

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Milgamma NA injekt
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ampulka (1 ml) injekčného roztoku obsahuje:
thiamini hydrochloridum 100,0 mg,
pyridoxini hydrochloridum 50,0 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nedostatok vitamínov skupiny B (Ochorenia nervového systému spôsobené nedostatkom vitamínov B₁ a B₆).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ak to nie je ináč predpísané, odporúča sa nasledovné dávkovanie:

Na začiatku liečby sa podáva raz denne 1 ml injekčného roztoku (jedna ampulka), počas následnej liečby je dávkovanie 1 – 2 ml injekčného roztoku (1 - 2 ampulky) týždenne.

Injekcie sa podávajú intramuskulárne (do svalu) alebo intravenózne (do žíl).
Dĺžka podávania sa riadi podľa závažnosti ochorenia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá (tiamínium-dichlorid a pyridoxínium-chlorid) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Alergická reakcia až šokový stav je po podaní injekčného roztoku s obsahom vitamínu B₁ veľmi zriedkavá, ale možná (pozri časť 4.8).

Pri ťažkostiach s dýchaním, tachykardii, výskyte urtikárie alebo šoku s príznakmi zlyhania krvného obehu je potrebné ihneď vyhľadať lekára.

Pri dlhodobom podávaní vitamínu B₆, ktorý obsahuje Milgamma NA injekt, v dennej dávke nad 50 mg alebo pri krátkodobom podávaní v množstve do jedného gramu, sa pozorovalo trpnutie a mravčenie rúk a nôh (príznaky periférnej senzorickej neuropatie alebo parestézie).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok vitamínu B₁ (tiamínium-dichlorid) sa znižuje, ak sa súbežne podáva cytostatikum 5-fluorouracyl.

Dlhodobá liečba furosemidom spôsobuje nedostatok vitamínu B₁, pretože dochádza k zvýšenému vylučovaniu vitamínu B₁ z organizmu.

Súbežné podávanie tzv. antagonistov pyridoxínu (lieky, ktoré majú aj antagonistický účinok na vitamín B₆, napr. hydralazín, izoniazid (INH), cykloserín, D-penicilín) môže zvýšiť potrebu vitamínu B₆.

Vitamín B₆ (pyridoxínium-chlorid) v denných dávkach 5 mg alebo viac môže znížiť účinok levodopy (liek na liečbu Parkinsonovej choroby).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Počas gravidity a laktácie sa má denný príjem vitamínov zabezpečiť primeranou výživou. Liek je vzhľadom na obsah účinných látok určený len na liečbu deficitu vitamínov skupiny B a smie sa podávať len po dôkladnom zvážení pomeru prínosu a rizika lekárom. Nebolo vykonané klinické skúšanie s Milgammou NA injekt počas gravidity.

Vitamín B₁ a B₆ prestupuje do materského mlieka.

Počas gravidity a laktácie sa nemá prekročiť maximálna denná dávka 25 mg pyridoxínium-chloridu. Keďže injekčný roztok obsahuje 50 mg pyridoxínium-chloridu v 1 ml ampulke, jeho použitie počas gravidity a laktácie je kontraindikované.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri posúdení nežiaducich účinkov sa používajú nasledujúce frekvencie:

Veľmi časté:	(≥ 1/10)
Časté:	(≥ 1/100 až < 1/10)
Menej časté	(≥ 1/1 000 až < 1/100)
Zriedkavé	(≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Veľmi zriedkavé	(< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému:

Veľmi zriedkavé: alergické reakcie (šok s príznakmi zlyhania krvného obehu, dýchavica, tachykardia, kožné reakcie spojené so svrbením a urtikáriou)(pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému:

Frekvencia nie je známa: Pri dlhodobom podávaní denných dávok nad 50 mg vitamínu B₆ sa môže vyskytnúť periférna senzorickeá neuropatia (ochorenie nervov sprevádzané trpnutím a mravčením) (pozri časť 4.4).

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

Vitamín B₁:

Pri správnom užívaní sa u ľudí nevyskytli príznaky predávkovania. Opakované parenterálne podávanie môže vyvolať anafylaktickú reakciu spojenú so zlyhaním krvného obehu. Pri predávkovaní sa ihneď vykoná intenzívna symptomatická liečba.

Veľmi vysoké dávky podávané intravenózne (nad 10 g) majú blokujúci účinok na gangliá a majú podobný účinok na prenos nervových vzruchov ako účinky kurare.

Vitamín B₆:

Príznaky predávkovania:

Vysoké dávky vitamínu B₆ môžu inhibovať tvorbu materského mlieka. Dlhodobé užívanie (niekoľko mesiacov až rokov) vitamínu B₆ v dávkach viac ako 50 mg/deň ako aj krátkodobé užívanie (2 mesiace) v dávkach viac ako 1 g/deň môže viesť k neurotoxickým účinkom.

Príznakom predávkovania je senzorická polyneuropatia, možná spolu s ataxiou. Veľmi vysoké dávky vyvolávajú kŕče. U novorodencov a dojčiat sa môže prejaviť silný sedatívny účinok, hypotónia a respiračné poruchy (dyspnoe, apnoe).

Liečba predávkovania:

Ak boli podané akútne dávky nad 150 mg/kg telesnej hmotnosti, potrebné je prijať opatrenia intenzívnej starostlivosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vitamín B₁, samotný a v kombinácii s vitamínom B₆ alebo vitamínom B₁₂
ATC-kód: A11DB

Vitamín B₁

Vitamín B₁ je esenciálnou látkou. Tiamín sa v organizme mení na biologicky aktívny tiamíndifosfát (TDP) a tiamíntrifosfát (TTP). TDP je významným koenzýmom v metabolizme sacharidov. TDP je koenzýmom pri transformácii pyruvátu na acetylkoenzým A a transketolázy v pentózovom fosfátovom cykle. Zúčastňuje sa aj pri transformácii alfa-ketoglutarátu na sukcylnikoenzým A v citrátovom cykle.

Následkom úzkeho prepojenia s metabolizmom vznikajú interakcie s ostatnými vitamínmi B-komplexu. Na zvieracích experimentálnych modeloch sa preukázal analgetický (antineuralgický) účinok.

Výskyt a požiadavky na substitúciu.

Vitamín B₁ sa v biologicky aktívnej forme ako tiamíndifosfát vyskytuje vo veľkej miere v rastlinnej a živočíšnej ríši. Rastliny a niektoré mikroorganizmy sú tiamín autotrofné. Človek patrí medzi tiamín heterotrofné organizmy.

Bohaté na tiamín sú: pívne kvasnice (15,6 mg/100 g), bravčové mäso (0,9 mg/100 g), pšeničné otruby (0,7 mg/100 g), ovsené vločky a pistácie (0,6 mg/100 g) a hrubozrnná múka (cca 0,5 mg/100 g).

Vzhľadom k vysokej využitielácii a obmedzeným možnostiam ukladania v organizme je potrebné zabezpečiť denný príjem tiamínu v dostatočnom množstve. Celkový obsah vitamínu B₁ v tele je približne 30 mg. Z tohto množstva sa 40 % vitamínu nachádza vo svaloch.

Pre prevenciu jeho nedostatku sa odporúča denný príjem 1,3 až 1,5 mg u mužov a 1,1 až 1,3 mg u žien. Počas tehotenstva je potrebné zvýšiť uvedené množstvo o 0,3 mg, počas laktácie o 0,5 mg na deň. Minimálne potrebné množstvo vitamínu B₁ u človeka je 0,3 mg/1000 kcal.

Príznaky nedostatku vitamínu B₁

Príznaky nedostatku vitamínu B₁ sa môžu vyskytnúť pri:

- pri nesprávnej výžive alebo podvýžive (napr. beri-beri), dlhodobej perenterálnej výžive, hemodialýze, malabsorpcii,
- pri chronickom alkoholizme (alkoholická kardiomyopatia, Wernickeho encefalopatia, Korsakovov syndróm,
- pri zvýšenom nároku na prísun vitamínu.

Príznaky úplného nedostatku vitamínu B₁ (beri-beri) sú periférna neuropatia spojená s poruchami citlivosti, svalová slabosť, centrálné podmienené poruchy koordinácie, ataxia, paréza ako aj psychické, gastrointestinálne a kardiovaskulárne poruchy. Rozlišuje sa suchá a vlhká forma avitaminozy B₁. Pri vlhkej forme sa okrem iných príznakov vyskytujú rozsiahle edémy. Pri chronickom alkoholizme môže nedostatok vitamínu B₁ viesť k vzniku kardiomyopatie sporej s dilatáciou pravej komory, polyneuropatie, Wernickeho encefalopatie a Korsakovovho syndrómu.

Ukazovateľmi nedostatku vitamínu B₁ sú okrem iného:

- znížená koncentrácia tiamínu v krvi, v plazme a v krvinkách
- znížené vylučovanie tiamínu do moča a znížená aktivita transketolázy.

Vitamín B₆

Fosforylovaná forma vitamínu B₆ (pyridoxal-5-fosfát, PALP) je koenzýmom mnohých enzýmov, ktoré majú vplyv v non-oxidatívnom metabolizme aminokyselín. Dekarboxyláciou aminokyselín sa zúčastňujú na tvorbe fyziologicky aktívnych amínov (adrenalin, histamin, serotonin, dopamin, tyramin), v anabolických a katabolických metabolických procesoch sa zúčastňujú pri transaminácii (aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza, gamamaslová kyselina, α -ketoglutaráttransamináza) ako aj v rôznych syntetických a rozpadových procesoch aminokyselín. Vitamín B₆ pôsobí na štyroch miestach v metabolizme tryptofánu. Počas tvorby červeného krvného farbiva vitamín B₆ katalyzuje tvorbu kyseliny α -amino β -oxoadipovej (kyseliny 5-aminolevulovej).

Vznikajú aj priame biochemické prepojenia s ostatnými vitamínmi B-komplexu.

Výskyt a požiadavky na substitúciu.

Pyridoxín, pyridoxal a pyridoxamín sa vo veľkej miere nachádzajú v rastlinnej a živočíšnej ríši. Bohaté na vitamín B₆ sú najmä kvasnice, obilniny (najmä obilné zrná), sójové bôby, pečeň, obličky, svalovina (mäso), mlieko, mliečne výrobky, zelená zelenina, zemiaky, mrkva a banány.

Pyridoxín je uložený prevažne vo svalovom tkanive vo forme pyridoxal-5-fosfátu. Potreba vitamínu B₆ závisí najmä od metabolizmu bielkovín a stúpa pri príjme bielkovín. Odporúčané množstvo vitamínu B₆ je 0,02 mg na 1 g bielkovín. Pre prevenciu jeho nedostatku sa odporúča denný príjem 1,8 mg u mužov a 1,6 mg u žien. Počas tehotenstva je potrebné zvýšiť uvedené množstvo o 1,0 mg, v čase laktácie o 0,6 mg za deň. Zvýšená potreba môže vzniknúť aj pri dlhodobom užívaní liekov, ochoreniach alebo poruchách metabolizmu.

Príznaky nedostatku vitamínu B₆

Len nedostatok vitamínu B₆ je u ľudí zriedkavý. Dostatočný príjem vitamínu B₆ nie je vždy zabezpečený u rôznych rizikových skupín napr. u dorastu, tehotných žien a starších ľudí. Nedostatok vitamínu B₆ je často spojený s nedostatočným príjmom ostatných vitamínov skupiny B. Klinické príznaky nedostatku sú rôzne. Nasledovné ochorenia môžu byť čiastočne spôsobené aj nedostatkom vitamínu B₆:

- seboroické zmeny kože podobné dermatitíde, blefarokonjunktivitída,

- hypochrómna anémia
- periférna neuritída
- hyperoxalúria s tvorbou kameňov v oblasti vývodných močových ciest
- cerebrálne krče

Ukazovateľmi nedostatku vitamínu B₆ sú medzi inými:

- zvýšené vylučovanie kyseliny xanturénovej po tryptofánovom záťažovom teste
- znížené vylučovanie kyseliny 4-pyridoxínovej
- znížené sérové hodnoty PALP
- znížená aktivita aspartátaminotransferázy v erythrocytoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vitamín B₁

Polčas vylučovania tiamínu je 1 hodina pre β -fázu. Hlavnými eliminačnými produktmi sú kyselina tiamínkarboxylová, pyramín, tiamín a množstvo nešpecifikovaných metabolitov. Čím vyšší je príjem tiamínu, tým viac nezmeneného tiamínu sa vylúči počas 4-6 hodín. Renálny klírens je pri fyziologických koncentráciach veľmi nízky a jeho hodnota je nižšia ako klírens kreatinínu.

Vitamín B₆

Pyridoxín, pyridoxal a pyridoxamín sa prevažne rýchlo vstrebávajú v hornej časti gastrointestinálneho traktu a ich maximálna exkrécia nastáva medzi 2 a 5 hodinou. Hlavným eliminačným produktom je kyselina 4-pyridoxínová. Predpokladom pre funkciu vitamínu ako koenzýmu je fosforylácia $-\text{CH}_2\text{OH}$ skupiny na 5 pozícii (PALP, pyridoxal-5-fosfát). Až 80 % PALP je v krvnej plazme viazané na bielkoviny. V ľudskom tele je deponovaných 40 až 150 mg vitamínu B₆, denná renálna exkrécia je 1,7 až 2,6 mg a rýchlosť obratu je 2,2 až 2,4 %

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vitamín B₁

Akútna, subchronická a chronická toxicita:
Pozri časť 4.9 a časť 4.8.

Mutagénny a tumorogénny potenciál:

Pri správnom klinickom používaní sa neočakávajú žiadne mutagénne účinky vitamínu B₁. Dlhodobé štúdie na zvieratách so zameraním na tumorogénny potenciál nie sú dostupné.

Reprodukčná toxicita

Vitamín B₁ sa aktívne transportuje do plodu. Koncentrácie v plode a u novorodenca sú vyššie ako koncentrácie vitamínu B₁ u matky.

Neboli vykonané žiadne klinické štúdie s dávkami vitamínu B₁ vyššími ako je denná požiadavka vitamínu počas gravidity a obdobia dojčenia.

Vitamín B₆

Akútna toxicita:

Pozri časť 4.9

Subchronická a chronická toxicita:

Perorálne podávanie 150-200 mg vitamínu B₆ (pyridoxínium-chloridu)/kg telesnej hmotnosti denne počas doby dlhšej ako 100 – 107 dní vyvolalo u psov ataxiu, svalovú slabosť, poruchy rovnováhy ako aj degeneratívne zmeny axónov a myelínových pošiev. Okrem toho sa v experimentoch na zvieratách po vysokých dávkach vitamínu B₆ vyskytli krče a poruchy koordinácie.

Mutagénny a tumorogénny potenciál:

Pri správnom klinickom používaní sa neočakávajú žiadne mutagénne účinky vitamínu B₆.

Dlhodobé štúdie na zvieratách so zreteľom na tumorogénny potenciál nie sú dostupné.

Reprodukčná toxicita

Vitamín B₆ prešupuje placentou a jeho koncentrácie v plode sú vyššie ako u matky. Vitamín B₆ nebol dostatočne skúmaný v experimentoch na zvieratách. V embryotoxickéj štúdií na potkanoch nebol naznačený teratogénny potenciál.

Podávanie veľmi vysokých dávok vitamínu B₆ u samčích potkanov viedlo k poškodeniu spermatogenézy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina vínna, voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Vitamín B₁

Tiamín sa môže úplne rozložiť v injekčných roztokoch s obsahom siričitanov.

Svetlo, teplo a oxidačné činidlá môžu inaktivovať roztoky s obsahom tiamínium-chloridu / tiamínium-dichloridu.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná ampulka

5, 10, 20, 100, 500 ampuliek po 1 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

86/0171/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. júl 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. apríl 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022