

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Milgamma N
mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna mäkká kapsula obsahuje:
benfotiamín 40 mg,
pyridoxínium-chlorid 90 mg,
kyanokobalamín 0,25 mg

Pomocné látky so známym účinkom: sorbitol, glycerol

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

mäkké kapsuly
Podlhovastá mäkká želatínová kapsula s opakým dvojfarebným bielo-ružovým obalom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zápalové a bolestivé ochorenia nervov, napr. diabetická a alkoholová polyneuropatia, migréna, bolestivé natiahnutia svalov, bolestivé postihnutie koreňov periférnych nervov, skalenový syndróm, syndróm rameno-ruka, pásový opar (herpes zoster), paréza tvárového nervu.
Pri predĺženej rekonvalescencii a v geriatricii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ak lekár neurčí inak, užíva sa 1 (jedna) kapsula 3 - 4 krát denne. V ľahších prípadoch a ak je odpoveď na liečbu obzvlášť dobrá, stačí užívať 1 - 2 kapsuly denne.

Milgamma N sa používa na liečbu dospelých pacientov.

Spôsob podávania

Kapsula sa má prehĺtnúť celá po jedle s malým množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Milgamma N môže vyvolať neuropatie, ak sa užíva dlhšie než 6 mesiacov.

Pri vysokom dávkovaní môže glycerol, ktorý sa nachádza v lieku, spôsobiť bolesti hlavy, podráždenie žalúdka a hnačku.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Terapeutické dávky vitamínu B₆ môžu znížiť účinok L-dopy.

Zvýšená potreba pyridoxínu nastáva počas užívania izoniazidu, D-penicilamínu a cykloserínu ako aj alkoholu a pri dlhodobom užívaní perorálnej antikoncepcie s obsahom estrogénov.

Tiamín je inaktivovaný 5-fluorouracilom, pretože 5-fluorouracil kompetitívne inhibuje fosforyláciu tiamínu na tiamínpyrofosfát.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Denný príjem vitamínu B₆ do 25 mg je počas tehotenstva a v období laktácie bezpečný.

Liek obsahuje 90 mg vitamínu B₆ v jednej kapsule, preto sa nemá podávať počas gravidity a laktácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Milgamma N nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Každé posúdenie nežiaducich účinkov je zvyčajne založené na nasledujúcej frekvencii výskytu:

Veľmi časté:	(≥1/10)
Časté:	(≥1/100 až <1/10)
Menej časté:	(≥1/1000 až <1/100)
Zriedkavé:	(≥1/10 000 až <1/1000)
Veľmi zriedkavé:	(<1/10 000),
Neznáme	(z dostupných údajov)

Poruchy nervového systému:

Frekvencia nie je známa: Dlhodobé užívanie viac ako 6 mesiacov môže vyvolať periférne senzorické neuropatie (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi zriedkavé: v klinických štúdiách s benfotiamínom boli zaznamenané ojedinelé prípady gastrointestinálnych porúch ako je nauzea a iné gastrointestinálne ťažkosti. Avšak frekvencia výskytu týchto nežiaducich účinkov sa významne nelíšila od skupiny dostávajúcej placebo. Príčinný vzťah k vitamínom B₁ a B₆ nie je dostatočne objasnený a môže byť závislý od dávky.

Celkové poruchy:

Frekvencia nie je známa: pri vysokom dávkovaní môže glycerol, ktorý sa nachádza v lieku, spôsobiť bolesti hlavy, podráždenie žalúdka a hnačku (pozri časť 4.4).

Poruchy imunitného systému:

Zriedkavé: alergické reakcie (žihľavka, kožné vyrážky, šok).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: erupcie vo forme akné a bulózne erupcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Vitamín B₁ má veľkú terapeutickú šírku. Prípady otravy alebo predávkovania nie sú známe.

Krátkodobé užívanie vysokých dávok (vyšších ako 1 g denne) vitamínu B₆ môže viesť k neurotoxickým účinkom. Tiež dávky vyššie ako 100 mg denne môžu viesť k vzniku neuropatií, ak sa užívajú dlhšie ako 6 mesiacov.

Vitamín B₁₂: nie sú známe prípady otravy alebo predávkovania.

a) Príznaky predávkovania

Predávkovanie vitamínom B₆ sa zvyčajne prejavuje vo forme senzorických neuropatií, prípadne spolu s ataxiou. Po podaní extrémne vysokých dávok sa môžu vyskytnúť kŕče. U novorodencov a dojčiat môže dôjsť k hlbokoj sedácii, hypotónii a respiračným poruchám (dyspnoe, apnoe).

b) Liečba predávkovania

Po akútnom užití dávky vitamínu B₆ vyššej než 150 mg/kg telesnej hmotnosti sa odporúča vyvolať vracanie a podať aktívne uhlie. Vyvolanie vracania je najúčinnšie počas prvých 30 minút po užití, potrebná môže byť intenzívna lekárska starostlivosť.

Antidotá: nie sú známe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vitamíny, vitamín B₁ v kombinácii s vitamínom B₆ alebo s vitamínom B₁₂
ATC kód: A11DB

Neurotropné vitamíny B-komplexu majú priaznivé účinky na metabolické a degeneratívne ochorenia nervov a pohybového systému. Používajú sa nielen ako náhrada pri nedostatku vitamínov v organizme, ale pri vysokom dávkovaní majú ďalšie farmakologické vlastnosti, ktorými sa vysvetľujú analgetické, antineuralgické a regeneračné účinky, ktoré sa môžu dosiahnuť pri liečbe s Milgammou N.

Lederman a Wiedey (1989) pozorovali v placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej štúdií účinnosť kombinovaného lieku s obsahom benfotiamínu, vitamínu B₆ a B₁₂, ktorý sa podával pacientom s manifestnou diabetickou polyneuropatiou. Počas liečby nastalo významné zlepšenie bolestivých pocitov a porúch citlivosti.

Stracke a kol. (1996) pozoroval v placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej štúdií významné zlepšenie vodivosti nervových vlákien počas podávania kombinovaného lieku obsahujúceho benfotiamín, vitamín B₆ a vitamín B₁₂ v liečbe diabetickej polyneuropatie. Aj dlhodobé 9-mesačné sledovanie po ukončení štúdie potvrdilo priaznivý účinok.

Benfotiamín patrí do skupiny tzv. alitiamínov a je v tukoch rozpustnou formou vitamínu B₁. Výhody oproti vitamínu B₁ rozpustnému vo vode sú nasledujúce:

1. Benfotiamín sa 3 – 5-krát lepšie resorbuje než ekvivalentné množstvo tiamíniumdichloridu.
2. Pomer konverzie na metabolicky aktívnu kokarboxylázu je po užití benfotiamínu 2 – 5-

- krát väčší než po užití podobného množstva vitamínu B₁ rozpustného vo vode.
3. Benfotiamín je omnoho rezistentnejší voči odbúravaníu enzýmom tiamináza.
 4. Ani po perorálnom užití veľmi vysokých dávok benfotiamínu sa nepozorovala anafylaktická reakcia.
 5. Zatiaľ čo tiamíniumdichlorid blokuje peristaltiku GIT, benfotiamín má slabý stimulujúci účinok na hladké svalstvo.
 6. Benfotiamín je bez chuti a bez zápachu. Preto typický nepríjemný telesný pach po užívaní vitamínu B₁ rozpustného vo vode nie je pri benfotiamíne prítomný.

Vitamín B₆ sa zúčastňuje na odbúravaní bielkovín, tukov a cukrov. Jeho neurotrofný účinok sa môže využiť na zníženie zápalových prejavov na nervových vláknach počas terapie s INH. Taktiež tlmi extrapyramídové prejavy pôsobením na mozgový kmeň.

Vitamín B₁₂ je nenahraditeľný pre látkovú premenu buniek, pre tvorbu krviniek a funkciu nervového systému. Pôsobí ako katalyzátor pri biologickej syntéze nukleových kyselín, teda stavbe nových bunkových jadier. Vysoké dávky vitamínu B₁₂ majú analgetické a antialergické vlastnosti a podporujú prietok krvi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití nastáva v čreve za prítomnosti fosfatáz defosforylácia benfotiamínu na S-benzoyltiamín (SBT), ktorý je rozpustný v tukoch, a preto má vysokú permeabilitu. SBT sa lepšie absorbuje než vo vode rozpustné deriváty tiamínu a z cirkulujúcej krvi prestupuje do vnútra buniek, kde dochádza k enzymatickej debenzoylácii na tiamín, ktorý sa potom prostredníctvom tiamínkinázy konvertuje na aktívnu formu koenzýmu (kokarboxyláza). Denne sa odbúra v tele asi 1 mg tiamínu. Nadbytok tiamínu sa vylúči močom.

Kokarboxyláza je okrem iného koenzýmom pyruvátdehydrogenázy, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v oxidatívnom metabolizme glukózy. V nervových bunkách sa energia získava najmä oxidatívnym metabolizmom glukózy, preto dostatočné množstvo tiamínu je dôležité pre funkciu buniek. Ak sa zvýši hladina glukózy, zvyšujú sa požiadavky na tiamín. S benfotiamínom sa dosiahne vyššia intracelulárna koncentrácia tiamínu a aktívnych koenzýmov než s perorálne podanými vo vode rozpustnými derivátmi tiamínu.

Pri zníženej hladine kokarboxylázy dochádza v krvi a v tkanivách k zvýšeniu hladiny rozpadových produktov intermediárneho metabolizmu, ako je pyruvát, laktát a ketoglutarát, na ktoré veľmi citlivo reaguje svalstvo, myokard a CNS. Benfotiamín zamedzuje kumuláciu týchto toxických metabolitov. Okrem toho benfotiamín pri terapeutickom podávaní vykazuje analgetický účinok.

Na zistenie hladiny vitamínu B₆ je vhodný tryptofánový záťažový test. Po perorálnom podaní 0,1 g/kg telesnej hmotnosti L-tryptofánu sa za 24 hodín spravidla vylúči menej než 30 mg kyseliny xanturénovej. Vysoké množstvo vylúčenej kyseliny xanturénovej poukazuje na deficit vitamínu B₆ v organizme.

Pyridoxín, pyridoxal a pyridoxamín sa veľmi rýchlo absorbujú a následne sa fosforyláciou a oxidáciou premieňajú na pyridoxal-5-fosfát a pyridoxal. Hlavným vylúčeným produktom je kyselina 4-pyridoxínová.

Vitamín B₁₂ uvoľnený počas zažívania z potravy sa viaže na vnútorný faktor (VF). VF je glykoproteín, ktorý tvoria parietálne bunky žalúdka. Komplex vitamín B₁₂ - VF je rezistentný voči proteolytickým enzýmom, dostáva sa až do terminálneho ilea, kde sa viaže na špecifické receptory epitelových buniek a dochádza k jeho absorpcii. Vitamín B₁₂ sa transportuje mukózou ku kapilárom krvného obehu, kde sa viaže na transportný proteín transkobalamín. Tento komplex sa rýchle vychytáva pečeňou, kostnou dreňou a inými proliferujúcimi bunkami.

Absorpcia je porušená u pacientov s chýbajúcim vnútorným faktorom, u pacientov s malabsorbciou alebo s ochoreniami resp. patologickými zmenami čriev, po gastrektómii alebo pri poruche tvorby autoimunitných protilátok. Z potravy sa zvyčajne absorbuje len 1,5 - 3,5 µg vitamínu B₁₂.

Vitamín B₁₂ sa vylučuje žlčou a vstupuje do enterohepatálneho obehu. Prechádza taktiež placentou.

Biologická dostupnosť

Výrazne lepšiu biologickú dostupnosť benfotiamínu v porovnaní s tiamínummononitrátom rozpustným vo vode potvrdzuje porovnávacia štúdia uskutočnená Bitschom (1990), ktorá sa vykonala na 10 mladých mužoch. Absorbované množstvo benfotiamínu sa zvyšuje priamo úmerne so zvýšením podávanej dávky a vďaka svojej rozpustnosti v tukoch v porovnaní s tiamínom nevykazuje kinetiku nasýtenia. Oproti tomu po perorálnom podaní vo vode rozpustného vitamínu B₁ sa neabsorbuje viac než 10 mg denne. Okrem toho sa benfotiamín dlhšie uchováva v tkanivách.

Benfotiamín má jednoznačne lepšiu biologickú dostupnosť v porovnaní s ďalšími derivátmi tiamínu rozpustnými v lipidoch. Bitsch (1992) v porovnávej skríženej štúdií dokázal, že po perorálnom podaní benfotiamínu je napr. hodnota AUC (plocha pod krivkou) v plazme 4-násobne vyššia než pri fursultiamíne a maximálna koncentrácia tiamínu (C_{max}) v plazme po podaní benfotiamínu presahuje dvojnásobok fursultiamínovej hodnoty.

Na stanovenie hladiny vitamínu B₁ sa používa metóda sledovania enzýmovej aktivity v erythrocytoch závislej od TTP, ako je napr. aktivita transketolázy. Plazmatická koncentrácia transketolázy je v rozsahu od 2 do 4 µg/100 ml.

Priemerná sérová hodnota PALP je u dospelých v priemere 1,2 µg/100 ml. Priemerná koncentrácia vitamínu B₆ v krvi je 6 µmol/100 ml.

Ani po podávaní dennej dávky vyše 1 g počas niekoľkých týždňov až mesiacov sa nezaznamenal výskyt hypervitaminózy ani iných nežiaducich účinkov.

Normálne hodnoty plazmatickej koncentrácie vitamínu B₁₂ sú 200-900 pg/ml alebo <200 pg/ml pri jeho deficite. Len 0,1 % celkového množstva vitamínu B₁₂ je vo voľnej cirkulujúcej forme. Denná potreba je okolo 1 µg. Necirkulujúci vitamín B₁₂ je deponovaný najmä v pečeni. Z celkových telesných zásob v množstve 3 - 5 mg ho pečeň obsahuje 50 - 90 %.

Absorpciu vitamínu B₁₂ inhibuje kolchicín, etanol a neomycín (preto je indikované parenterálne podanie). Perorálne antidiabetiká biguanidového typu a kyselina p-aminosalicylová, ako aj chloramfenikol a vitamín C interferujú s absorpciou vitamínu B₁₂.

Biologický polčas kyanokobalamínu v plazme je 123 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V dostupnej literatúre a po desaťročia trvajúcim terapeutickom užívaní nebol doteraz pri benfotiamíne a vitamíne B₁₂ zaznamenaný mutagénny, karcinogénny účinok ani toxický účinok na reprodukciu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stredné nasýtené triacylglyceroly
repkový olej rafinovaný
sójový lecitín
etylvanilín
hydrogénfosforečnan vápenatý bezvodý
želatína
glycerol 85 %
nekryštalizujúci roztok sorbitolu
oxid titaničitý (E 171)
oxid železitý červený (E 172)

6.2 Inkompatibility

Vo všeobecnosti benfotiamín na rozdiel od tiamínu nevykazuje inkompatibility. Nastáva len zmena zafarbenia liečiva v kombinácii s aminofylínom, vitamínom C, vitamínom B₂ a pri vysokých teplotách a vysokej vlhkosti.

Vitamín B₁₂ je inkompatibilný s látkami spôsobujúcimi oxidáciu alebo redukciu a so soľami ťažkých kovov. V roztokoch s obsahom tiamínu sa vitamín B₁₂ podobne ako ďalšie zložky B-komplexu rýchlo rozkladá produktmi odbúravania tiamínu (nízka hladina iónov železa môže tomuto odbúraniu zabrániť). Riboflavín má tiež deštrukčný účinok, najmä pri súčasnom pôsobení svetla. Nikotínamid urýchľuje fotolýzu zatiaľ čo antioxidanty ju spomaľujú.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 15 – 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale, na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/ALU blister

Veľkosť balenia: 20, 50, 100 mäkkých kapsúl

Nemocničné balenie: 500, 1000, 5000 mäkkých kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24

71034 Böblingen

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

86/0672/95-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. november 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. marec 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022