížení účinku může být také při léčbě isoniazidem, cykloserinem a D-penicilaminem a sulfonamidy. Při parenterální aplikaci lidokainu se může při doprovodném

podávání epinefrinu a norepinefrinu vyskytnout zesílení nežádoucích účinků na srdce. Přípravek zesiluje účinek cholinergních látek a lokálních anestetik. Cytostatika doxifluridin a fluoruracil snižují účinky přípravku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek obsahuje v 1 ampulce 100 mg pyridoxinu. Bezpečná dávka pro těhotné ženy je do 25 mg/den.

Nejsou k dispozici dostatečné studie o podávání přípravku Milgamma N během těhotenství. Přípravek Milgamma N je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Přípravek obsahuje v 1 ampulce 100 mg pyridoxinu. Bezpečná dávka pro kojící ženy je do 25 mg/den.

Vitaminy B₁, B₆ and B₁₂ přecházejí do mateřského mléka. Vysoké dávky vitamínu B₆ mohou snížit tvorbu mateřského mléka.

Nejsou k dispozici dostatečné studie o podávání přípravku Milgamma N v období kojení. Přípravek Milgamma N je kontraindikován v období kojení (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Milgamma N nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a četnosti jejich výskytu podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: hypersenzitivní reakce (dyspnoe, bronchospasmus, vyrážka, erytém, angioedém)

Velmi vzácné: anafylaktický šok.

Srdeční poruchy

Vzácné: tachykardie.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: výrazné pocení, akné.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo: systémové reakce mohou být způsobeny neúmyslným intravenózním podáním, injekce do oblasti s bohatým krevním zásobením nebo předávkováním. Může se vyskytnout nauzea, zvracení, bradykardie, poruchy srdečního rytmu, malátnost, křeče a hypersenzitivní reakce. Pálení v místě podání.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

a) Symptomy intoxikace

Při předávkování se mohou objevit hypersenzitivní reakce. Může se vyskytnout nauzea zvracení, bradykardie, poruchy srdečního rytmu, malátnost a křeče.

b) Terapie při intoxikaci

Symptomatické lékařské ošetření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vitaminy, vitamin B₁ v kombinaci s vitaminem B₆ a/nebo B₁₂

ATC kód: A11DB

Neurotropní vitaminy B-komplexu mají příznivé účinky na zánětlivá a degenerativní onemocnění nervů a pohybového aparátu.

Terapeuticky se podávají u hypovitaminózy, neuritid, psychických poruch. Také při terapii antibiotiky a chemoterapeutiky, která potlačují střevní flóru syntetizující vitaminy skupiny B.

Vitamin B₁ (thiamin, aneurin) je ve fosforylované formě koenzymem karboxylázy. Jeho nedostatek vede k nedokonalému využití alfa-oxokyselin, což se projeví především poruchou metabolismu sacharidů, které dodávají energii. Nedostatek thiaminu vede k neurologickým poruchám - periferní neuropatii (suchá forma beri-beri), encefalopatii (cerebrální forma) nebo kardiální insuficienci s otoky (vlhká forma). Denní potřeba vitaminu B₁ je 1-2 mg v závislosti na přívodu uhlohydrátů ve stravě.

Pyridoxin je jednou ze tří forem vitaminu B₆ (aderminu). Ve své fosforylované formě je koenzymem řady enzymů účastnících se metabolismu aminokyselin, glycidů a mastných kyselin. Jeho přítomnost je významná pro normální funkci CNS a kůže. Při nedostatku pyridoxinu se zvyšuje neuromuskulární dráždivost až k prahu křečí. Doporučený denní příjem je 2 mg.

Vitamin B₁₂ je nepostradatelný pro buněčný metabolismus, normální tvorbu krve a funkci nervového systému. Katalyzuje biologickou syntézu nukleových kyselin a tím tvorbu nových buněčných jader. Při vysokých dávkách má vitamin B₁₂ analgetické, antialergické vlastnosti a podporuje prokrvení.

Díky vzájemně se doplňujícím složkám má vitaminová kombinace přípravku Milgamma N při kauzálním působení a dobré snášenlivosti široký rozsah využití, který daleko přesahuje jen léčení akutních a chronických neurologických onemocnění.

Lidokain je lokální anestetikum amidového typu, látka stabilizující membránu a antiarytmikum třídy Ib podle klasifikace Vaughana Williama. V lokální nebo regionální anestezii působí prostřednictvím reverzibilní blokády přenosu vzruchu po nervovém vlákne. Do nervové buňky vstupuje difúzí přes membránu. Poté se váže na sodíkové kanály, čímž vyvolá změnu konformace, která brání přechodnému influxu sodíku a tím depolarizaci. Ovlivněny jsou všechny potenciálně excitabilní membrány, nicméně senzická vlákna jsou blokována přednostně, protože jsou tenčí, nemyelinizovaná a snadněji penetrovatelná. Nástup účinku lidokainu je rychlý a blokáda může trvat až 5 hodin, pokud se podá jako blokáda periferního nervu. Má se za to, že antinocicepční účinky lidokainu lze přisoudit blokáde nervových sodíkových a draselných proudů a blokáde presynaptických muskarinových a dopaminových receptorů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Thiamin je absorbován aktivním transportem ze střevního lumen. Absorpce je omezena na 8-15 mg denně. Thiamin se distribuuje do většiny tkání, objevuje se i v mateřském mléce. V organismu se neukládá. Přibližně 1 mg thiaminu je denně v organismu odbouráván. Přebytek thiaminu i jeho metabolity jsou vylučovány močí.

Pyridoxin se dobře vstřebává z trávicí soustavy. Deponuje se v játrech, méně ve svalech a mozku. Celkové zásoby v těle se pohybují mezi 16-27 mg. Podléhá jaterní biotransformaci, vylučuje se močí jako 4-pyridoxová kyselina. Pyridoxin prochází placentární bariérou i do mateřského mléka.

Vitamin B₁₂ uvolňovaný během procesu trávení potravy se váže na intrinsic faktor (IF). Tento glykoprotein je tvořen parietálními buňkami žaludku. Komplex vitaminu B₁₂ – IF je rezistentní vůči proteolytickým enzymům a dostává se do distálního ilea, kde se váže na specifické receptory, čímž dochází k resorpci vitaminu. Vitamin B₁₂ je přiváděn mukózou ke kapilární cirkulaci, kde se váže na transportní protein. Tento komplex je rychle přijímán játry, kostní dření a dalšími proliferujícími buňkami. Absorpce je narušena u pacientů s chybějícím intrinsic faktorem, u pacientů s malabsorpcí nebo s onemocněními či malformacemi střeva, po gastrektomii nebo při vytváření autoimunních protilátek. Z potravy se absorbuje zpravidla jen 1,5-3,5 µg vitaminu B₁₂. Vitamin B₁₂ je vylučován žlučníkem a podléhá enterohepatálnímu oběhu. Vitamin B₁₂ přechází do placenty.

Biologická dostupnost

Pro určení stavu vitaminu B₁ jsou vhodná měření aktivit enzymů v erythrocytech v závislosti na TPP, jako např. transketoláza a rozsah její reaktivity. Koncentrace v plazmě se pohybují mezi 2-4 µg/100 ml.

Sérová koncentrace pyridoxinu je 30-80 ng/ml.

Průměrná koncentrace vitaminu B₆ v krvi je 6 µmol/100 ml. Hypervitaminózy nebo vedlejší účinky nebyly pozorovány ani po podání denních dávek 1 g po dobu týdnů a měsíců. Biologický poločas je 1520 dnů.

Pro stanovení vitaminu B₆ je vhodný tryptofanový zátěžový test. Po perorálním užití 0,1 g tryptofanu na kg tělesné váhy se vyloučí méně kyseliny xanthurenové než 30 mg/24 hod. Vyšší hladina poukazuje na nedostatek vitaminu B₆.

Obvykle se plazmatická koncentrace vitaminu B₁₂ pohybuje mezi 200-900 pg/ml, při nedostatku < 200 pg/ml. Cirkulující vitamin B₁₂ odpovídá jen 0,1% celkového množství.

Denní potřeba vitamínu B₁₂ je cca 1 µg. Vitamin B₁₂ necirkulující v organismu se ukládá především v játrech. Je-li „body-pool“ 3-5 mg, činí obsah v játrech 5090 %. Biologický poločas rozpadu cyanocobalaminu v plazmě je 123 hodin.

Rychlost absorpce lidokainu ze svalové tkáně je závislá na faktorech, jako je místo podání a prostoupení tkáně cévami.

Při intravenózním podání je distribuční objem lidokainu 0,6 až 4,5 l/kg. Vazba lidokainu na plasmatické proteiny je nepřímě úměrná koncentraci léčiva. Při koncentracích mezi 1 a 4 µg/ml je vázán na proteiny ze 60 až 80 %. Navázaná frakce rovněž závisí na plasmatických hladinách alfa-1-glykoproteinu.

Lidokain prostupuje placentou a hematoencefalickou bariérou; distribuuje se do mateřského mléka.

Lidokain se rozsáhle metabolizuje v játrech. Asi 90 % podané dávky se dealkyluje za vzniku monoethylglycinyxididu a glycinyxididu. Dochází k další metabolizaci a metabolity se vylučují do moči, přičemž nezměněného lidokainu je méně než 10 %. U pacientů se srdečním selháním, s onemocněním jater následkem chronického alkoholismu nebo chronickou nebo virovou hepatitidou byla zjištěna snížená clearance lidokainu.

Zjištěná celková tělesná plasmatická clearance lidokainu u zdravých dobrovolníků je přibližně 10 až 20 ml/min na kilogram. Biologický poločas lidokainu je po bolusovém injekčním podání přibližně 100 minut.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní, subchronická a chronická toxicita

Thiamin, pyridoxin a cyanokobalamin se vyznačují velmi nízkou toxicitou a dobrou snášenlivostí. Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Perorální podání 150 až 200 mg vitamínu B₆ (pyridoxin-hydrochloridu) na kilogram tělesné hmotnosti psům po dobu 100 až 107 dnů vyvolalo ataxie, svalovou slabost, poruchy rovnováhy a degenerativní změny axonů a myelinových pochev.

Mutagení a kancerogení potenciál

Bylo zjištěno, že thiamin-hydrochlorid v Amesově testu (kmeny *S. typhimurium* TA97A a TA102) v dávkách 0,1 až 10 mg/plotna, s metabolickou aktivací i bez ní, není mutagení a nemá žádný genotoxický ani karcinogení potenciál.

Nejsou k dispozici zprávy o tom, že by vitamin B₁₂ byl mutagení v bakteriálním Amesově testu či jiném testu mutagenity.

Předpokládá se, že metabolit lidokainu 2,6 xylidin, tvořící se z lidokainu u potkanů a pravděpodobně i u lidí, může mít mutagení účinek. Tento předpoklad vychází ze studií *in vitro*, ve kterých se tento metabolit objevil ve vysokých, téměř toxických koncentracích. Nejsou ale důvody domnívat se, že mateřská substance, lidokain, je mutagení.

Ve více než dvouletých studiích kancerogenity s transplacentárním účinkem a postnatální léčbou 2,6-xylidinem u potkanů byly pozorovány maligní a benigní tumory, především nasální kavity (ethmoturbinalia). Je nepravděpodobné, že by tyto účinky byly významné u lidí, přesto nesmí být tento přípravek podáván ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu.

Reprodukční toxicita

Vitaminy skupiny B se transportují do plodu a do mateřského mléka a jsou nezbytné pro správný vývoj plodu. Koncentrace v plodu a u novorozence jsou vyšší než koncentrace u

matky. Vysoké dávky vitamínu B₆ mohou inhibovat tvorbu mléka. U samců potkanů vedlo podávání velmi vysokých dávek vitamínu B₆ ke zhoršení spermatogeneze.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

benzylalkohol
voda na injekci
hydroxid sodný
polymetafosforečnan sodný
hexakvanoželezitan draselný

6.2 Inkompatibility

Thiamin je nekompatibilní s oxidujícími a redukujícími látkami, chloridy rtuti, jodidy, uhličitany, octany, sírany železa, kyselinou taninovou, citronanem železito-amonným, s fenobarbitalem sodným, riboflavinem, benzylpenicilinem, glukózou a disiřičitany. Měď urychluje odbourávání thiaminu. Kromě toho se při zvyšujících se hodnotách pH snižuje účinek thiaminu (> pH3).

Vitamin B₁₂ je nekompatibilní s oxidujícími a redukujícími látkami a se solemi těžkých kovů. V roztocích obsahujících thiamin dochází vlivem produktů odbourávání thiaminu k rychlému rozkladu vitamínu B₁₂ a ostatních faktorů B-komplexu (nízké koncentrace iontů železa mohou před tímto jevem poskytovat ochranu). Rovněž riboflavin, především za současného působení světla, působí destruktivně; nikotinamid urychluje fotolýzu, zatímco antioxidanty působí opačně.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní upozornění pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z hnědého skla, papírový nebo PVC přířez, krabička.
5, 6, 10, 25, 100, 500 ampulek po 2 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekce se aplikují hluboko intramuskulárně.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

86/689/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16.08.1995

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 4. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 5. 2020