

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

милгамма N 40 mg/90 mg/250 микрограма меки капсули

milgamma N 40 mg/90 mg/250 micrograms capsules, soft

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една мека капсула съдържа :

40 mg бенфотиамин (*benfotiamine*)

90 mg пиридоксин хидрохлорид (*pyridoxine hydrochloride*)

250 микрограма цианкобаламин (*cyanocobalamin*)

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

За поддържащо лечение при: възпалителни неврологични заболявания и неврологични заболявания с болков синдром, като диабетна и алкохолна полиневропатия, мигрена, болезнени мускулни дисторзии, радикуларно дразнене на нервните коренчета на гръбначния стълб, цервикобрахиален синдром, синдром рамо-ръка, херпес зостер, лицева парализа, както и при продължителна реконвалесценция и в гериатрията.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

3-4 пъти дневно по 1 капсула; в по-леки случаи и при особено добро повлияване 1-2 капсули дневно.

Милгамма N меки капсули се прилага при възрастни.

Начин на приложение

Капсулите да се приемат след хранене с малко течност, без да се дъвчат.

### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Милгамма N меки капсули може да предизвика невропатии при продължителен прием - период по-дълъг от 6 месеца.

При високи дози би могло да се появи главоболие, стомашно дразнене и диария, поради съдържащият се глицерол.

Лекарственият продукт съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

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

Терапевтични дози на витамин В<sub>6</sub> могат да отслабят действието на L-Допа, ако по същото време не е приложен инхибитор на декарбоксилазата.

При употреба на изоникотиноилхидразид (ИНХ), D-пенициламин и циклозерин, както и на алкохол, и по време на продължителен период на лечение с естроген-съдържащи орални контрацептивни средства, има увеличена потребност от пиридоксин.

Тиаминът се дезактивира от 5-флуороурацил, тъй като 5-флуороурацилът компетитивно инхибира фосфорилирането на тиамин до тиамин пирофосфат.

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Тъй като този лекарствен продукт съдържа 90 mg витамин В<sub>6</sub>/капсула, то употребата му по време на бременност и кърмене не се препоръчва.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Милгамма N меки капсули не повлиява или повлиява пренебрежимо върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

За оценката на нежеланите лекарствени реакции, са използвани следните данни за честота на проявление:

Много чести: $\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ( $\geq 1\% - < 10\%$ )
Нечести: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ )
Редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ ( $\geq 0,01\% - < 0,1\%$ )
Много редки: $< 1/10\ 000$ ( $< 0.01\%$ ), включително изолирани случаи
С неизвестна честота: Честотата не може да бъде изчислена въз основа на наличните данни.

##### *Нарушения на нервната система*

Неизвестна честота на проявление: Дългосрочното приложение, за периоди по-дълги от 6 месеца, може да доведе до периферни сетивни невропатии (виж „4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

##### *Стомашно-чревни нарушения*

Изолирани случаи: Стомашно-чревни смущения, като гадене и други стомашно-чревни оплаквания, са били документирани като единични случаи при клинични проучвания с бенфотиамин. Въпреки това, честотата не се отличава сигнификантно от тази в третираните с плацебо групи. Причинно-следствената връзка с бенфотиамин и/или пиридоксин все още не е изяснена достатъчно и е възможно да е дозозависима.

##### *Общи нарушения*

Неизвестна честота: При високи дози съдържанието на глицерол в продукта може да предизвика главоболие, дразнене на стомаха и диария (виж „4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

##### *Нарушения на имунната система*

Редки: Реакции на свръхчувствителност (копривна треска, кожен обрив, шокови състояния).

##### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много редки: Акнеиформени и булозни обриви.

#### 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 чрез национална система за съобщаване:

#### **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. Предозиране**

Витамин В<sub>1</sub> притежава широк терапевтичен спектър. Отравяния, или явления на предозиране досега не са познати.

Високи дози витамин В<sub>6</sub> може да доведат до невротоксични ефекти при краткосрочна употреба (доза над 1g дневно). Също така, дози от 100 mg на ден може да доведат до невропатии при прием за период по-дълъг от 6 месеца.

Витамин В<sub>12</sub>: не са известни случаи на отравяне или предозиране.

**а) Симптоми на интоксикация:** Предозирането на витамин В<sub>6</sub> обикновено се манифестира под формата на сензорни полиневропатии, възможно с атаксия. Изключително високи дози може да се проявят с конвулсии. Силна седация, хипотония и респираторен дистрес (диспнея, апнея) може да се проявят при новородени и кърмачета.

**б) Терапия при интоксикация:** Ако са били приети дози надвишаващи 150 mg/kg пиридоксинов хидрохлорид се препоръчва да се предизвика повръщане и да се приложи активен въглен. Повръщането е най-ефективно в първите 30 минути след предозирането; може да са необходими интензивни медицински грижи.

**в) Антидоти:** Не са известни такива.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Витамин В<sub>1</sub>, Витамин В<sub>6</sub> и Витамин В<sub>12</sub>

АТС код: A11DB03

Невротропните витамини от групата на витамин В-комплекс имат благоприятно действие при дегенеративни заболявания на нервите, свързани с обмяната на веществата и заболявания на двигателния апарат. Витамините от групата В-комплекс не се прилагат само, за да отстранят състояния на витаминен дефицит. Тъй като витамините от групата на В-комплекса, високодозирани, притежават широка гама фармакологични свойства, чрез милгамма N меки капсули се изявяват желаните аналгетични, антинеуралгични и регенеративни действия.

В едно двойно сляпо, контролирано с плацебо проучване беше изпитана ефективността на комбиниран препарат от бенфотиамин, витамин В<sub>6</sub> и витамин В<sub>12</sub> при пациенти с изявена диабетна полиневропатия. В хода на лечението се постигна сигнификантно подобрене на изразените болкови усещания и нарушенията в сетивността (Ledermann Wiedey, 1989).

Контролирано с плацебо двойно сляпо проучване показва значително подобрене на скоростта на нервната проводимост след приложение на комбинирания препарат от бенфотиамин, витамин В<sub>6</sub> и витамин В<sub>12</sub> в лечението на диабетната полиневропатия. Проследяването за продължителен период от време, за срок от 9 месеца след края на проучването, също потвърди този положителен ефект (Stracke et. al. 1996).

Бенфотиаминът спада към групата на алитиамините и е мастноразтворим прекурсор на витамин В<sub>1</sub>. Той се отличава със следните предимства в сравнение с водноразтворимия витамин В<sub>1</sub>:

1. Бенфотиаминът се резорбира от 3 до 5 пъти по-добре от еквивалентни количества тиаминов хидрохлорид.
2. Процентът на преобразуване в активноедействаща кокарбоксилаза след прием на бенфотиамин е 2 - 5 пъти по-висок, отколкото след прием на същите количества тиамин.
3. Бенфотиаминът е несравнимо по-резистентен към разрушаване от ензима тиаминаза.
4. След орален прием дори на големи количества бенфотиамин, не се наблюдават анафилактични реакции.
5. Докато тиаминовият хлоридхидрохлорид подтиска перисталтиката на червата, бенфотиаминът има леко възбуждащо действие върху гладката мускулатура.
6. Бенфотиаминът е без вкус и мирис. При приема му не се появява познатата неприятна телесна миризма, както при приложението на водноразтворимия витамин В<sub>1</sub>.

Витамин В<sub>6</sub> регулира разграждането на белтъчините, мазнините и въглехидратите. Неговото невротропно действие се използва напр. при лечебни курсове с хидразида на изоникотиновата киселина за предотвратяване на неврити. Екстрапирамидните симптоми се подтискат от неговото въздействие върху мозъчния ствол.

Витамин В<sub>12</sub> е незаменим за клетъчния обмен, за нормалното кръвообразуване и функционирането на нервната система. Той катализира биологичния синтез на нуклеиновите киселини, а с това и изграждането на нови клетъчни ядра. Освен това, във висока дозировка витамин В<sub>12</sub> проявява аналгетично, антиалергично и стимулиращо кръвооросяването действие.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

След орално приложение на бенфотиамин, чрез фосфатази в червата се извършва дефосфорилирането му до мастноразтворим S-бензоилтиамин (SBT). Същият се резорбира по-добре, в сравнение с водноразтворимите тиаминови деривати, и успява от циркулиращата кръв да проникне във вътрешността на клетката. Там се извършва ензимното дебензоилиране до тиамин, който след това чрез тиаминкиназите се превръща в активната коензимна форма (кокарбоксилаза, синоним – тиаминдифосфат). Дневно в организма се разгражда около 1 mg тиамин. Излишъкът от тиамин се отделя с урината.

Кокарбоксилазата е коензим на пируватдехидрогеназата, която заема ключово място в окислителното разграждане на глюкозата. Тъй като добиването на енергия в нервните клетки се извършва основно чрез окислително катаболизиране на глюкоза, то достатъчното снабдяване с тиамин е абсолютно наложително за функционирането на

нервите. При повишаване на нивото на глюкозата се повишава и потребността от тиамин. С бенфотиамин се постигат по-големи вътреклетъчни концентрации на тиамин и на активния коензим, отколкото при орален прием на водоразтворими тиаминови деривати.

Липсата на достатъчни количества кокарбоксилаза в кръвта, води до натрупване на междинни разпадни продукти като пируват, лактат и кетоглутарат в кръвта и тъканите. На подобно натрупване особено чувствително реагират мускулатурата, миокардът и централната нервна система. Бенфотиаминът намалява натрупването на тези токсични вещества. При терапевтично приложение бенфотиаминът показва аналгетичен ефект.

За установяване статуса на витамин В<sub>6</sub> е подходящ тестът чрез натоварване с триптофан. След орално приложение на 0,1 g L-триптофан/kg телесно тегло отделянето на ксантуренова киселина възлиза обикновено на по-малко от 30 mg/24 часа. Едно по-голямо отделяне на ксантуренова киселина говори за наличие на дефицит на витамин В<sub>6</sub>.

Пиридоксин, пиридоксал и пиридоксамин се абсорбират бързо, фосфорилират се и се окисляват до пиридоксал-5-фосфат (PALP) и пиридоксал. Основният отделящ се продукт е 4-пиридоксинова киселина.

Освободеният от храната по време на храносмилателният процес витамин В<sub>12</sub> се свързва с Intrinsic Factor (IF). Този гликопротеин се образува от париеталните клетки на стомаха. Витамин В<sub>12</sub>-IF-комплексът е резистентен към протеолитични ензими и достига дисталния илеум, където го свързват специфични рецептори и по този начин осъществяват резорбцията на витамина. Витамин В<sub>12</sub> се трансферира от мукозата в капилярната циркулация, където се свързва с транспортиращия го протеин - транскобаламин. Този комплекс бързо се поема от черния дроб, костния мозък и други пролифериращи клетки.

Абсорбцията е нарушена при пациенти с липсващ Intrinsic Factor, с малабсорбция, или със заболявания, респективно изменения на червата, след гастректомия, или при образуване на аутоимунни антитела. В нормалния случай от храната се абсорбират само 1,5-3,5 микрограма витамин В<sub>12</sub>.

Витамин В<sub>12</sub> се отделя през жлъчката и е включен в ентерохепаталния кръговрат. Витамин В<sub>12</sub> прониква през плацентата.

### **Бионаличност**

Сравнителна студия на Bitsch (1990) върху 10 изследвани лица от мъжки пол потвърждава сигнификантно по-висока бионаличност на бенфотиамин в сравнение с водноразтворимия тиаминов мононитрат. Резорбцията на бенфотиамин е пропорционална на дозата, тъй като субстанцията, на базата на нейната мастноразтворимост (за разлика от тиамин), има кинетика на резорбция **без фаза на насищане**. От друга страна, след орален прием на водоразтворим витамин В<sub>1</sub> могат да се резорбират максимум само 10 mg. Освен това бенфотиаминът се задържа по-дълго в тъканите.

Бенфотиаминът явно превъзхожда други също мастноразтворими тиаминови деривати. Bitsch (1992) в едно сравнително изследване с Cross-over-методика показва, че AUC-стойностите (площта под кривата концентрация-време) в плазмата след прием на бенфотиамин надвишават четирикратно съответните стойности за фурсултиамин. Максималната концентрация ( $c_{max}$ ) в плазма след прием на бенфотиамин е повече от два пъти по-висока в сравнение със стойностите за фурсултиамин.

Подходящи за определяне статуса на витамин В<sub>1</sub> са измерванията на тиаминдифосфат-зависимата ензимна активност в еритроцитите, като например тази на транскетолазата

(ЕТК) и степента на нейната способност за реактивиране (коефициент на активиране на  $\alpha$ -ЕТК). Концентрациите за ЕТК в плазма са на стойности между 2 и 4  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ .

Серумните стойности за PALP възлизат при възрастните средно на 1,2  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Концентрацията на витамин В<sub>6</sub> в кръвта възлиза средно на 6  $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ . Хипервитаминози или странични действия не са наблюдавани дори след прием на дневни дози над 1 g в продължение на седмици и месеци.

Плазмените концентрации на витамин В<sub>12</sub> възлизат в нормалния случай на 200-900  $\text{pg}/\text{ml}$ , при недостиг - на 200  $\text{pg}/\text{ml}$ . Циркулиращият витамин В<sub>12</sub> отговаря на 0,1% от общото количество витамини.

Дневната потребност от витамин В<sub>12</sub> възлиза на около 1 микрограм. Нециркулиращият в организма витамин В<sub>12</sub> се натрупва основно в черният дроб. При един „body-pool“ от 3-5 mg съдържащото се в черния дроб количество представлява 50-90% от общото.

Резорбцията на витамин В<sub>12</sub> се подтиска от колхицин, етанол и неомицин (тук е показана парентерална апликация). Антидиабетните средства за орално приложение от бигваниден тип, пара-аминосалициловата киселина, а така също хлорамфениколът и витамин С интерферират с резорбцията на витамин В<sub>12</sub>.

Плазменият полуживот на цианокобаламина в плазмата е 123 часа.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Наличната литература и 10-годишните терапевтични изпитвания не дават никакви указания за проява от страна на бенфотиамин и витамин В<sub>12</sub> на мутагенни, канцерогенни или токсични за репродукцията свойства.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Твърди мазнини, соев лецитин, 85 %-ен глицерол, безводен калциев хидрогенфосфат, етилванилин, титанов диоксид (E 171), червен железен окис (E172), желатин, карион 83 (манитол E 421, сорбитол E 420, хидрогенирано хидролизирано нишесте), рапично масло.

### **6.2. Несъвместимости**

В повечето случаи бенфотиаминът не показва характерните за тиамин несъвместимости. Само в комбинация с аминофилин, с витамин С, и при високи температури, както и при висока влажност на въздуха и в комбинация с витамин В<sub>2</sub>, се получиха цветови промени на субстанцията.

Витамин В<sub>12</sub> е несъвместим с оксидиращи и редуциращи субстанции и със солите на тежките метали. В съдържащи тиамин разтвори витамин В<sub>12</sub>, както други фактори на В-комплекса се разрушават бързо от разпадните продукти на тиамин (железни йони в ниски концентрации биха могли да предотвратят това). Рибофлавинът особено при едновременно светлинно въздействие, също оказва разрушителен ефект; никотинамидът ускорява фотолизата, докато антиоксидантите я подтискат.

### **6.3. Срок на годност**

Милгамма N меки капсули има срок на годност 2 години.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25 °С. Блистерът да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVDC/алуминиеви блистерни ленти опаковани в картонена кутия.

Опаковки съдържащи по 20, 50 и 100 меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/ работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str.7

71034 Böblingen, Германия

Tel. 0049-7031-6204-0

Fax: 0049-7031-6204-31

E-Mail: info@woerwagpharma.com

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:**

20010480

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

Дата на първо разрешаване: 26 април 1994 г.

Дата на последно подновяване: 31 март 2011г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

07/2013