# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

милгамма 100 100 mg/100 mg обвити таблетки

milgamma 100 100 mg/100 mg coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа:

Бенфотиамин (мастноразтворим дериват на витамин B1) *(Benfotiamine)* 100 mg

Пиридоксинов хидрохлорид (витамин В6) *(Pyridoxine hydrochloride)* 100 mg

Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа 92,399 mg захароза и 0,7 mg натрий на таблетка.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка.

Бели изпъкнали обвити таблетки с гладка повърхност.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Системни неврологични заболявания при които е установен дефицит на витамин B1 и В6.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Педиатрична популация*

Липсват данни относно приложението на милгамма 100 при деца.

Милгамма 100 не трябва да се прилага при деца на възраст до 18 години, тъй като няма достатъчен терапевтичен опит в тази възрастова група.

*Дозировка с единични и дневни дози*

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

След курс на лечение не по-дълъг от 4 седмици, лекуващият лекар трябва да реши дали да продължи терапията с високата дозировка на витамин Вб и витамин B1 (3 пъти по 1 обвита таблетка дневно). При необходимост дозировката трябва да бъде намалена до 1 таблетка дневно, за да се намали риска от витамин Вб-свързана невропатия.

*Пациенти в старческа възраст (над 65 години)*

Липсват данни относно приложението на милгамма 100 при пациенти в

### Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
* При бременност и кърмене.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Милгамма 100 може да доведе до невропатия, в случай че се приема за период по-дълъг от 6 месеца.

Милгамма 100 съдържа захароза и натрий.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозно-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтозен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Терапевтичните дози на витамин В6 могат да намалят действието на L-допа.

Едновременната употреба на пиридоксинови антагонисти (напр. хидралазин, изониазид /INH/,D-пенициламин, циклозерин, алкохол и продължителната употреба на естроген-съдържащи перорални контрацептиви, може да доведе до дефицит на витамин В6.

Тиамин се деактивира от 5-флуороурацил, тъй като 5-флуороурацил конкурентно инхибира фосфорилирането на тиамин до тиамин пирофосфат.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Препоръчителната дневна доза на витамин Bi по време на бременност и кърмене е 1,4 - 1,6 mg, а за витамин В6: 2,4 - 2,6 mg.

Приемането на по-високи от препоръчителните дневни дози не е доказано като безопасно. Поради тази причина милгамма 100 е противопоказана при бременност.

### Кърмене

Витамин В1 и Витамин В6 преминават в майчиното мляко и високите дози от витамин Вб могат да потиснат лактацията. Поради тази причина, милгамма 100 е противопоказан по време на кърмене.

## 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 (≥ 1/10)

Чести (≥1/100 до ≤1/10)

Нечести (≥1/1,000 до < 1/100)

Редки (≥ 1/10,000 до <1/1,000)

Много редки (<1/10 000), включително единични случаи.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на имунната система

Много редки: В единични случаи могат да се проявят реакции на свръхчувствителност (уртикария, екзантем), включително шокови състояния.

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: Продължителната употреба за период по-дълъг от 6 месеца може да причини периферна сензорна невропатия.

Стомашно-чревни нарушения

Много редки: изолирани случаи на стомашно-чревна дисфункция, напр. гадене или други оплаквания са докладвани по време на клинични изпитвания. Причинно-следствена връзка с витамин B1 и/или В6, както и възможна дозозависимост все още не са категорично установени.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрезИзпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8,1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Витамин B1 притежава широк терапевтичен спектър. В случай на по-продължителен прием на витамин B6 над 2 месеца в дневни дози над 1 g, могат да се появят невротоксични въздействия.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

*Разпространение и задоволяване на потребностите на организма*

Витамин B1 и неговите фосфорилирани деривати са широко разпространени в растителното и животинското царство. Растенията и някои микроорганизми са тиаминавтотрофни. Човекът спада към тиаминхетеротрофните организми, като съдържанието на витамин Bi в организма е около 30 mg. Поради бързия метаболизъм и ограниченото натрупване, тиамин трябва да се приема ежедневно в достатъчни количества, за покриване нуждите на организма. При юноши, хора в старческа възраст, алкохолици, както и при продължителни периоди на неправилно или недостатъчно хранене, или при парентерално хранене често се установява дефицит на витамин В1 Минималната потребност от тиамин при хора възлиза на 0,2 - 0,3 mg/1000 kcal. За да се предотвратят състояния на дефицит от тиамин се препоръчва дневен прием на витамин B1 при мъже между 1,3 и 1,5 mg/дневно, а при жени между 1,1 и 1,3 mg/дневно. По време на бременност е необходимо допълнително количество от 0,3 mg/дневно, а по време на кърмене - 0,5 mg/дневно.

Пиридоксин, пиридоксал и пиридоксамин се срещат в изобилие в растителните и животинските продукти. В организма на човека се съдържат 40 - 150 mg витамин Вб, дневната бъбречна екскреция е 1,7 - 2,6 mg, а степента на метаболизиране е 2,2 - 2,4%. Потребността зависи от обмяната на протеини и се увеличава с приема на белтъци. За да се предотврати състояние на дефицит, се препоръчва дневният прием на витамин Вб при мъже да е 2,3 mg/дневно, а при жени

2,0 mg/дневно. По време на бременност е необходимо допълнително количество от 1,0 mg/дневно, а по време на кърмене - 0,6 mg/дневно.

*Клинични данни*

Съобразно наличните доклади относно изхранването на населението витамин B1 и витамин В6 спадат към критичните витамини в групата на В-комплекс. Недостатъчното им количество често се установява при юноши, хора в старческа възраст, при хронични алкохолици, след по- продължително неправилно или недостатъчно хранене, след диети за намаляване на телесното тегло или продължително парентерално хранене чрез биохимични методи.

Индикациите за дефицит на витамин B1 (наред с други) са: понижените концентрации на тиамин в цялата кръв и в плазма (нормални стойности: между 2 и 4 μg/100 ml), намалено отделяне на тиамин в урината, намаляване нивата на транскетолазите и увеличаване коефициента на активиране на транскетолазата на еритроцитите.

Индикациите за дефицит на витамин В6 (наред с други) 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 (нормални стойности: средно 1,2 μg/100 ml), увеличен коефициент на активиране на еритроцитната глутамат- оксалацетат-трансаминаза.

Витамин B1 е важна съставка. Бенфотиамин, като мастноразтворим дериват на витамин В1 (тиамин), се фосфорилира в организма до биологично активния тиаминпирофосфат (ТРР) и тиаминтрифосфат (ТТР).

Тиаминпирофосфат (ТРР) се включва като коензим във важни функции на въглехидратния метаболизъм. Той е коензим на лируват-декарбоксилазата, на 2-оксоглутаратдехидрогеназата и на транскетолазата. В пентозофосфатния цикъл, ТРР участва в преноса на алдехидни групи.

Витамин В6, в своята фосфорилирана форма (пиридоксал-5-фосфат, PALP) е коензим на голям брой ензими, които участват в общата неокислителна обмяна на аминокиселините. Чрез процесите на декарбоксилиране се включват в образуването на биологично активни амини (напр. адреналин, хистамин, серотонин, допамин, тирамин), чрез трансаминация - в анаболни и катаболни метаболитни процеси (напр. глутамат-оксалацетат-трансаминаза, глутамат-пируват- трансаминаза, гама-аминомаслена киселина-, алфа-кетоглутарат- трансаминаза), както и при различни видове на разграждане и на синтез на аминокиселини. Витамин Вб взема участие в четири различни точки в обмяната на триптофана. Заедно със синтеза на хемоглобин, витамин В6 катализира образуването на алфа-амино-бета-кетоадипиновата киселина.

Поради тесните връзки в обмяната на веществата съществуват взаимодействия между витамин B1 и витамин В6, както и с други витамини от групата на В-комплекс.

В експериментални модели с животни и за двата витамина е доказан аналгетичен (антиневралгичен) ефект.

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствен продукт за лечение на невропатии.

АТС-код: N 07 ХВ 56

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

При прием на витамин B1 перорално се допуска дозозависим двоен транспортен механизъм, както и активна резорбция до концентрации ≤2 pmol и пасивна дифузия при концентрация ≥2 μmol.

### Разпределение

За преминаването през чревната лигавица се приема преносен *(carrier)* механизъм, докато преминаването от страна на серозата в кръвта е зависимо от АТФ-азата. За осъществяване на резорбция, фосфатните остатъци трябва да се отделят от фосфорилираните тиаминови деривати чрез фосфатази. 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 перорален прием на бенфотиамин, от фосфатазите в червата се извършва дефосфорилиране до S-бензоилтиамин (SBT). SBT е мастноразтворим и поради това притежава голяма пропускливост. SBT се резорбира без значимо преобразуване в тиамин. Ензимното дебензоилиране до тиамин и до биологично активни коензими се извършва на по-късен етап.

Въз основа на сравнителни изследвания е доказано, че бенфотиамин се резорбира по-бързо, по- добре и в по-големи количества в сравнение с водоразтворимия тиамин хидрохлорид. След перорално приложение на бенфотиамин, в плазмените и в центрофугирани кръвни клетки се доказва наличие на по-високи и по-дълго задържащи се концентрации на тиамин и на биологично активни коензими, отколкото след прием на еквивалентни количества тиамин хидрохлорид. Доказано е, че и от двете субстанции в организма се образува биологично активните коензими тиаминпирофосфат и тиаминтрифосфат. С помощта на авторадиография на цялостен животински организъм с маркиран бенфотиамин беше възможно да се докажат особено високи нива на радиоактивност в мозъка, сърдечния мускул и в диафрагмата.

### Елиминиране

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

Въз основа на експериментални резултати при животни може да се очаква антиноцицептивен ефект на витамин B1 (респ. бенфотиамин). При приложение при алкохолици е известно положителното повлияване на транскетолазите, като активиращи фактори.

Ефикасността на високодозирано приложение на витамин Bi при енцефалопатия на Вернике е подчертана и се счита като доказателство за въздействието на витамина върху ЦНС. От друга страна бе потвърдено, че ако ноксата (алкохола) продължи да действа, приемът на витамин B1 няма никакъв ефект. Витамин В6 повлиява възприятието за студено-топло и влияе положително при нарушения във функциите на моторните, сетивните и вегетативните нервни влакна.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Много високи дози от витамин B1 предизвикват брадикардии. Освен това могат да се появят симптоми на блокада на вегетативните ганглии и на моторните плочки.

Пероралният прием на витамин В6 (пиридоксинов хидрохлорид) от кучета при дози 150-200 mg на килограм телесно тегло в продължение на 100 - 107 дни предизвиква атаксии, мускулна слабост, нарушения в равновесието и дегенеративни промени на аксоните и миелиновите обвивки. Освен това, при експерименти с животни след високи дози витамин В6 са били регистрирани конвулсии и нарушения в координацията.

При условия на клинично приложение на витамин B1 *и* витамин В6 *не са* регистрирани мутагенни въздействия.

Не са налични дългосрочни изследвания върху животни във връзка с карциногенния потенциал на витамин B1 и витамин Вб.

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 B1 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 B6 не е изследвано достатъчно при експерименти с животни.

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

Приложението на високи дози витамин В6 при мъжки плъхове е довело до увреждане на сперматогенезата.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

WORWAG Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71034 Boblingen

Г ермания

Тел.: 0049(0)7031 /6204-0

Факс: 0049(0)7031 /6204-31

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030409

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване 10 Юни 2003

Дата на последно подновяване: 22 Май 2009 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2020