

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****milgamma® N****Injektionslösung**

Thiaminchloridhydrochlorid (Ph. Eur.) 100 mg
 Pyridoxinhydrochlorid 100 mg
 Cyanocobalamin 1 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2 ml Injektionslösung enthalten:

Thiaminchloridhydrochlorid 100 mg
 Pyridoxinhydrochlorid 100 mg
 Cyanocobalamin 1 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält
 40 mg Benzylalkohol
 20 mg Lidocainhydrochlorid
 in 2 ml Injektionslösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Rote, klare Injektionslösung in einer 2 ml Braunglasampulle zur intramuskulären Injektion

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂, die ernährungsmäßig nicht behoben werden können.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

In schweren und akut schmerzhaften Fällen zur Erzielung eines rasch einsetzenden hohen Blutspiegels zunächst täglich eine Injektion (2 ml). Nach Abklingen des akuten Stadiums und bei leichteren Erkrankungen 2–3 mal wöchentlich 1 Injektion.

Die ärztliche Therapiekontrolle im Wochenrhythmus wird empfohlen.

Eine Umstellung auf eine orale Therapie ist zum frühest möglichen Zeitraum anzustreben.

Kinder

milgamma N darf nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden. (siehe Kapitel 4.3)

Art der Anwendung

Die Injektionen werden tief intramuskulär (i. m.) verabreicht.

Warnhinweise zur versehentlichen intravenösen Injektion

milgamma N darf ausschließlich intramuskulär (i. m.) und nicht intravenös (i. v.) in die Blutbahn injiziert werden. Eine versehentliche intravenöse Injektion muss je nach Schweregrad der auftretenden Symptome ärztlich oder unter stationären Bedingungen überwacht werden.

Im Injektionsintervall, zur Nachbehandlung und in leichten Fällen 3 × täglich 1 Dragee milgamma 100.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei schweren Überleitungsstörungen und akut dekompensierter Herzinsuffizienz sollte das Präparat nicht angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bei täglichen Vitamin B₆-Dosen bis zu 25 mg bestehen keine Bedenken in der Schwangerschaft und Stillzeit. Das Präparat enthält 100 mg/Ampulle zu 2 ml, weshalb es in diesen Fällen nicht angewendet werden sollte.

Es ist der Hinweis unter „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu Benzylalkohol zu beachten.

Kinder

milgamma N darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol und der hohen Dosis der in milgamma N vorliegenden Vitamine nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden.

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

milgamma N Injektionslösung darf ausschließlich intramuskulär (i. m.) und nicht intravenös (i. v.) in die Blutbahn injiziert werden. Eine versehentliche intravenöse Injektion muss je nach Schweregrad der auftretenden Symptome ärztlich oder unter stationären Bedingungen überwacht werden. Das Arzneimittel kann bei einer Anwendung über einen Zeitraum von sechs Monaten hinaus Neuropathien hervorrufen. milgamma N enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit (Ampulle), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

milgamma N enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosiereinheit (Ampulle).

milgamma N enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thiamin wird durch sulfithaltige Lösungen vollständig abgebaut. Andere Vitamine können in Anwesenheit von Vitamin B₁-Abbauprodukten inaktiviert werden. Therapeutische Dosen von Vitamin B₆ können die Wirkung von L-Dopa abschwächen. Weitere Wechselwirkungen bestehen mit INH, D-Penicillamin und Cycloserin.

Bei der parenteralen Applikation von Lidocain kann bei zusätzlicher Anwendung von Epinephrin oder Norepinephrin eine Verstär-

kung der kardialen Nebenwirkungen auftreten. Weitere Wechselwirkungen bestehen mit Sulfonamiden.

Bei einer Überdosierung von Lokalanästhetika dürfen Epinephrin und Norepinephrin nicht zusätzlich angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

In der Schwangerschaft beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 1,2 mg im 2. Trimester und 1,3 mg im 3. Trimester und für Vitamin B₆ ab dem 4. Monat 1,9 mg. In der Schwangerschaft dürfen diese Dosierungen nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B₁- und B₆-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosen bislang nicht belegt ist.

Stillzeit

In der Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 1,3 mg und für Vitamin B₆ 1,9 mg. Vitamin B₁ und B₆ gehen in die Muttermilch über. Hohe Dosen von Vitamin B₆ können die Milchproduktion hemmen.

Eine Anwendung dieses Präparates während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

Es ist der Hinweis unter „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu Benzylalkohol zu beachten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig: (≥ 1/10)

Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten: (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Exantheme, Atemnot, Schockzustände, Angioödem).

Herzerkrankungen:

Sehr selten: Tachykardie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: Schweißausbrüche, Akne, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Nicht bekannt: Systemische Reaktionen sind durch schnelle Anflutung (versehentliche iv.-Injektion, Injektion in stark durchblutetes



Gewebe) oder durch eine Überdosierung möglich. Es können Schwindel, Erbrechen, Bradykardie, Rhythmusstörungen, Benommenheit und Krämpfe auftreten. Brennen an der Injektionsstelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Webseite: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei auftretenden Symptomen ist eine Behandlung durch den Arzt erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Vitaminpräparat/ Neuropathiepräparat
ATC-Code: A11DB01/N07XB52

Die neurotrophen Vitamine des B-Komplexes haben eine günstige Wirkung auf entzündliche und degenerative Erkrankungen der Nerven und des Bewegungsapparates. Sie werden nicht nur eingesetzt, um Mangelzustände zu beheben, sondern haben hochdosiert weitergehende pharmakologische Eigenschaften, wodurch sich die mit milgamma N erzielbaren analgetischen Wirkungen erklären.

Vitamin B₁ wird auch als antineuritische Vitamin bezeichnet. Es reguliert in der phosphorylierten Form (TPP) als Carboxylase den Kohlenhydratabbau und wird gegen acidotische Stoffwechselstörungen eingesetzt.

Vitamin B₆ reguliert den Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratabbau. Seine neurotrope Wirkung wird z.B. bei der Isonikotinsäurehydrazid-Therapie zur Vermeidung von Neuritiden genutzt. Extrapyramidale Symptome werden durch seine Hirnstammwirkung gedämpft.

Vitamin B₁₂ ist für den Zellstoffwechsel, eine normale Blutbildung und die Funktion des Nervensystems unentbehrlich. Es katalysiert die biologische Nukleinsäuresynthese und damit den Aufbau neuer Zellkerne. In hoher Dosierung zeigt Vitamin B₁₂ darüber hinaus analgetische Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Thiamin wird durch einen aktiven Transportprozess aus dem Darmlumen absorbiert. Die Absorption ist auf 8–15 mg täglich begrenzt. Ca. 1 mg Thiamin wird täglich im

Organismus abgebaut. Ein Überschuss an Thiamin wird über den Urin ausgeschieden.

Zur Ermittlung des Vitamin B₆-Status eignet sich der Tryptophanbelastungstest. Nach oraler Verabreichung von 0,1 g L-Tryptophan pro kg Körpergewicht beträgt die Xanthurensäureausscheidung im Allgemeinen weniger als 30 mg/24 Stunden. Eine höhere Xanthurensäureausscheidung weist auf das Vorliegen eines Vitamin B₆- Mangels hin.

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin werden sehr rasch absorbiert und zu Pyridoxal-5-Phosphat (PALP) und Pyridoxal phosphoryliert und oxidiert. Das Hauptausscheidungsprodukt stellt die 4-Pyridoxinsäure dar.

Das während des Verdauungsvorganges aus der Nahrung freigesetzte Vitamin B₁₂ wird an den Intrinsic Factor (IF) gebunden. Dieses Glykoprotein wird durch die Parietalzellen des Magens gebildet. Der Vitamin B₁₂-IF-Komplex ist gegenüber proteolytischen Enzymen resistent und gelangt in das distale Ileum, wo ihn spezifische Rezeptoren binden und so die Resorption des Vitamins gewährleisten. Vitamin B₁₂ wird durch die Mukosa zur kapillären Zirkulation transferiert, wo es an das Transportprotein gebunden wird. Dieser Komplex wird durch die Leber, das Knochenmark und andere proliferierende Zellen rasch aufgenommen. Die Absorption wird bei Patienten mit fehlendem Intrinsic-Factor, bei Patienten mit Malabsorption oder mit Erkrankungen bzw. Veränderungen des Darms, nach Gastrektomie oder bei Vorliegen von Autoimmunantikörperbildung gestört. Aus der Nahrung werden im Normalfall nur 1,5–3,5 µg Vitamin B₁₂ absorbiert. Vitamin B₁₂ wird über die Galle ausgeschieden und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Vitamin B₁₂ geht in die Plazenta über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Beim Tier bewirken sehr hohe Dosen von Vitamin B₁ Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf. Die orale Verabreichung von 150–200 mg Vitamin B₆ (Pyridoxinhydrochlorid)/kg/KG/Tag über einen Zeitraum von 100–107 Tagen verursachte bei Hunden Ataxien, Muskelschwäche, Gleichgewichtsstörungen sowie degenerative Veränderungen der Axone und Myelinscheiden. Ferner sind im Tierversuch nach hohen Vitamin B₆-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten. Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B₁ und B₆ nicht zu erwarten. Langzeitstudien am Tier zum tumor erzeugenden Potential von Vitamin B₁ und B₆ liegen nicht vor. Vitamin B₁ wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen im Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin B₁-Konzentrationen. Hohe Dosen von Vitamin B₁ wurden im Tierversuch unzureichend untersucht. Vitamin B₆ ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen. Vitamin B₆ ist im Tierversuch unzureichend geprüft.

In einer Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes Potential.

Bei männlichen Ratten führte die Gabe von sehr hohen Dosen von Vitamin B₆ zu Spermatogeneschäden.

Aus der vorliegenden Literatur ergeben sich keine Erkenntnisse über mutagene, kanzerogene oder reproduktionstoxische Eigenschaften von Vitamin B₁₂.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält: 40 mg Benzylalkohol, 20 mg Lidocainhydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke, Stoffe zur physiologischen pH-Einstellung (Natriumhydroxid), Kaliumhexacyanoferrat III, Natriumpolyphosphat

6.2 Inkompatibilitäten

Thiamin ist inkompatibel mit oxidierenden und reduzierenden Substanzen, Quecksilberchlorid, Jodid, Karbonat, Acetat, Eisensulfat, Tanninsäure, Eisenammoniumcitrat, sowie mit Phenobarbital-Natrium, Riboflavin, Benzylpenicillin, Glukose und Metabisulfit. Kupfer beschleunigt den Abbau von Thiamin; außerdem bündelt Thiamin bei steigenden pH-Werten seine Wirkung ein (> pH 3).

Vitamin B₁₂ ist inkompatibel mit oxydierenden und reduzierenden Substanzen, und mit Schwermetallsalzen. In Lösungen, die Thiamin enthalten, wird Vitamin B₁₂ wie auch andere Faktoren des B-Komplexes durch Abbauprodukte des Thiamins schnell zerstört (niedrige Konzentrationen von Eisenionen können davor schützen). Auch Riboflavin, insbesondere unter gleichzeitiger Lichteinwirkung, übt einen destruktiven Effekt aus; Nikotinamid beschleunigt die Photolyse, während Antioxidantien hemmend wirken.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

milgamma N Injektionslösung ist 3 Jahre haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) lagern. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach Ablauf des Verfalldatums darf milgamma N nicht mehr angewendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen N 1 zu 2 ml Injektionslösung
10 Ampullen N 2 zu 2 ml Injektionslösung
20 Ampullen N 3 zu 2 ml Injektionslösung
Bündelpackungen mit 20 (2 × 10) Ampullen zu 2 ml Injektionslösung
Klinikpackungen mit 100 und 500 Ampullen zu je 2 ml (Bündelpackungen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Tel.: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
E-Mail: info@woerwagpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 6246528.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.05.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt