

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030709
Разрешение №	
ВГ/МА/МР -	66023 / 15-07-2024
Датум на издана	

### 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 В <sub>1</sub> ) ( <i>Benfotiamine</i> )	100 mg
Пиридоксинов хидрохлорид (витамин В <sub>6</sub> ) ( <i>Pyridoxine hydrochloride</i> )	100 mg

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 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 В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>.

#### 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 В<sub>6</sub> и витамин В<sub>1</sub> (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 В<sub>6</sub>-свързана невропатия.

##### *Пациенти в старческа възраст (над 65 години)*

Липсват данни относно приложението на милгамма 100 при пациенти в старческа възраст.

##### 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 взаимодействия

Терапевтичните дози на витамин В<sub>6</sub> 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 В<sub>6</sub>.

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 В<sub>1</sub> по време на бременност и кърмене е 1,4 – 1,6 mg, а за витамин В<sub>6</sub>: 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 В<sub>1</sub> и Витамин В<sub>6</sub> преминават в майчиното мляко и високите дози от витамин В<sub>6</sub> 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 ( $\geq 1/10$ )

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 ( $< 1/10,000$ ), 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 В<sub>1</sub> и/или В<sub>6</sub>, 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 чрез 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. В случай на по-продължителен прием на витамин В<sub>6</sub> 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 В<sub>1</sub> 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 В<sub>1</sub> 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 В<sub>1</sub>. 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 В<sub>1</sub> 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 В<sub>6</sub>, 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 В<sub>6</sub> 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 витамини В<sub>1</sub> и витамин В<sub>6</sub> спадат към критичните витамини в групата на В-комплекс. Недостатъчното 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 В<sub>1</sub> (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 В<sub>6</sub> (наред с други) са: повишеното отделяне на ксантурен след обременяване с триптофан, намаленото отделяне на 4-пиридоксина 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 В<sub>1</sub> е важна съставка. Бенфотиамин, като мастноразтворим дериват на витамин В<sub>1</sub> (тиамин), се фосфорилира в организма до биологично активния тиаминпирофосфат (TPP) и тиаминтрифосфат (TTP).

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

Витамин В<sub>6</sub>, в своята фосфорилирана форма (пиридоксал-5-фосфат, PLP) 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 В<sub>6</sub> взема участие в четири различни точки в обмяната на триптофана. Заедно със синтеза на хемоглобин, витамин В<sub>6</sub> катализира образуването на алфа-амино-бета-кетoadипиновата киселина.

Поради тесните връзки в обмяната на веществата съществуват взаимодействия между витамин В<sub>1</sub> и витамин В<sub>6</sub>, 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 XB 56

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

При прием на витамин В<sub>1</sub> перорално се допуска дозозависим двоен транспортен механизъм, както и активна резорбция до концентрации  $\leq 2$  µmol и пасивна дифузия при концентрации  $\geq 2$  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 елиминирани 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 автордиография на цялостен животински организъм с маркиран бенфотиамин беше възможно да се докажат особено високи нива на радиоактивност в мозъка, сърдечния мускул и в диафрагмата.

#### Елиминирани

Витамин В<sub>6</sub> 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 В<sub>1</sub> (респ. бенфотиамин). При приложение при алкохолици е известно положителното повлияване на транскетолазите, като активиращи фактори.

Ефикасността на високодозирано приложение на витамин В<sub>1</sub> 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 В<sub>1</sub> няма никакъв ефект. Витамин В<sub>6</sub> 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 В<sub>1</sub> предизвикват брадикардии. Освен това могат да се появят симптоми на блокада на вегетативните ганглии и на моторните плочки.

Пероралният прием на витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин 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 В<sub>6</sub> са били регистрирани конвулсии и нарушения в координацията.

При условия на клинично приложение на витамин В<sub>1</sub> и витамин В<sub>6</sub> не са регистрирани мутагенни въздействия.

Не са налични дългосрочни изследвания върху животни във връзка с карциногенния потенциал на витамин В<sub>1</sub> и витамин В<sub>6</sub>.

Витамин В<sub>1</sub> се транспортира активно в плода. След прием са регистрирани по-високи концентрации в зародиша и новороденото, отколкото тези при майката.

Въздействието на свръхдози витамин В<sub>1</sub> не е изследвано достатъчно при експерименти с животни. Витамин В<sub>6</sub> прониква през плацентата и концентрациите в плода са по-високи от тези при майката.



Въздействието на високи дози витамин В<sub>6</sub> не е изследвано достатъчно при експерименти с животни.

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

Приложението на високи дози витамин В<sub>6</sub> при мъжки плъхове е довело до увреждане на сперматогенезата.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

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

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години.

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

Да се съхранява на защитено от светлина място при температура под 25°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

Опаковки по 30, 60 и 100 обвити таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

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  
Flugfeld-Allee 24  
71034 Böblingen  
Германия  
Тел.: 0049(0)7031 / 6204-0  
Факс: 0049(0)7031 / 6204-31

**8. НОМЕР(А) 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**

02/2024

