

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

milgamma[®] 100
100 mg / 100 mg coated tablets

милгамма[®] 100
100 mg / 100 mg обвити таблетки

INN:

Бенфотиамин (*Benfotiamine*)

Пиридоксинов хидрохлорид (*Pyridoxine hydrochloride*)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>И-4966</u> , <u>22.05.09</u>
Одобрено: <u>31/10.02.09</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества:

Една обвита таблетка съдържа:

Бенфотиамин (мастноразтворим дериват на витамин В₁) 100 mg

Пиридоксинов хидрохлорид (витамин В₆) 100 mg

За останалите съставки, вижте т.б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Системни неврологични заболявания при които е установен дефицит на витамин В₁ и В₆.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка с единични и дневни дози

В случай, че не е предписано нищо друго, да се приемат до 3 обвити таблетки милгамма 100 дневно.

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност.

След четириседмична терапия лекарят трябва да реши дали са необходими следващи терапевтични мерки.

4.3. Противопоказания

Милгамма 100 не трябва да се приема от пациенти, които са свръхчувствителни към тиамин, бенфотиамин, пиридоксин хидрохлорид или някое от помощните вещества на лекарствения продукт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Пациенти с наследствена фруктозна нетолерантност, глюкозно-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтозна недостатъчност не трябва да приемат милгамма 100.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Терапевтични дози витамин В₆ могат да намалят действието на *L-Dopa*.
Други взаимодействия могат да настъпят с *INH, D-Penicillamine, Cycloserine*.

4.6. Бременност и кърмене

Препоръчителната дневна доза витамин В₁ по време на бременност и кърмене е 1,4 – 1,6 mg, а за витамин В₆: 2,4 – 2,6 mg. По време на бременност тези дози могат да бъдат превишавани само ако е доказано, че пациентът страда от недостатъчност на витамини В₁ и В₆, тъй като приемането на по-високи от препоръчителните дневни дози не е доказано като безопасно.

Витамините В₁ и В₆ преминават в майчиното мляко, като високи дози от витамин В₆ могат да възпрепятстват лактацията. Ето защо, по време на бременност и кърмене този лекарствен продукт трябва да се предписва само след внимателна преценка на рисковете и ползите от лечението.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Милгамма 100 не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При оценяването на нежеланите лекарствени реакции са използвани следните данни за честотата на тяхното проявление:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)

Много редки: $< 0,01\%$, вкл. отделни съобщения

В отделни случаи е наблюдавана алергична свръхчувствителност с кожни реакции, уртикария и шокови състояния.

4.9. Предозиране

Витамин В₁ притежава голяма терапевтична ширина. При по-продължителен прием на витамин В₆ - над 2 месеца, в дневни дози над 1 g могат да се появят невротоксични въздействия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Разпространение и задоволяване потребностите на организма

Витамин В₁ и неговите фосфорилирани деривати са широко разпространени в растителното и животинското царство. Растенията и някои микроорганизми са тиаминавтотрофни. Човекът спада към тиаминхетеротрофните организми, а наличността в тялото на около 30 mg витамин В₁. Поради високия *turn-over-rate* и ограниченото натрупване, тиаминът трябва да се приема дневно в достатъчни количества за покриване нуждите на организма. При младежи, хора в напреднала възраст,



при продължителни периоди на неправилно или недостатъчно хранене, както и при парентерално хранене често се установява дефицит на витамин В₁. Минималната необходимост от тиамин при човека възлиза на 0,2 - 0,3 mg/1000 kcal. За да се предотвратят състояния на дефицит се препоръчва дневен прием на витамин В₁ – при мъже между 1,3 и 1,5 mg/дневно, а при жени между 1,1 и 1,3 mg/дневно. През бременността е необходима една добавка към приема от 0,3 mg/дневно, а по време на кърмене – 0,5 mg/дневно.

Пиридоксинът, пиридоксалът и пиридоксаминът са често срещани в растителните и животинските продукти. В организма на човека се съдържат 40 – 150 mg витамин В₆, дневната бъбречна екскреция е 1,7 – 2,6 mg, а стойностите на *turn-over-rate* са 2,2 – 2,4%. Потребността зависи от протеиновата обмяна и се увеличава с вноса на белтъци. За да се предотвратят състояния на дефицит се препоръчва дневният прием на витамин В₆ при мъже да е 2,3 mg/дневно, а при жени – 2,0 mg/дневно. През бременността е необходима една добавка към приема от 1,0 mg/дневно, а по време на кърмене – 0,6 mg/дневно.

Клинични данни

Данните относно изхранването на населението показват, че витамините В₁ и В₆ са критичните В-комплекс-витамини. С биохимични методи често може да бъде установен недостатъчен внос в организма при младежи, хора в напреднала възраст, при хроничен алкохолизъм, след по-продължително неправилно, или недостатъчно хранене, след диети за намаляване на телесното тегло или продължително парентерално хранене.

Индикации за недостатъчност на витамин В₁ са: понижените концентрации на тиамин в обща кръв и в плазма (стойности на нормата: между 2 и 4 µg/100 ml), намалено отделяне на тиамин с урината, намаляване на нивото транскетолазите и увеличаване коефициента на активиране на еритроцитната транскетолаза.

Индикации за недостатъчност на витамин В₆ са: повишеното отделяне на ксантурен след обременяване с триптофан, намаленото отделяне на 4-пиридоксинова киселина, понижените серумни стойности на пиридоксин и на пиридоксин-5-фосфат (стойности на нормата: средно 1,2 µg/100 ml), увеличен коефициент на активиране на еритроцитната глутамат-оксалацетат-трансаминаза.

Витамин В₁ е есенциална субстанция. Бенфотиаминът, като липоразтворим дериват на витамин В₁ (тиамин), се фосфорилира в организма до биологичноактивния тиаминпирофосфат (ТРР) и тиаминтрифосфат (ТТР).

Тиаминпирофосфатът (ТРР) се включва като коензим с важна функция във въглехидратната обмяна. Той е коензим на пируват-декарбоксилазата, на 2-оксоглутаратдеhidрогеназата и на транскетолазата. В пентозофосфатния цикъл, ТРР участва в преноса на алдехидни групи.

Витамин В₆, в своята фосфорилирана форма (пиридоксал-5-фосфат, P₅ALP) е коензим на голям брой ензими, които участват в общата неокислителна обмяна на аминокиселините. Те са участвали чрез процесите на декарбоксилиране в образуването на биологично активни амини (напр. адреналин, хистамин, серотонин, допамин, тирамин), чрез трансаминиране – в анаболната и катаболната обмяна (напр. глутамат-оксалацетат-трансаминаза, глутамат-пируват-трансаминаза, гама-аминомаслена киселина-, алфа-кетоглутарат- трансаминаза), както и в различни процеси на разграждане и на синтез на аминокиселини. Витамин В₆ се намесва на четири различни места в обмяната на триптофана. В рамките на синтеза на кръвни пигменти витамин В₆ катализира образуването на алфа-амино-бета-кетoadипиновата киселина.



Въз основа на тесни връзки в обмяната на веществата съществуват взаимодействия между витамин В₁ и витамин В₆, както и с други В-комплекс витамини.

Чрез животински експериментални модели и при двата витамина беше доказано аналгетично (антиневралгично) действие.

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствен продукт за лечение на невропатии.

АТС-код: N 07 XB 56

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приема се, че перорално приетия витамин В₁ подлежи на дозозависим двоен транспортен механизъм: активна резорбция до концентрации $\leq 2 \mu\text{mol}$ и пасивна дифузия при концентрации $\geq 2 \mu\text{mol}$.

Разпределение

За пасажа през чревната мукоза се предполага един преносен (*carrier*) механизъм, докато преминаването от страна на серозата в кръвта е зависимо от АТФ-азата. За осъществяване на резорбция, чрез фосфатази трябва да се отделят фосфатните остатъци от фосфорилираните тиаминови деривати. Резорбцията се осъществява основно през лигавицата на дванадесетопръстника, и по-малко в горните и средни отдели на тънките черва.

Основните продукти на елиминиране са тиаминкарбонови киселини, пирамин, тиамин и редица неидентифицирани до момента метаболити.

След орален прием на бенфотиамин от фосфатазите в червата се извършва дефосфорилиране до S-бензоилтиамин (SBT). Той е липидоразтворим и поради това притежава голям пермеабилитет. SBT се резорбира без значимо преобразуване в тиамин. Ензимното дебензоилиране до тиамин и до биологично активен коензим се извършва в по-късен стадий.

Въз основа на сравнителни опити се доказва, че бенфотиаминът се резорбира по-бързо, по-добре и в по-големи количества в сравнение с водоразтворимия тиамин хидрохлорид. След перорално въвеждане на бенфотиамин, в плазма и в отцентрофугирани кръвни клетки се доказва по-висока и по-дълго задържаща се концентрация на тиамин, отколкото след прием на еквивалентни количества тиамин хидрохлорид. Доказано е, че и от двете субстанции в организма се образува биологично активен коензим тиаминпирофосфат и тиаминтрифосфат. С помощта на аврорадиография на цялостен животински организъм с маркиран бенфотиамин можа да се докаже особено висока радиоактивност в мозъка, сърдечния мускул и в диафрагмата.

Елиминиране

Витамин В₆ и неговите деривати се резорбират бързо чрез пасивна дифузия главно в горните отдели на стомашно-чревния тракт и се елиминират в течение на 2 до 5 часа. В кръвната плазма пиридоксал-5-фосфата и пиридоксала се свързват с албумин. Транспортната форма е пиридоксал. За преминаването през клетъчната мембрана, свързаният с албумин пиридоксал-5-фосфатът се хидролизира до пиридоксал от алкалната фосфатаза.

Въз основа на резултатите от експерименти с животни при витамин В₁ (респ. бенфотиамин) може да се очаква антиноцицептивно действие. От приложеното приложение



алкохолици е известно позитивното повлияване на транскетолазните активиращи фактори.

Изтъква се ефективността на високодозирания прием на витамин В₁ при енцефалопатия на Вернике и се оценява като доказателство за въздействието на витамина върху ЦНС. От друга страна бе потвърдено, че при продължаващото влияние на ноксата (алкохола), приемът на витамин В₁ остава без ефект. Витамин В₆ повлиява перцепцията студено-топло и има положително въздействие при нарушения във функциите на моторните, сетивните и вегетативните нервни влакна.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Много високи дози от витамин В₁ предизвикват брадикардии. Могат да се появят симптоми на блокиране на вегетативните ганглии и на моторните плочки.

Пероралното приемане на витамин В₆ (пиридоксин хидрохлорид) от кучета при дози 150-200 mg на килограм живо тегло в продължение на 100 – 107 дни предизвиква атаксия, мускулна слабост, нарушения в равновесието и дегенеративни промени на аксоните и миелиновите обвивки. При допълнителни експерименти с животни при високи дози витамин В₆ са били регистрирани конвулсии и нарушения в координацията.

В условия на клинично приложение на витамин В₁ и витамин В₆ не са регистрирани мутагенни въздействия.

Не са налични дългосрочни изследвания върху животни във връзка с карциногенния потенциал на витамин В₁ и витамин В₆.

Витамин В₁ се транспортира активно в плода. След прием са регистрирани по-високи концентрации в зародиша и новороденото, отколкото тези при майката.

Въздействието на свръхдози витамин В₁ не е изследвано достатъчно при експерименти с животни.

Витамин В₆ прониква през плацентата и концентрациите в плода са по-високи от тези при майката.

Въздействието на високи дози витамин В₆ не е изследвано достатъчно при експерименти с животни.

В изследване за ембриотоксичност при плъхове са били регистрирани индикации за тератогенен потенциал.

Приемането на високи дози витамин В₆ от мъжки плъхове е довело до увреждане на сперматогенезата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Високо дисперсен силициев диоксид, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, повидон, талк, дълговерижни глицериди, шеллак, захароза, калциев карбонат, арабска гума, царевично нишесте, титанов диоксид (E171), макрогол 6000, глицерол 85%, полисорбат 80, монтан гликол вакс.

- свободен от глутен, не съдържа лактоза-

6.2. Несъвместимости

Не са установени

6.3. Срок на годност

милгамма 100 обвити таблетки има срок на годност 5 години.



SPC Milgamma 100 coat.tabl. 100 mg/100 mg

Продуктът не трябва да се използва след изтичане срока на годност отбелязан върху блистера и картонената кутия.

6.4. Специални условия на съхранение

милгамма 100 трябва да се съхранява на защитени от светлина места при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Опаковки от по 30, 60 и 100 обвити таблетки.

Възможно е не всички големини опаковки да се предлагат на пазара.

6.6. Особени указания за приложение

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Германия

Tel.: 0049(0)7031 / 6204-0

Fax: 0049(0)7031 / 6204-31

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20030409

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10.06.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2009

