

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

Wirkstoffe: Thiaminchloridhydrochlorid  
(Ph. Eur.) 100 mg;  
Pyridoxinhydrochlorid 100 mg;  
Cyanocobalamin 1 mg

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

2 ml Injektionslösung enthalten:

Wirkstoffe:  
Thiaminchloridhydrochlorid 100 mg  
Pyridoxinhydrochlorid 100 mg  
Cyanocobalamin 1 mg

Sonstige Bestandteile:

Enthält 40 mg Benzylalkohol und 20 mg Lidocainhydrochlorid in 2 ml Injektionslösung

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung zur intramuskulären Injektion

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub>, die ernährungsmäßig nicht behoben werden können.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Dosierung

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.

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 sonstigen Bestandteile.

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Bei täglichen Vitamin B<sub>6</sub>-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.

Kinder und ältere Menschen

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.

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 Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit (2 ml).

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Thiamin wird durch sulfithaltige Lösungen vollständig abgebaut. Andere Vitamine können in Anwesenheit von Vitamin B<sub>1</sub>-Abbauprodukten inaktiviert werden. Therapeutische Dosen von Vitamin B<sub>6</sub> 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 Verstärkung der kardialen Nebenwirkungen auftreten. Weitere Wechselwirkungen bestehen mit Sulfonamiden.

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

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

In der Schwangerschaft und Stillzeit trägt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B<sub>1</sub> 1,4–1,6 mg und für Vitamin B<sub>6</sub> 2,4–2,6 mg. In der Schwangerschaft dürfen diese Dosierungen nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B<sub>1</sub>- und B<sub>6</sub>-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosen bislang nicht belegt ist.

Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub> gehen in die Muttermilch über.

Hohe Dosen von Vitamin B<sub>6</sub> können die Milchproduktion hemmen.

Eine Anwendung dieses Präparates während der Schwangerschaft und Stillzeit soll-

te nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.

**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)

In Einzelfällen sind Schweißausbrüche, Tachykardie, Akne, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria beschrieben worden.

In Einzelfällen können Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Exantheme, Atemnot, Schockzustände, Angioödem) auftreten.

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.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Nicht bekannt: 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

Website: <http://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 B<sub>1</sub> wird auch als antineuritische Vitamin bezeichnet. Es reguliert in der phosphorylierten Form (TPP) als Carboxylase den Kohlenhydratabbau und wird gegen acidotische Stoffwechselstörungen eingesetzt.

Vitamin B<sub>6</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>6</sub>-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 B<sub>6</sub>-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 B<sub>12</sub> wird an den Intrinsic Factor (IF) gebunden. Dieses Glykoprotein wird durch die Parietalzellen des Magens gebildet. Der Vitamin B<sub>12</sub>-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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> absorbiert.

Vitamin B<sub>12</sub> wird über die Galle ausgeschieden und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Vitamin B<sub>12</sub> geht in die Plazenta über.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Beim Tier bewirken sehr hohe Dosen von Vitamin B<sub>1</sub> Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf.

Die orale Verabreichung von 150–200 mg Vitamin B<sub>6</sub> (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 B<sub>6</sub>-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub> nicht zu erwarten.

Langzeitstudien am Tier zum tumor erzeugenden Potential von Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub> liegen nicht vor.

Vitamin B<sub>1</sub> wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen im Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin B<sub>1</sub>-Konzentrationen.

Hohe Dosen von Vitamin B<sub>1</sub> wurden im Tierversuch unzureichend untersucht.

Vitamin B<sub>6</sub> ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen.

Vitamin B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub> zu Spermatogeneschäden.

Aus der vorliegenden Literatur ergeben sich keine Erkenntnisse über mutagene, kanzerogene oder reproduktionstoxische Eigenschaften von Vitamin B<sub>12</sub>.

## 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 B<sub>12</sub> ist inkompatibel mit oxydierenden und reduzierenden Substanzen, und mit Schwermetallsalzen. In Lösungen, die Thiamin enthalten, wird Vitamin B<sub>12</sub> wie auch andere Faktoren des B-Komplexes durch Abbauprodukte des Thiamins schnell zer-

stört (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 vor Licht schützen.

Nach Ablauf des Verfalldatums darf milgamma® N nicht mehr angewendet werden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen  zu 2 ml Injektionslösung  
10 Ampullen  zu 2 ml Injektionslösung  
20 Ampullen  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)

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
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 ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23.05.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt