КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20100371
Разрешение № BG/MA/MP-20802
30-03-2018
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

милгамма 50 mg/250 микрограма обвити таблетки
milgamma 50 mg/250 micrograms coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа:
Бенфотиамин (S-бензоилтиаминов-О-монофосфат) (*Benfotiamine)* 50 mg
Цианокобаламин (*Cyanocobalamin*) 250 микрограма

Помощни вещества с известно действие:
Всяка таблетка съдържа 101,225 mg лактоза монохидрат, 1,750 mg редбрилянт (Хинолин жълто (E104), Азорубин (E122), Понсо 4R (E124)), 144,100 mg захароза и 2,800 mg глюкоза

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка
Червени, кръгли, изпъкнали обвити таблетки без фасета.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

В комплексното лечение на следните заболявания:
Неврологични заболявания от различен произход, невропатии и полиневропатии (диабетни, алкохолни и др.), невралгии, неврити, херпес зостер, фациални парези (лицеви парези), увреждания на сърдечния мускул вследствие недостиг на витамин B_1; ревматични оплаквания, мускулни болки; при симптоми на силен стрес и в период на рековалесценция (възстановяване на организма).

Милгамма обвити таблетки се прилага при възрастни

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Четири пъти дневно по 1 обвита таблетка, без да се сдъвква. В по-леки случаи, като укрепващо средство и в период на рековалесценция, са достатъчни 1-2 обвити таблетки.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на милгамма обвити таблетки при деца на възраст до 18 години не са установени.
Липсват данни.

Начин на приложение
Обвитите таблетки да се приемат след хранене с малко течност, без да се дъвчат.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.3 Противопоказания

- Съмнение за свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- При илеус.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради съдържанието на рициново масло би могло да се появи гадене, повръщане, колики, а в по-високи дози – лаксативен ефект.

Поради съдържание на лактоза, захароза и глюкоза, пациенти, с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, непоносимост към лактоза, глюкозо-галактозна малабсорбция, захарозо-изомалтазен дефицит, лактазен дефицит или галактоземия, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

При пациенти с псориазис, лечението с милгамма обвити таблетки трябва да започне само след внимателна преценка на ползата и риска от терапията, тъй като употребата на витамин B_{12} може да доведе до влошаване на кожните ефлоресценции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Резорбцията на витамин B_{12} се редуцира от колхицин, аминогликозидни антибиотици (например неомицин), *p*-аминосалицилова киселина, антиепилептични лекарствени средства (например фенитоин, фенобарбитал и примидон), холестирамин, калиеви препарати с удължено освобождаване, метилдопа, инхибитори на стомашната киселина (например омепразол, циметидин) и бигуаниди (перорални антидиабетни средства).
Пациенти, лекувани с хлорамфеникол може да проявят слаб отговор към терапия с Витамин B_{12}.
Едновременното приложение на Витамин С и Витамин B_{12} може да доведе до намаляване на количествата на Витамин B_{12}, налични в серума и запасите му в тялото.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
По време на бременност и кърмене препоръчителната дневна доза е 1,4 – 1,6 mg за витамин B_1 и 4 микрограма за витамин B_{12}. За витамин B_1 тази доза може да бъде повишена по време на бременност, само в случай на диагностициран дефицит на витамин B_1, тъй като не е установен профилът на безопасност при дози по-високи от препоръчителните дневни дози. Витамин B_{12} не е показал вредно въздействие при по-високи дози.

Кърмене
Витамин B_1 и витамин B_{12} преминават в майчиното мляко.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Милгамма обвити таблетки 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)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)
Много редки (<1/10 000),

Нарушения на имунната система
Много редки: В единични случаи могат да настъпят реакции на свръхчувствителност (копривна треска, кожни обриви, астма). Рискът е по-висок при пациенти със свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина.

Гастроинтестинални нарушения
Много редки: Докладвани са единични случаи на гастроинтестинални нарушения като: метеоризъм, диария, запек, гадене, коремни болки. Връзката им с продукта, както и дозовата зависимост все още остават неясни.
Поради съдържанието на рициново масло би могло да се появи гадене, повръщане, колики.

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:

България
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Случаи на отравяния, или явления на предозиране досега не са познати.

а) Симптоми на интоксикация
Неприложимо, виж по-горе.

б) Лечение при интоксикация:
Неприложимо, виж по-горе

Антидоти:
Неприложимо, виж по-горе

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Витамин B_1, в комбинация с витамин B_6 и/или витамин B_{12}, АТС код: A11 DB 00
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 лекуване състояния на витаминен дефицит. Във високи дози витамините от група В, притежават фармакологични

свойства, които обясняват аналгетичните, антиневралгичните и регенеративните ефекти, които могат да бъдат постигнати при лечение с милгамма обвити таблетки.

Бенфотиамин спада към групата на алитиамините и е мастноразтворим прекурсор на витамин B_1.

Той се отличава със следните предимства в сравнение с водноразтворимия витамин B_1:

1. Бенфотиамин се резорбира от 3 до 5 пъти по-добре от еквивалентни количества тиаминов хидрохлорид.
2. Процентът на преобразуване в активнодействаща кокарбоксилаза след прием на бенфотиамин е 2 - 5 пъти по-висок, отколкото след прием на същите количества водноразтворим витамин B1.
3. Бенфотиамин е несравнимо по-резистентен към разрушаване от ензима тиаминаза.
4. След перорален прием дори на големи количества бенфотиамин, не се наблюдават анафилактични реакции.
5. Докато тиаминов хидрохлорид подтиска перисталтиката на червата, бенфотиамин има леко възбуждащо действие върху гладката мускулатура.
6. Бенфотиамин е без вкус и мирис. При приема му не се появява познатата неприятна телесна миризма, както при приложението на обикновения витамин B_1.

Витамин B_{12} (цианокобаламин) е незаменим за клетъчния метаболизъм, 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 B_{12} проявява аналгетично, антиалергично и стимулиращо кръвоносяването действие.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално 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 от циркулиращата кръв преминава във вътрешността на клетката, където се извършва ензимното дебензоилиране до тиамин, който след това чрез тиаминкиназите се превръща в активната коензимна форма (кокарбоксилаза, синоним – тиаминов дифосфат). 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 набавянето на енергия в нервните клетки се извършва основно чрез окислително катаболизиране на глюкоза, достатъчното снабдяване с тиамин е от изключително важно значение 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 перорален 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 което особено чувствително реагират мускулатурата, миокардът и централната нервна система. Бенфотиамин намалява натрупването на тези токсични вещества. При терапевтично приложение бенфотиамин показва аналгетичен ефект.

Освободеният от храната по време на храносмилателният процес в стомаха витамин B_{12} се свързва с вътрешен фактор (IF). Този гликопротеин се образува от париеталните клетки на стомаха. Витамин B_{12}-IF-комплексът е резистентен към протеолитични ензими и достига дисталния илеум, където се свързва със специфични рецептори и по този начин се осъществява резорбцията на витамина. Витамин B_{12} 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Резорбцията е нарушена при пациенти с липсващ вътрешен фактор, както и при пациенти с малабсорбция, или със заболявания, респективно изменения на червата, след гастректомия, или при образуване на автоимунни антитела. В нормалния случай от храната се абсорбират само 1,5-3,5 микрограма витамин B_{12} .
Витамин B_{12} се отделя през жлъчката и е включен в ентерохепаталния кръговрат. Витамин B_{12} преминава през плацентата.

Бионаличност
Сравнително изпитване на *Bitsch* (1990) върху 10 изследвани лица от мъжки пол показа значително по-висока бионаличност на бенфотиамин в сравнение с водоразтворимия тиаминов мононитрат. Резорбцията на бенфотиамин е пропорционална на дозата, тъй като субстанцията, на базата на нейната мастноразтворимост (за разлика от тиамина) има кинетика на резорбция, в която отсъства фаза на насищане. От друга страна, след перорален прием на водоразтворим витамин B_1 могат да се резорбират максимум само 10 mg. Освен това бенфотиаминът се задържа по-дълго в тъканите.
Бенфотиамин явно превъзхожда други също мастноразтворими тиаминови деривати. *Bitsch* (1992) в едно сравнително *Cross-over*-изпитване показа, че напр. AUC-стойностите (площта под кривата концентрация-време) в плазмата след прием на бенфотиамин надвишават четирикратно съответните стойности за фурсултиамин. Максималната тиаминова концентрация (c_{max}) в плазмата след прием на бенфотиамин показа повече от два пъти по-висока стойност в сравнение със стойностите за фурсултиамин.
Подходящи за определяне статуса на витамин B_1 са измерванията на тиаминдифосфат-зависимата ензимна активност в еритроцитите, като например тази на транскетолазата (ЕТК) и степента до която те могат да бъдат активирани (активационен коефициент на α-ЕТК). Концентрациите за ЕТК в плазмата са в стойности между 2 и 4 micrograms/100 ml.

Плазмените концентрации на витамин B_{12} възлизат в нормалния случай на 200-900 pg/ml, а при недостиг < 200 pg/ml. Циркулиращият витамин B_{12} отговаря само на 0,1% от общото количество на витамина.
Дневната потребност от витамин B_{12} възлиза на около 1 микрограм. Нециркулиращият в организма витамин B_{12} 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 B_{12} се подтиска от колхицин, етанол и неомицин (тук е показана парентерална апликация). Пероралните антидиабетните средства от бигваниден тип, пара-аминосалициловата киселина, а така също хлорамфениколът и витамин С интерферират с резорбцията на витамин B_{12}.
Биологичният полуживот на цианкобаламина в плазмата е 123 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наличната литература и десетилетния терапевтичен опит не дават никакви указания за проява на мутагенни, канцерогенни или токсични за репродукцията свойства от страна на бенфотиамин и витамин B_{12}.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Талк,
Лактоза монохидрат,
Захароза,
Царевично нишесте,
Желатин,
Микрокристална целулоза,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Стеаринова киселина,
Декстрин,
Калциев карбонат,
Шеллак,
Глюкозен сироп,
Рициново масло,
Бял восък,
Карнаубов восък,
Оцветители:
Титанов диоксид (171),
Редбрилянт (Хинолин жълто (Е104), Азорубин (Е122), Понсо 4R (Е124).

6.2 Несъвместимости

В повечето случаи бенфотиамин не показва характерните за тиамина 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 B_2, се получават цветови промени на субстанцията.

Витамин B_{12} е несъвместим с оксидиращи и редуциращи субстанции и със солите на тежките метали. В съдържащи тиамин разтвори, витамин B_{12}, подобно на други фактори на В-комплекса се разрушават бързо от разпадните продукти на тиамина (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

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Обвити таблетки в бели непрозрачни PVC/PVDC/Al блистери.

Оригинални опаковки по 20, 50 или 100 обвити таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co.KG
Calwer Staße 7

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

71034 Böblingen
Германия
Тел.: +49(0)7031/6204-0
Факс: +49(0)7031/6204-31
E-mail: info@woerwagpharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010371

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

Дата на първо разрешение: 26 април 1994
Дата на последно подновяване: 05 декември 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2017

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *