

20012780
26/ММНП-56861
03.12.2021

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

Всяка мека капсула съдържа 40 mg бенфотиамин (*benfotiamine*), 90 mg пиридоксинов хидрохлорид (*pyridoxine hydrochloride*), 250 микрограма цианокобаламин (*cyanocobalamin*).

Помощни вещества с известно действие: всяка мека капсула съдържа 7,89 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула.

Меки, овални желатинови капсули с прозрачна обвивка, оцветени в бяло и розово, съдържащи гел с аромат на ванилия.

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, радикулярно 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

Възрастни

3-4 пъти дневно по 1 капсула;

В по-леки случаи и при особено добро повлияване - по 1-2 капсули дневно.

Педиатрична популация

Липсва опит за приложението на милгамма N меки капсули при деца на възраст до 18 години.

Милгамма N меки капсули не трябва да се прилага при деца на възраст до 18 години, поради съображения за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

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



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.

Педиатрична популация

Липсва опит за приложението на милгамма N меки капсули при деца на възраст до 18 години. Милгамма N меки капсули не трябва да се прилага при деца на възраст до 18 години, поради съображения за безопасност и ефикасност.

Този лекарствен продукт съдържа глицерол, който при високи дози може да причини главоболие, стомашно неразположение и диария.

Този лекарствен продукт съдържа 7,89 mg сорбитол във всяка капсула и не трябва да се приема от/прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 10 g манитол на капсула, т.е. практически не съдържа манитол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Терапевтични дози на витамин B₆ 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 циклосерин, както и на алкохол и по време на продължителен период на лечение с естроген-съдържащи перорални контрацептивни средства, има увеличена потребност от пиридоксин.

Тиамин се деактивира от 5-флуороурац, тъй като 5-флуороурацилът компетитивно инхибира фосфорилирането на тиамин до тиамин пирофосфат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тъй като този лекарствен продукт съдържа 90 mg витамин B₆ във всяка капсула, то употребата му по време на бременност не се препоръчва.

Кърмене

Тъй като този лекарствен продукт съдържа 90 mg витамин B₆ във всяка капсула, то употребата му по време на кърмене не се препоръчва.

Фертилитет

Не са налични клинични данни за влиянието на милгамма N меки капсули върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Милгамма N меки капсули не повлиява или повлиява пренебрежимо 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: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: 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 значително 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 и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: При високи дози, съдържанието на глицерол в продукта може да причини главоболие, стомашно неразположение 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Витамин В₁ притежава широк терапевтичен спектър. Отравяния или явления на предозиране досега не са познати.

Високи дози витамин В₆ 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 В₁₂: не са известни случаи на отравяне или предозиране.

а) Симптоми на интоксикация:

Предозирането с витамин В₆ 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 (диспнеа, апнеа) 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 В₁, Витамин В₆ и Витамин В₁₂
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 във високи дози притежават широка гама фармакологични свойства, това обяснява желаните аналгетични, антинеуралгични и регенеративни действия, които могат да бъдат постигнати с милгамма N меки капсули.

В едно двойно сляпо, контролирано с плацебо проучване беше изпитана ефикасността на комбиниран препарат от бенфотиамин, витамин В₆ и витамин В₁₂ при пациенти с изявена диабетна полиневропатия. В хода на лечението се постигна значително подобрене на изразените болкови усещания и нарушенията в сетивността (Ledermann Wiedey, 1989).

Контролирано плацебо двойно сляпо проучване показва значително подобрене на скоростта на нервната проводимост след приложение на комбинирания препарат от бенфотиамин, витамин В₆ и витамин В₁₂ 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).

Бенфотиамин спада към групата на алитиамините и е мастноразтворим прекурсор на витамин В₁. Той се отличава със следните предимства в сравнение с водноразтворимия витамин В₁:

1. Бенфотиамин се резорбира от 3 до 5 пъти по-добре от еквивалентни количества тиаминов хидрохлорид.
2. Процентът на преобразуване в активноействаща кокарбоксилаза след прием на бенфотиамин е 2 - 5 пъти по-висок, отколкото след прием на същите количества тиамин.
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 тиаминовият хлоридхидрохлорид потиска 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 водноразтворимия витамин В₁.

Витамин В₆ регулира разграждането на белтъчините, мазнините и въглехидратите. Неговото невротропно действие се използва напр. при лечебни курсове с хидразида на никотиниловата



киселина за предотвратяване на неврити. Екстрапирамидалните симптоми се потискат от неговото въздействие върху мозъчния ствол.

Витамин В₁₂ 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 В₁₂ проявява аналгетично, антиалергично и стимулиращо кръвооросяването действие.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение на бенфотиамин се извършва дефосфорилирането му до мастноразтворим S-бензоилтиамин (SBT) в червата, чрез фосфатази. 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 пируватдеhidрогеназата, 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. Бенфотиамин намалява натрупването на тези токсични вещества. При терапевтично приложение бенфотиамин показва аналгетичен ефект.

Тест чрез натоварване с триптофан е подходящ за определяне на статуса на витамин В₆. След перорално приложение на 0,1 g L-триптофан на kg телесно тегло, отделянето на ксантуренова киселина възлиза обикновено на по-малко от 30 mg/24 часа. Едно по-голямо отделяне на ксантуренова киселина показва наличие на дефицит на витамин В₆.

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

Витамин В₁₂, освободен от храната по време на храносмилателния процес в стомаха се свързва с Intrinsic Factor (IF). Този гликопротеин се образува от париеталните клетки на стомаха. Витамин В₁₂-IF-комплексът е резистентен към протеолитични ензими и преминава в дисталния илеум, където се свързва чрез специфични рецептори и по този начин се осигурява резорбцията на витамина. Витамин В₁₂ се трансферира през лигавицата в капилярната циркулация, където се свързва с транспортиращия го протеин транскобаламин. Този комплекс бързо се абсорбира от черния дроб, костния мозък и други пролифериращи клетки.

При пациенти с липсващ Intrinsic Factor, страдащи от малабсорбция или със заболявания, респективно изменения на червата, след гастректомия, или в случаи на образуване на аутоимунни антитела, абсорбцията е нарушена. Нормално от храната се абсорбират само 1,5-3,5 микрограма витамин В₁₂.

Витамин В₁₂ се отделя през жлъчката и е включен в enteroхепаталната циркулация. Витамин В₁₂ прониква през плацентата.



Бионаличност

В сравнително проучване на Bitsch (1990) върху 10 изследвани лица от мъжки пол потвърждава значителни 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 перорален прием на водоразтворим витамин В₁ могат да се резорбират максимум само 10 mg. Освен това бенфотиамин се задържа по-дълго в тъканите.

Бенфотиамин явно превъзхожда други мастноразтворими тиаминови деривати. Едно сравнително проучване на Bitsch (1992) 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 В₁ са измерванията на тиаминдифосфат-зависимата ензимна активност в еритроцитите, като например тази на транскетолоазата (ЕТК) и степента на нейната способност за реактивиране (коефициент на активиране на α -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 В₆ 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 В₁₂ възлизат нормално на 200-900 pg/ml , при недостиг - на 200 pg/ml . Циркулиращият витамин В₁₂ отговаря на 0,1% от общото количество витамини.

Дневната потребност от витамин В₁₂ възлиза на около 1 микрограм. Нециркулиращият в организма витамин В₁₂ 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 В₁₂ се потиска от колхицин, етанол и неомицин (тук е показано парентерално приложение). Антидиабетните средства за перорално приложение от бигваниден тип, пара-аминосалициловата киселина, а също така хлорамфениколът и витамин С интерферира с резорбцията на витамин В₁₂.

Плазменият полуживот на цианокобаламин в плазмата е 123 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наличната литература и 10-годишните терапевтични изпитвания не показват никакви данни за проява на мутагенни, канцерогенни или токсични за репродукцията свойства от страна на бенфотиамин и витамин В₁₂.

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 оксид (E 172),
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 В₂ се получиха цветови промени на субстанцията.

Витамин В₁₂ е несъвместим с оксидиращи и редуциращи субстанции, и със солите на тежките метали. В разтвори, съдържащи тиамин, витамин В₁₂, 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 потискат.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C!

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.
Оригинални 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
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Германия
Тел. 0049-7031-6204-0
Факс: 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 2011 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2021

