

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Milgamma NA soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml (o fiolă) soluție injectabilă conține clorhidrat de tiamină (vitamina B₁) 100 mg și clorhidrat de piridoxină (vitamina B₆) 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Boli ale sistemului nervos determinate de un deficit dovedit de vitamina B₁ (clorhidrat de tiamină) și B₆ (clorhidrat de piridoxină).

4.2 Doze și mod de administrareDoza unică și doza zilnică

În absența altor indicații, se recomandă următoarele doze:

- pentru începerea tratamentului: 1 ml (1 fiolă) soluție injectabilă Milgamma NA o dată pe zi
- pentru tratamentul de întreținere: 1 - 2 ml (1 - 2 fiole) soluție injectabilă Milgamma NA, săptămânal.

Modul și durata administrării

Soluția injectabilă se administrează intramuscular sau intravenos. În cazul administrării intravenoase, aceasta trebuie efectuată lent, într-o perioadă de peste 10 minute.

Durata administrării depinde de severitatea bolilor manifestate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea soluției injectabile conținând vitaminele B₁ și B₆ poate determina foarte rar reacții de hipersensibilitate de tip șoc anafilactic.

Aceasta se poate manifesta prin tulburare respiratorie, tahicardie, urticarie sau colaps respirator. În acest caz, sunt necesare măsuri de resuscitare adecvate.

Când vitamina B₆ este administrată pe o perioadă de timp mai îndelungată la o doză zilnică mai mare de 50 mg sau în doze mari într-o perioadă mai scurtă de timp, s-a observat apariția paresteziilor la nivelul mâinilor și picioarelor (semne de neuropatie senzorială periferică).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dozele terapeutice de vitamina B₆ pot reduce eficacitatea L-Dopa. Alte interacțiuni au fost observate cu izoniazida, D-penicilamina și cicloserina.

Tiamina are stabilitate mică în soluțiile care conțin sulfiți. Alte vitamine se pot inactiva în prezența produșilor de metabolizare ai tiaminei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Administrarea unor doze zilnice de până la 25 mg vitamina B₆ în timpul sarcinii și alăptării nu a determinat reacții adverse. În clinică nu există date suficiente privind expunerea la vitaminele din grupul B în timpul sarcinii.

Datorită concentrațiilor mari de vitamine, nu se recomandă utilizarea produsului în sarcină și în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Milgamma NA nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme și prezentate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții de hipersensibilitate cutanată (urticarie, exantem, transpirații, tahicardie) și șoc anafilactic.

Tulburări ale sistemului nervos

Cu frecvență necunoscută: utilizarea pe o perioadă de timp mai mare de 6 luni (la doze mari de vitamina B₆) poate determina neuropatie senzorială periferică (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Vitamina B₁

Nu există risc de supradozaj când administrarea s-a efectuat conform recomandărilor.

În caz de supradozaj sunt posibile reacții sistemice. Pacienții pot manifesta vertij, greață, vărsături, bradicardie, aritmii, obnubilare sau crampe.

Administrarea parenterală repetată poate determina reacție anafilactică cu colaps circulator. În funcție de simptomatologie se vor lua imediat măsurile medicale necesare.

Vitamina B₆

Administrarea timp îndelungat (luni sau ani) de vitamină B₆ la doze mai mari de 50 mg pe zi, cât și administrările în doze mai mari de 1 g/zi pe perioadă scurtă de timp (2 luni) pot determina efecte neurotoxice.

Supradozajul devine manifest în principal prin polineuropatia senzorială, posibil cu ataxie. Doze extrem de mari pot determina convulsii. În cazul nou-născuților și sugarilor poate apărea sedare puternică, hipotonie și deficiențe respiratorii (dispnee, apnee).

Tratament

Tratamentul este simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Pot fi necesare măsuri de urgență.

Nu există antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vitamina B₁ în combinații cu vitamina B₆ și/sau B₁₂; combinații, codul ATC: A11D BN1.

Vitamina B₁

Vitamina B₁ este o vitamină esențială. Tiamina este transformată în organism în pirofosfat de tiamină (PPT), formă biologic activă. PPT are rol important în metabolismul carbohidraților. Acționează ca o coenzimă în transformarea piruvatului la acetil CoA și la transketolază în ciclul pentoso-fosfatului. Mai mult, acționează în transformarea alpha-ketoglutaratului la succinil CoA în ciclul acidului citric. Datorită interconexiunilor strânse dintre metabolisme, există și interacțiuni cu celelalte vitamine din complexul B. Din modelele experimentale la animale s-a observat un efect analgezic.

Aportul și asigurarea necesarului zilnic

Vitamina B₁ este larg întâlnită sub forma sa activă biologic de pirofosfat de tiamină atât la organismele animale cât și vegetale. Plantele și câteva micro-organisme sunt tiamino-autotrofe. Organismul uman aparține grupului de organisme tiamino-heterotrofe.

Alimente bogate în tiamină sunt: drojdia de bere (15,6 mg/100 g), carnea de porc (0,9 mg/100 g), făina de țărâțe (0,7 mg/100 g), ovăzul și alunele (0,6 mg/100 g) și făina integrală (aproximativ 0,5 mg/100 g).

Datorită turnover-ului ridicat și stocării limitate, tiamina trebuie administrată zilnic, în cantități suficiente pentru a acoperi necesarul. Rezerva organismului este de aproximativ 30 mg, din care aproximativ 40 % se afla în musculatură.

Pentru evitarea avitaminozei, se recomandă o doză zilnică de vitamină B₁ de 1,3 - 1,5 mg la bărbați și 1,1 - 1,3 mg la femei. În cursul sarcinii este necesară o suplimentare cu 0,3 mg pe zi, iar în timpul alăptării cu 0,5 mg pe zi.

Necesarul minim de vitamină B₁ la om este de 0,3 mg/1000 kcal.

Simptome ale deficitului de vitamină B₁

Simptomele deficitului de vitamină B₁, împreună cu simptomele altor deficite, pot apărea în următoarele cazuri:

- Alimentație incorectă sau malnutriție (de exemplu, beri-beri), alimentație parenterală pe o perioadă îndelungată de timp, hemodializă, malabsorbție
- Alcoolism cronic (cardiomiopatie alcoolică toxică, encefalopatie Wernicke, sindromul Korsakoff)
- Creșterea necesarului de vitamină B₁.

Simptomele deficitului manifest de vitamină B₁ (beri-beri) sunt neuropatiile periferice cu tulburări senzoriale, dureri musculare, tulburări de coordonare centrale, ataxie, pareze și tulburări psihologice, gastro-

intestinale și cardiovasculare. Există o diferență între avitaminozele B₁ “uscate” și formele “umedes”. Ultima incluzând edemele extinse. În cazul alcoolismului cronic, deficitul vitaminei B₁ poate determina cardiomiopatie cu dilatarea ventriculului drept, polineuropatie, encefalopatie Wernicke și sindromul Korsakoff.

Deficitul vitaminei B₁ poate fi evidențiat și prin:

- Concentrație scăzută a tiaminei în sângele total, plasmă și în celulele sanguine
- Reducere a excreției tiaminei în urină și scăderea activității transketolazei.

Vitamina B₆

Vitamina B₆, în forma sa fosforilată (pyridoxal-5'-fosfat, PALP) este coenzima unui număr de enzime care sunt implicate, în general, în metabolismul non-oxidativ al aminoacizilor. Prin decarboxilare, ele sunt implicate în formarea aminelor fiziologic active (de exemplu adrenalina, histamina, serotonina, dopamina, tiramina), prin transaminare în procesele metabolice anabolice și catabolice (de exemplu transaminaza glutamat-oxalacetat, transaminaza glutamat-piruvat, acidul gamma-aminobutiric, transaminaza alpha-ketoglutarat), ca și în procese de scindare și de sinteză a aminoacizilor.

Vitamina B₆ intervine în patru puncte diferite ale metabolismului triptofanului. În cadrul sintezei hemoglobinei, vitamina B₆ catalizează formarea acidului alpha-amino-beta-ketoadipic. În plus, există conexiuni biochimice directe cu alte vitamine din complexul B.

Aportul și asigurarea necesarului zilnic

Piridoxina, piridoxalul și piridoxamina sunt, de asemenea, larg întâlnite atât la organismele animale cât și vegetale. Cantități mari de vitamina B₆ sunt conținute în drojdie, semințe (în particular, semințe încolțite), boabe de soia, ficat, rinichi, carne, lapte, produse lactate, vegetale verzi, cartofi, morcovi și banane, etc.

Piridoxina este stocată, în mare măsură, în mușchi sub formă de piridoxal-5'-fosfat. Necesarul de vitamină B₆ depinde esențial de turnover-ul proteic și crește cu creșterea aportului de proteine. Se recomandă un aport de 0,02 mg al vitaminei B₆ pentru fiecare gram de proteine din dietă. Pentru evitarea apariției unui deficit, necesarul zilnic de vitamină B₆ la un bărbat este de 1,8 mg și la femei de 1,6 mg. În timpul sarcinii este necesară o suplimentare cu 1,0 mg pe zi, iar în timpul alăptării cu 0,6 mg pe zi. Necesarul poate fi crescut, de exemplu, în cazul administrării de lungă durată a unor medicamente, în cazul unor afecțiuni sau tulburări metabolice.

Simptome ale deficitului de vitamină B₆

Deficitul izolat de vitamina B₆ este rar la om. Acoperirea necesarului de vitamină B₆ nu se poate întotdeauna asigura la anumite grupe de risc cum sunt adolescenții, gravide și vârstnici. Deficitul de vitamină B₆ este frecvent asociat cu un aport insuficient al altor vitamine din complexul B. Simptomele clinice variază considerabil. Următoarele boli pot fi, în parte, determinate de deficitul vitaminei B₆:

- Dermatite seboreice; blefaroconjunctivite
- Anemie hipocromă
- Nevralgii periferice
- Hiperoxalurie cu formare de calculi urinari.

Alte semne ale deficitului vitaminei B₆ sunt:

- excreție crescută a acidului xanturenic după încărcarea cu triptofan
- excreție scăzută a acidului 4-piridoxinic
- valori serice scăzute ale piridoxal-5'-fosfatului
- activitate scăzută a transaminazei glutamic-oxalacetice eritrocitare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Vitamina B₁

Tiamina are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare - faza β, de 1,0 oră. Principalii produși de excreție sunt acidul tiamino-carboxilic, piramina, tiamina și alți metaboliți care n-au fost încă identificați. Cu

cât aportul de tiamină este mai mare, cu atât se elimină mai multă tiamină nemodificată într-un interval de 4 - 6 ore. Clearance-ul real este foarte mic și se află sub clearance-ul creatininic.

Vitamina B₆

Piridoxina, piridoxalul și piridoxamina sunt cel mai rapid absorbite în partea superioară a tractului gastro-intestinal și excretate cu un maxim între 2 și 5 ore. Principalul produs de excreție este acidul 4-piridoxinic. O precondiție pentru funcționarea lui ca o coenzimă este fosforilarea grupului CH₂OH în poziția 5 (PALP). PALP se leagă aproximativ 80% de proteinele din sânge. Rezervele de vitamina B₆ în organism sunt de 40 mg - 150 mg, excreția renală zilnică este de 1,7 mg - 3,6 mg și rata turnover-ului zilnic este de 2,2% - 2,4%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul mutagen și carcinogen

Studiile la animale privind potențialul carcinogen al vitaminei B₁ nu sunt relevante.

Nu sunt disponibile studii pe termen lung la animale privind potențialul carcinogen al vitaminei B₆.

Toxicitate cronică /toxicitate subcronică

Administrarea orală a 150-200 mg de vitamină B₆ (clorhidrat de piridoxină)/kg și zi timp de 100 - 107 zile determină ataxie, dureri musculare, tulburări de echilibru și modificări degenerative ale axonilor și a tecii de mielină la câine. Mai mult chiar, în experiențele la animale, doze mari de vitamină B₆ determină convulsii și tulburări de coordonare.

Toxicitate fetală

Vitamina B₆ nu a fost suficient testată în experimente la animale. Într-un studiu de embriotoxicitate la șobolani nu s-a observat un potențial efect teratogen.

La șobolanii masculi, administrarea unei doze foarte mari de vitamină B₆ a determinat efecte negative asupra spermatogenezei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid tartric

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Tiamina este instabilă în soluții neutre sau alcaline, oxidante sau reducătoare; de aceea, nu se recomandă administrarea împreună cu carbonați, acetați, ioduri, sulfat de fier, citrat aminoferic, clorură de mercur, barbiturice, riboflavină, benzilpenicilină, glucoză. De asemenea, stabilitatea este slabă în soluții conținând metabisulfiți ca antioxidant sau conservant. Lumina, căldura și agenții oxidanți pot inactiva soluțiile de tiamină. Cuprul accelerează degradarea tiaminei.

În soluțiile care conțin tiamină, vitamina B₁₂ și alți factori ai complexului B sunt distruși rapid de producții de degradare ai tiaminei (concentrațiile scăzute de ioni de fier pot preveni acest proces).

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 - 8°C).

A se ține fiolele în cutia din carton, pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă brună tip I, prevăzute cu punct de rupere, a câte 1 ml soluție injectabilă
Cutie cu 10 fiole din sticlă brună tip I, prevăzute cu punct de rupere, a câte 1 ml soluție injectabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția injectabilă trebuie injectată adânc intramuscular. În cazul administrării intravenoase, aceasta trebuie efectuată lent, într-o perioadă de peste 10 minute.

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9498/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.