

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Milgamma 100 mg/100 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje:

benfotiamin (v maščobah topen derivat vitamina B ₁)	100 mg
piridoksinijev klorid (vitamin B ₆)	100 mg

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena obložena tableta vsebuje 92,40 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Bela obložena tableta z gladko površino.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Milgamma je indicirano pri odraslih za zdravljenje bolezní živčevja, ki jih povzročá dokazano pomanjkanje vitaminov B₁ in B₆.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Dnevni odmerek za odrasle je 1 obložena tableta zdravila Milgamma. Pri akutnih stanjih se lahko odmerek poveča do 1 obložena tableta zdravila Milgamma trikrat na dan.

Najkasneje po štirih tednih zdravljenja se moramo odločiti ali je zvišani odmerek vitamina B₆ in B₁ (1 obložena tableta zdravila Milgamma trikrat na dan) še vedno potreben. Če je potrebno se dnevni odmerek zmanjša na 1 obloženo tableto zdravila Milgamma, da se zmanjša tveganje za nastanek nevropatij, ki so povezane z vitaminom B₆.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Milgamma pri otrocih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Obložene tablete je treba zaužiti z zadostno količino tekočine.

Tablete se lahko vzame kadarkoli čez dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Milgamma je kontraindicirano v času nosečnosti in dojenja (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Milgamma več kot 6 mesecev lahko povzroči nevropatijo.

Zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pred dajanjem zdravila Milgamma je treba od bolnika pridobiti anamnezo glede preobčutljivosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Terapevtski odmerki vitamina B₆ lahko zmanjšajo učinek L-dope.

Sočasno dajanje antagonistov piridoksina (denimo hidralazina, izoniazida (INH), D-penicilamina, cikloserina), alkohol in dolgotrajna uporaba peroralnih kontracepcijskih sredstev, vsebujočih estrogen, lahko povzročijo pomanjkanje vitamina B₆.

5-fluoruracil inaktivira tiamin, saj 5-fluoruracil kompetitivno zavira fosforilacijo tiamina v tiamin difosfat.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V času nosečnosti je priporočeni dnevni vnos vitamina B₁ 1,4-1,6 mg in vitamina B₆ 3 mg. Za dajanje odmerkov, višjih od priporočenih dnevnih odmerkov, varnosti še niso dokazali. Zato je zdravilo Milgamma v času nosečnosti kontraindicirano.

Dojenje

Med dojenjem je priporočeni dnevni vnos vitamina B₁ 1,7-1,9 mg in vitamina B₆ 2,6 mg. Za dajanje odmerkov, višjih od priporočenih dnevnih odmerkov, varnosti še niso dokazali.

Vitamina B₁ in B₆ prehajata v materino mleko.

Visoki odmerki vitamina B₆ lahko zavrejo nastajanje mleka. Zato je zdravilo Milgamma v času dojenja kontraindicirano.

Plodnost

Klinični podatki o vplivu benfotiamina in piridoksina na plodnost niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Milgamma nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Za oceno neželenih učinkov so kot osnova uporabljene naslednje pogostnosti pojavljanja:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: V posameznih primerih se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije kot so

– kožne reakcije,

- koprivnica,
- eksantem,
- stanja šoka.

Bolezni živčevja

Neznana pogostnost: Dolgoročno jemanje, ki je daljše od 6 mesecev, lahko povzroči periferno senzorično nevropatijo (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

Zelo redki: V kliničnih študijah so v posameznih primerih poročali o želodčno-črevesnih motnjah kot slabost ter drugih prebavnih težavah. Vendar pa se pogostnost teh motenj ni bistveno razlikovala od pogostnosti v placebni skupini. Vzročna povezava z vitamini B1 in B6 še ni dovolj raziskana in je lahko pogojena z odmerkom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

a) Simptomi prevelikega odmerjanja

Zaradi velike terapevtske širine med peroralnim dajanjem benfotiamina ne pričakujemo manifestacij prevelikega odmerjanja. Visoki odmerki vitamina B₆ lahko po kratkotrajnem jemanju (odmerki večji od 1 g/dan) učinkujejo nevrotoksično.

Tudi odmerjanje 100 mg na dan lahko po jemanju, daljšem od 6 mesecev, povzroči nevropatijo. Preveliko odmerjanje se običajno kaže v obliki senzoričnih polinevropatij, morda z ataksijo. Po jemanju skrajno visokih odmerkov se lahko pojavijo epileptični napadi. Pri novorojenčkih in dojenčkih se lahko pojavijo globoka sedacija, hipotonija in motnje dihanja (dispneja, apneja).

b) Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Po zaužitju akutnih odmerkov piridoksinijevega klorida, višjih od 150 mg/kg telesne mase, priporočamo, da se izzove bruhanje in daje aktivno oglje. Bruhanje je najučinkovitejše v prvih 30 minutah po zaužitju, morda bodo potrebni intenzivni zdravstveni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vitamin B1 v kombinaciji z vitaminom B6 in/ali vitaminom B12
oznaka ATC: A11DB

Kritje potreb

Glede na prehranska poročila sta vitamina B₁ in B₆ dva od najbolj kritičnih vitaminov skupine B. Potrebe telesa po tiaminu so vezane na presnovo ogljikovih hidratov in so izražene glede na celotni vnos kalorij. Trenutne vrednosti priporočenega dnevnega vnosa (RDA) znašajo 0,5 mg za vsakih 1000

kalorij, pri čemer je najmanjši dnevni vnos 1 mg, kar velja tudi za tiste, ki zaužijejo manj kot 2.000 kalorij na dan.

Normalne vrednosti tiamina v krvi so zelo spremenljive. V urinu izločen tiamin je kazalec nedavnega vnosa s prehrano. Pri odraslih se z urinom navadno izloča > 66 µg tiamina/g kreatinina, medtem ko vrednosti pod 27 µg/g kreatinina opozarjajo na pomanjkanje. Test "obremenitve s taminom" vključuje meritve tiamina, ki se izloči v urin v 4 urah po zaužitju 5-miligramskega odmerka. Izločanje v obsegu < 20 µg opozarja na pomanjkanje. Ocena serumske ravni tiamina ne zadošča za ustrezno vrednotenje samega statusa tiamina.

Vrednosti priporočenega dnevnega vnosa piridoksina temeljijo na vnosu beljakovin. Za ugotavljanje stanja vitamina B₆ je potrebno opraviti teste ravni vitamina B₆ v plazmi ali eritrocitih kot tudi izločanja 4-piridoksina v urin. Razen tega je za odkrivanje pomanjkanja vitamina B₆, s stimulacijo z dodajanjem piridoksal-5-fosfata ali brez nje, primerno tudi določanje glutamat oksalacetatne transaminaze eritrocitov (EGOT).

Človek je tiamin-heterotrofni organizem, količina vitamina B₁ v telesu je približno 30 mg. Zaradi njegove velike hitrosti obrata in omejenih zalog je treba za kritje potreb tiamin jemati dnevno v zadostnih količinah. Pomanjkanje vitamina B₁ pogosto odkrijemo pri alkoholikih, starejših, bolnikih na hemodializi, po operaciji prebavnega trakta in po podaljšanih obdobjih slabe prehranjenosti, podhranjenosti in parenteralnega hranjenja.

Da bi se izognili pomanjkanju tiamina, je priporočeni dnevni vnos vitamina B₁ za moške med 1,3 in 1,5 mg na dan in za ženske med 1,1 in 1,3 mg na dan. V času nosečnosti je potrebna dodatna količina 0,3 mg na dan in v času dojenja 0,6 mg na dan.

Vsebnost vitamina B₆ v človeškem telesu je 40-150 mg, dnevno ledvično izločanje pa 1,7-2,6 mg, stopnja obrata 2,2-2,4 %. Potrebe so odvisne od obrata beljakovin in se z vnosom beljakovin povečajo. Da bi se izognili pomanjkanju, je dnevna potreba vitamina B₆ za moške 2,3 mg na dan in za ženske 2,0 mg na dan. V času nosečnosti je potrebna dodatna količina 1,0 mg na dan in v času dojenja 0,6 mg na dan.

Klinični podatki

Vitamin B₁ je nujno potrebna snov. Kot v maščobah topljivi derivat vitamina B₁ (tiamina) se benfotiamin v organizmu fosforilira v biološko dejavni tiamin difosfat (TDP) in tiamin trifosfat (TTP).

Kot koencim, TDP posreduje v pomembnih delovanjih presnove ogljikovih hidratov. Je koencim piruvatne dekarboksilaze, 2-oksoglutaratne dehidrogenaze in transketolaze. V ciklusu pentoza fosfata TDP sodeluje pri prenosu aldehidnih skupin.

V svoji fosforilirani obliki (piridoksal-5-fosfat, P5P) je vitamin B₆ koencim številnim encimom. Od P5P odvisni encimi sodelujejo v naslednjih procesih:

- 1) dekarboksilaciji aminokislin, pri čemer nastanejo amini, med katerimi so številni pomembni nevrotransmiterji in hormoni,
- 2) transaminaciji aminokislin do keto-kislin, ki se nato oksidirajo in uporabijo kot presnovno gorivo,
- 3) fosforolitični cepitvi glikogena (iz jeter in mišic) v glukozo-1-fosfat,
- 4) nastanku alfa aminolevulinske kisline, predhodnika hemske dekarboksilacije fosfatidilserina v fosfatidil etanolamin pri sintezi fosfolipidov,
- 5) kot kofaktor v številnih reakcijah, povezanih s cepitvijo stranske verige, vključno s cistationin sintazo in cistationazo.

Tako vitamin B₁ kot vitamin B₆ sta zelo pomembna za delovanje osrednjega in perifernega živčevja. Sta najpomembnejša vitamina skupine B. Njuno pomanjkanje je povezano z nevrološkimi motnjami, vključno z nevropatijo, in se zelo pogosto pojavi sočasno, zlasti pri zgoraj omenjenih rizičnih skupinah. Vitamina B₁ in B₆ pri uravnavanju delovanja živčnega sistema tesno sodelujeta, zato je pomembno, da oba vitamina dajemo sočasno. To je tudi znanstvena podlaga za običajno aplikacijo vitamina B₁ in vitamina B₆.

Za oba vitamina so v poskusnih živalskih modelih dokazali analgetični (antinevralgični) učinek.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Za tiamin, ki ga zaužijemo peroralno, se predpostavlja od odmerka odvisni dvojni prenašalni mehanizem, to je z aktivno resorpcijo do koncentracij $\leq 2 \mu\text{mol}$ in pasivno difuzijo pri koncentracijah $\geq 2 \mu\text{mol}$.

Benfotiamin je predzdravilo (provitamin), ki se v telesu pretvori v tiamin, in je del skupine lipofilnih analogov tiamina, ki se v telesu pretvorijo v biološko aktivni koencim tiamin difosfat (TDP). Za razliko od v vodi topnih derivatov tiamina se benfotiamin absorbira preko pasivne difuzije sorazmerno glede na odmerek.

Primerjalne raziskave so pokazale, da se benfotiamin absorbira hitreje, bolje ter v večjem obsegu kot vodotopni tiamin hidroklorid. Po peroralnem dajanju benfotiamina so v plazmi in centrifugiranih krvnih celicah ugotavljali višje in trajnejše koncentracije tiamina in biološko aktivnih koencimov kot po dajanju enakovrednih količin tiamin hidroklorida.

V primerjavi z v vodi topnimi derivati tiamina prehaja benfotiamin s pasivno absorpcijo hitreje in lažje skozi črevesno steno, kar ima za posledico višje koncentracije v krvi in v tkivih, tudi pri sorazmerno nizkih odmerkih. Menijo tudi, da je biološka uporabnost benfotiamina višja kot biološka uporabnost v vodi topnih derivatov tiamina. Absolutna biološka uporabnost benfotiamna je osmi dan približno 25 %, kar je približno 3,6-krat več kot pri tiamin hidrokloridu.

Vitamin B₆ in njegovi derivati se s pasivno difuzijo hitro absorbirajo v zgornjih prebavilih. Vse tri oblike vitamina B₆ (piridoksin, piridoksal in piridoksamin) se s pasivno difuzijo hitro absorbirajo v tankem črevesu.

Porazdelitev

Tiamin se s krvnim obtokom porazdeli nehomogeno, 75 % preko eritrocitov, 15 % preko levkocitov, 10 % pa se ga veže na plazemske albumine. Študije na živalih, v katerih so uporabili radioaktivno označen benfotiamin, so pokazale posebno visoko radioaktivnost v krvi, jetrih in ledvicah. V mišice in možgane pride približno 5-20 % jetrnih vrednosti.

Piridoksin hidroklorid najdemo v krvni plazmi do 60 % kot piridoksal-5-fosfat, do 15 % kot piridoksin in do 14 % kot piridoksal in je večinoma vezan na albumin.

Prenašalna oblika je piridoksal. Za prehod skozi celično membrano se piridoksal-5-fosfat, vezan na albumin, hidrolizira v piridoksal z alkalno fosfatazo.

Vitamin B₆ se shranjuje v jetrih, približno 50 % je prisotnega tudi v mišicah, vezanega na glikogen fosforilazo. Piridoksin se shranjuje tudi v možganih, kjer poteka privzem najverjetneje preko procesa nasičenja. Plazemske ravni vitamer piridoksina natančno odražajo koncentracijo piridoksina v jetrih.

Biotransformacija

Po peroralnem dajanju benfotiamina se v črevesu sproži defosforilacija v S-benzoiltiamin (SBT) s fosfatazami. SBT je topen v maščobah in zato kaže visoko stopnjo prehodnosti. Prav tako se tudi resorbira brez kakega pomembnega pretvarjanja v tiamin. Do encimske debenzoilacije v tiamin in biološko aktivne koencime pride šele kasneje.

Za benfotiamin so pokazali, da se iz dveh snovi (benfotiamin in tiamin) v organizmu tvori biološko aktivni koencim tiamin difosfat (TDP) in tiamin trifosfat (TTP).

Pri encimski pretvorbi benfotiamina v tiamin nastaneta benzojska kislina in hipurna kislina. Nastali tiamin se lahko nato pretvori v tiaminsko kislino, metiltiazol očetno kislino in piramin.

Piridoksal se oksidira v jetrih in tvori 4-piridoksinso kislino, ki predstavlja 64 % v urin izločenega odmerka.

Izločanje

Oba vitamina se izločata pretežno z urinom. Približno 50 % tiamina se izloči v nespremenjeni obliki ali esterificiranega s sulfatom. Ostanki so številni presnovki, med njimi tiaminska kislina, metiltiazol očetna kislina in piramin.

Približno 74 % 100-miligramskega intravenskega odmerka piridoksina se je v urin izločilo v obliki različnih presnovkov.

Povprečni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) v plazmi za benfotiamin je 3,6 h. Razpolovni čas izločanja piridoksin hidroklorida je približno 2-5 ur po peroralnem dajanju. Biološki razpolovni čas tako tiamina kot piridoksina je približno dva tedna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalih zelo visoki odmerki vitamina B₁ povzročajo bradikardije. Poleg tega se pojavljajo tudi simptomi zavore vegetativnih ganglijev in mišičnih motoričnih ploščic.

Dolgotrajno zdravljenje s piridoksinom v velikih odmerkih lahko povzroči nevrotoksične učinke. Peroralno dajanje 200 mg vitamina B₆ (piridoksinijevega klorida) na kilogram telesne mase na dan psom prek obdobja 107 dni je povzročilo ataksije, mišično oslabeledost, motnje ravnotežja in degenerativne spremembe aksonov in mielinskih ovojníc.

V ustrezni medicinski literaturi ni zaslediti podatkov o mutagenosti ali kancerogenosti tiamina, benfotiamina in piridoksina. Tudi v študijah niso ugotovili mutagenosti tiamin hidroklorida, S-dibenzoil-tiamin hidroklorida in O,S-dibenzoil tiamin hidroklorida.

Dolgoročne študije na živalih glede kancerogenega potenciala vitaminov B₁ in B₆ niso na voljo.

O teratogenih učinkih ali neželenih učinkih uporabe tiamina in benfotiamina na razvoj ploda ne poročajo. Nasprotno, iz študij na živalih navajajo podatke, ki nakazujejo, da lahko tiamin varuje pred pojavom nekaterih razvojnih nepravilnosti.

Študije embriotoksičnosti piridoksina so opozorile na možne škodljive učinke pri podganah. Pri podganjih samcih je dajanje zelo visokih odmerkov vitamina B₆ povzročilo motnje spermatogeneze.

Vitamin B₁ se dejavno prenaša v plod. Koncentracije v plodu in novorojenčku so višje od materinih koncentracij vitamina B₁.

Vitamin B₆ lahko prehaja skozi placento, koncentracije v plodu so višje od materinih koncentracij. Vitamina B₆ v študijah na živalih niso ustrezno raziskovali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

mikrokristalna celuloza (E460)

premreženi natrijev karmelozat (E468)

povidon K-30

smukec (E553b)

dolgoverižni delni glicerid

Obloga tablete:

šelak (E904)
saharoza
kalcijev karbonat (E170)
smukec (E553b)
arabski gumi (E414)
koruzni škrob
titanov dioksid (E171)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
povidon K-30
makrogol 6000
glicerol, 85 odstotni
polisorbat 80 (E433)
montanglikolni vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVDC/PVC-aluminijevi pretisni omoti

Škatle s 30 (2x15 tbl), 60 (4x15 tbl), 100 (4x25 tbl) obloženimi tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01027/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.11.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 30.09.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 10. 2021