

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Milgamma N

injekčný roztok

tiamínium-dichlorid 100 mg, pyridoxínium-chlorid 100 mg, kyanokobalamín 1 mg,

lidokaínium-chlorid 20 mg /2 ml

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2 ml injekčného roztoku obsahuje 100 mg tiamínium-dichloridu, 100 mg pyridoxínium-chloridu, 1 mg kyanokobalamínu, 20 mg lidokaínium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: 40 mg benzylalkoholu v 2 ml injekčného roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry roztok červenej farby.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- ochorenia nervov rôzneho pôvodu,
- neuritídy,
- neuralgie,
- polyneuropatie (diabetická, alkoholická a pod.),
- myalgie,
- koreňové syndrómy,
- retrobulbárna neuritída,
- pásový opar (herpes zoster),
- paréza nervi facialis.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

V ťažkých a v akútnych bolestivých prípadoch na rýchle dosiahnutie terapeutickej hladiny liečiva v krvi sa podáva denne jedna injekcia (2 ml). Po odoznení akútneho štádia a pri ľahšom priebehu ochorenia sa podáva 2 – 3-krát týždenne jedna injekcia.

Injekcie sa aplikujú hlboko intramuskulárne (i. m.). Neúmyselné intravenózne (i.v.) podanie injekcie musí byť odsledované lekárom alebo podľa závažnosti príznakov musí byť pacient sledovaný v nemocnici.

V období medzi dvoma injekciami, pri doliečovaní a v ľahkých prípadoch sa podáva 3 – 4-krát denne. Jedna obalená tableta lieku Milgamma 100 (jedna obalená tableta obsahuje 100 mg benfotiamínu a 100 mg pyridoxínium-chloridu).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Milgamy N nebola u detí a dospelých stanovovaná.

### **4.3 Kontraindikácie**

Liek sa nesmie podávať pri precitlivenosti na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Liek sa nesmie podávať pacientom so závažnými poruchami vedenia vzruchu v srdci a pri akútnom dekompenzovanom srdcovom zlyhaní.

Milgamma N sa nesmie podávať novorodencom a najmä predčasne narodeným novorodencom, pretože obsahuje benzylalkohol.

Denný príjem vitamínu B<sub>6</sub> do 25 mg je počas tehotenstva a v období laktácie bezpečný. Pretože liek obsahuje 100 mg vitamínu B<sub>6</sub> v 2 ml ampulke, nemá sa podávať počas gravidity a laktácie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Milgamy N nebola u detí a dospelých stanovovaná, preto sa liek nemá podávať deťom a dospelým mladším ako 18 rokov. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Milgamma N sa nesmie podávať novorodencom a najmä predčasne narodeným novorodencom, pretože obsahuje benzylalkohol.

Intravenózne podanie benzylalkoholu bolo spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami a smrťou u novorodencov (“syndróm respiračnej tiesne (gasping syndrome)”). Minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže vyskytnúť toxicita, nie je známe.

Vysoké množstvá sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Obmedzenie pri podaní >90 mg benzylalkoholu: deti ≤3 roky (možné sú toxické a anafylaktoidné reakcie).

Injekčný roztok sa musí podať intramuskulárne (i.m.) a nie intravenózne (i.v.). Neúmyselné intravenózne (i.v.) podanie injekcie musí byť odsledované lekárom alebo podľa závažnosti príznakov musí byť pacient sledovaný v nemocnici.

Liek obsahuje lidokaínium-chlorid ako liečivo, ktoré zmiernuje bolesť po podaní intramuskulárnej injekcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej ampulke (2 ml injekčného roztoku), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Tiamín je v roztokoch s obsahom siričitanov úplne odbúravaný. Ostatné vitamíny môžu byť v prítomnosti metabolitov vitamínu B<sub>1</sub> inaktivované. Terapeutické dávky vitamínu B<sub>6</sub> môžu oslabiť účinok L-dopamínu. Ďalšie liekové interakcie vznikajú pri súbežnom podaní izoniazidu, D-penicilamínu a cykloserínu.

Po parenterálnej aplikácii lidokaínu môže súbežné podanie adrenalínu alebo noradrenalínu zvýšiť výskyt kardiálnych nežiaducich účinkov. Ďalšie liekové interakcie sú so sulfónamidmi.

Pri predávkovaní lokálnymi anestetikami je podanie adrenalínu a noradrenalínu zakázané.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Denný príjem vitamínu B<sub>6</sub> do 25 mg je počas tehotenstva a v období laktácie bezpečný. Liek obsahuje 100 mg vitamínu B<sub>6</sub> v 2 ml ampulke, preto sa nemá podávať počas gravidity a laktácie.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Liek nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Každé posúdenie nežiaducich účinkov je zvyčajne zoradené podľa nasledujúcej frekvencie:

Veľmi časté:	≥1/10
Časté:	≥1/100 až <1/10
Menej časté:	≥1/1000 až <1/100
Zriedkavé:	≥1/10000 až <1/1000
Veľmi zriedkavé:	<1/10000, vrátane ojedinelých prípadov

##### *Poruchy imunitného systému:*

Zriedkavé: alergické reakcie (kožné vyrážky, dýchavica, šok, angioedém). Benzylalkohol: alergické reakcie (zriedkavo).

##### *Poruchy nervového systému:*

Neznáma frekvencia: vertigo, zastreté vedomie

##### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti:*

Veľmi zriedkavé: tachykardia  
Neznáma frekvencia: bradykardia, arytmie

##### *Poruchy gastrointestinálneho traktu:*

Neznáma frekvencia: vracanie

##### *Poruchy kože a podkožného tkaniva:*

Veľmi zriedkavé: výrazné potenie, akné, kožné reakcie spojené so svrbením a žihľavkou

##### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:*

Neznáma frekvencia: kŕče

##### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:*

Neznáma frekvencia: možné sú celkové reakcie spôsobené prudkým vstrebaním (neúmyselné intravenózne podanie, injekcia podaná do tkaniva silne perfudovaného krvou) alebo predávkovaním.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Ak sa vyskytnú príznaky predávkovania, potrebná je lekárom nariadená symptomatická liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vitamín, vitamín B<sub>1</sub> v kombinácii s B<sub>6</sub> a B<sub>12</sub>  
ATC kód: A11DB

Vitamíny B-komplexu majú priaznivé účinky na zápalové a degeneratívne ochorenia nervov a pohybového systému.

Používajú sa nielen ako náhrada pri nedostatku vitamínov v organizme, ale pri vysokom dávkovaní majú ďalšie farmakologické vlastnosti, ktoré sa môžu dosiahnúť s Milgammou N, a to analgetické účinky, antialergické účinky a zvyšujú prietok krvi.

Vitamín B<sub>1</sub> sa považuje za antineuritický vitamín. Fosforylovaná forma (TTP) sa zapája podobne ako kokarboxyláza do odbúravania cukrov a ovplyvňuje poruchy látkovej výmeny počas acidózy.

Vitamín B<sub>6</sub> sa zúčastňuje na odbúravaní bielkovín, tukov a cukrov. Jeho neurotropný účinok sa môže využiť k zníženiu zápalových prejavov na nervových vláknach počas terapie s INH. Taktiež tlmí extrapyramídové prejavy pôsobením na mozgový kmeň.

Vitamín B<sub>12</sub> je nenahraditeľný pre látkovú výmenu buniek, pre tvorbu krviniek a funkciu nervového systému. Pôsobí ako katalyzátor pri biologickej syntéze nukleových kyselín, ako stavebnej jednotky nových bunkových jadier. Vysoké dávky vitamínu B<sub>12</sub> majú analgetické a antialergické vlastnosti a podporujú prietok krvi.

Lidokaín je lokálne anestetikum amidového typu, látka stabilizujúca membránu a antiarytmikum triedy Ib podľa Vaughana-Williamsa. V lokálnej alebo regionálnej anestézii vyvoláva reverzibilnú blokádu prenosu vzruchu po nervovom vlákne. Do nervovej bunky vstupuje cez membránu difúziou. Následne sa viaže na sodíkové kanály, čím vyvolá zmenu konformácie, ktorá bráni prechodnému influxu sodíka a tým depolarizácii.

Ovplyvnené sú všetky potenciálne excitabilné membrány, pričom prednostne sú blokované senzorické vlákna, pretože sú tenšie, nemyelinizované a ľahšie penetrovateľné. Nástup účinku lidokaínu je rýchly a blokáda môže trvať až 5 hodín, pokiaľ sa podá ako blokáda periférneho nervu. Antinocicepčné účinky lidokaínu je možné prisúdiť blokáde nervových sodíkových a draslíkových prúdov a blokáde presynaptických muskarínových a dopamínových receptorov.

Na základe svojho zloženia vitamínov má Milgamma N popri kauzálnom účinku a dobrej znášateľnosti široké možnosti použitia, ktoré sa uplatňujú pri liečbe akútnych a chronických neurologických ochorení.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Tiamín sa absorbuje z lúmenu tenkého čreva aktívnym transportným procesom. Denne sa absorbuje 8 - 15 mg. Denne sa v organizme odbúrava približne 1 mg tiamínu. Prebytok tiamínu sa vylučuje močom.

Na zistenie hladiny vitamínu B<sub>6</sub> je vhodný tryptofánový záťažový test. Po perorálnom podaní 0,1 g/kg telesnej hmotnosti L-tryptofánu sa pri normálnej hladine vylúči menej ako 30 mg/24 hod. kyseliny xanturénovej. Vysoké množstvo vylúčenej kyseliny xanturénovej poukazuje na deficit vitamínu B<sub>6</sub> v organizme.

Pyridoxín, pyridoxal, pyridoxamín sa veľmi rýchlo absorbujú a ich fosforyláciou a oxidáciou nastáva ich premena na pyridoxal-5-fosfát a pyridoxal. Hlavným odpadovým produktom je kyselina 4-pyridoxínová.

Vitamín B<sub>12</sub> uvoľnený z potravy počas trávenia sa viaže na vnútorný faktor (VF). VF je glykoproteín tvorený parietálnymi bunkami fundu a tela žalúdka. Komplex vitamín B<sub>12</sub> - VF je rezistentný voči proteolytickým enzýmom, dostáva sa až do terminálneho ilea, kde sa viaže na špecifické receptory epitelových buniek a dochádza k jeho absorpcii. Vitamín B<sub>12</sub> sa transportuje mukózou ku kapiláram krvného obehu, kde sa viaže na transportný proteín transkobalamín. Tento komplex sa rýchle vychytáva pečeňou, kostnou dreňou a inými proliferujúcimi bunkami. Absorpcia je porušená u pacientov s chýbajúcim vnútorným faktorom, u pacientov s malabsorpciou alebo s ochoreniami resp. zmenami čriev, po gastrektómii alebo s výskytom tvorby autoimunitných protilátok. Z potravy sa zvyčajne resorbuje len 1,5 - 3,5 µg vitamínu B<sub>12</sub>.

Vitamín B<sub>12</sub> sa vylučuje žlčou a vstupuje do enterohepatálneho obehu. Prechádza taktiež placentou.

Rýchlosť absorpcie lidokaínu zo svalového tkaniva je závislá od faktorov ako je miesto podania a krvné zásobenie tkanív.

Pri intravenóznom podaní je distribučný objem lidokaínu 0,6 až 4,5 l/kg. Väzba lidokaínu na plazmatické proteíny je nepriamo úmerná koncentrácii liečiva. Pri koncentráciách medzi 1 až 4 µg/ml sa viaže na proteíny z 60 až 80 %. Naviazaná frakcia tiež závisí od plazmatických hladín alfa-1-glykoproteínu. Lidokaín prestupuje placentou a hematoencefalickou bariérou a tiež sa distribuuje do materského mlieka. Lidokaín sa silne metabolizuje v pečeni. Asi 90 % podanej dávky sa dealkyluje za vzniku monoetylglycínxylididu a glycínlididu. Dochádza k ďalšej metabolizácii a metabolity sa vylučujú močom, pričom pôvodného nezmeneného lidokaínu je menej ako 10 %. U pacientov so srdovým zlyhaním, ochorením pečene následkom chronického alkoholizmu alebo chronickej alebo vírusovej hepatitídy bol zistený znížený klírens lidokaínu.

U zdravých dobrovoľníkov bol zistený celkový telesný plazmatický klírens lidokaínu približne 10 až 20 ml/min na kilogram. Biologický polčas lidokaínu je po podaní bolusovej injekcie približne 100 minút.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### *Mutagénny a tumorogénny potenciál.*

Existujú dôkazy, že metabolit 2,6-xylidín, ktorý vzniká pri metabolizácii lidokaínu môže mať mutagénny účinok u potkanov a pravdepodobne aj u ľudí.

Pozorovania sa robili *in vitro* a metabolit sa použil vo vysokých, takmer toxických koncentráciách. O tom, že by aj materská substancia lidokaín bola sama mutagénom, nemáme dodnes žiadne poznatky.

V štúdií na karcinogenitu s transplacentárnou expozíciou zvieratám a liečbou potkanov po narodení 2,6 - xylidínom viac ako 2 roky boli vysokocitlivým testovacím systémom (transplacentárna expozícia a liečba po narodení viac ako 2 roky veľmi vysokými dávkami) pozorované benígne a malígne nádory predovšetkým v nosovej dutine. Relevancia týchto nálezov pre ľudí je možná. Preto sa Milgamma N nemá používať dlhší čas vo vysokých dávkach.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

benzylalkohol  
polymetafosforečnan sodný  
hexakvanoželezitan draselný  
hydroxid sodný  
voda, na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Tiamín je inkompatibilný s látkami spôsobujúcimi oxidáciu alebo redukciu, chloridom ortuťnatým, jodidom, uhličitanmi, acetátom, sulfátom železa, kyselinou tanínovou, citrátom amonnoželeznatým ako aj s fenobarbitalom, riboflavínom, benzylpenicilínom, glukózou a metabisulfitom. Med' urýchl'uje odbúravanie tiamínu. Tiamín stráca svoj účinok so stúpajúcou hodnotou pH (pH >3).

Vitamín B<sub>12</sub> je inkompatibilný s látkami spôsobujúcimi oxidáciu alebo redukciu a so soľami ťažkých kovov. V roztokoch s obsahom tiamínu je vitamín B<sub>12</sub> podobne ako ďalšie zložky B-komplexu rýchlo rozložený produktmi odbúravania tiamínu (nízka hladina iónov železa môže tomuto odbúravaniu zabrániť). Riboflavín má tiež deštruktívny účinok, najmä pri súčasnom pôsobení svetla. Nikotínamid urýchl'uje fotolýzu, zatiaľ čo antioxidanty ju spomaľujú.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ampulka z hnedého skla (2 ml)

Veľkosť balenia: 5 a 25 ampuliek po 2 ml injekčného roztoku.  
Klinické balenie: 100 a 500 ampuliek po 2 ml injekčného roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

86/0673/95-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 02. novembra 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. marca 2006

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2023