

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ milgamma® 100

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество:

Една обвита таблетка съдържа:

Benfotiamine (мастноразтворим дериват на витамин B₁) 100 mg
Pyridoxine hydrochloride (витамин B₆) 100 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Системни неврологични заболявания при които е установен дефицит на витамин B₁ и B₆.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировка с единични и дневни дози

В случай, че не е предписано нищо друго, да се приемат до 3 обвити таблетки (дражета) milgamma® 100 дневно.

Начин и продължителност на приложението

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност.

След четири седмична терапия лекарят трябва да реши дали са необходими следващи терапевтични стъпки.

4.3. Противопоказания

При подозрения за свъхчувствителност към тиамин. Други противопоказания не са известни.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Няма.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Терапевтични дози витамин B₆ могат да намалят действието на L-Dopa.

Други взаимодействия могат да настъпят с INH, D-Penicillamin, Cycloserin.

4.6. Бременност и кърмене

Няма съобщения за тератогенност и мутагенност. Няма съмнения относно приложението на продукта по време на кърмене в посочените дози.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни такива.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗАНАТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-7546/10.06.07	
639/27.05.03	Мечел.

В отделни случаи алергична свръхчувствителност с кожни реакции, уртикария и шокови състояния.

4.9. Предозиране

а) Симптоми на интоксикация / б) Терапия на интоксикациите / в) Антидоти

Витамин В1 притежава голяма терапевтична ширина. При по-продължителен прием на витамин В6 - над 2 месеца, в дневни дози над 1 g могат да се появят невротоксични въздействия. (виж също т.4.3. и 4.8.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Витамин В1 е есенциална субстанция. Бенфотиаминът, като липорастворим дериват на витамин В1 (тиамин), се фосфорилира в организма до биологичноактивния тиаминпирофосфат (ТРР) и тиаминтрифосфат (ТТР).

Тиаминпирофосфатът (ТРР) се включва като коензим с важна функция във въглехидратната обмяна. Той е коензим на пируват-декарбоксилазата, на 2-оксоглутаратдехидрогеназата и на транскетолазата. В пентозофосфатния цикъл, ТРР участва в преноса на алдехидни групи.

Витамин В6, в своята фосфорилирана форма (пиридоксал-5'-фосфат, P₅ALP) е коензим на голям брой ензими, които участват в общата неокислителна обмяна на аминокиселините. Те са участвали чрез процесите на декарбоксилиране в образуването на биологично активни амини (напр. адреналин, хистамин, серотонин, допамин, тирамин), чрез трансаминиране – в анаболната и катаболната обмяна на прекурсорите (напр. глутамат-оксалацетат-трансaminaза, глутамат-пируват-трансaminaза, гама-аминомаслена киселина-, алфа-кетоглутарат- трансaminaза), както и в различни процеси на разпад и на синтеза на аминокиселини. Витамин В6 се намесва на четири различни места в обмяната на триптофана. В рамките на синтеза на кръвни пигменти, витамин В6 катализира образуването на алфа-амино-бета-кетoadининовата киселина.

Въз основа на тесни връзки в обмяната на веществата съществуват взаимодействия между витамин В1 и витамин В6, както и с други В-комплекс витамини. Чрез животински експериментални модели и при двата витамина беше доказано аналгетично (антиневралгично) действие.

Фармакологични свойства

Разпространение и задоволяване на организмовата потребност

Витамин В1 и неговите фосфорилирани деривати са широко разпространени в растителното и животинското царство. Растенията и някои микроорганизми са тиаминавототрофни. Човекът спада към тиаминхетеротрофните организми, с наличност в тялото на около 30 mg витамин В1. Поради високия "Turn-over-Rate" и ограниченото натрупване, тиаминът трябва да се приема дневно в достатъчни количества за покриване нуждите на организма. При младежи, хора в напреднала възраст, алкохолици, при по-продължително неправилно или недостатъчно хранене, както и при парентерално хранене често се установява дефицит на Витамин В1. Минималната потребност от тиамин при човека възлиза на 0,2-0,3 mg/1000 kcal. За избягване на дефицит се препоръчва дневен прием на витамин В1 – при мъже между 1,3 и 1,5

mg/дневно, а при жени между 1,1 и 1,3 mg/дневно. През бременността е необходима една добавка от 0,3 mg/дневно, а по време на кърмене – 0,5 mg/дневно.

Пиридоксинът, пиридоксалът и пиридоксаминът са често срещани в растителните и животинските продукти. В организма на човека се съдържат 40 – 150 mg витамин В6, дневната бъбречна екскреция е 1,7 – 2,6 mg, а стойностите на „Turn-over-Rate“ са 2,2 – 2,4 %. Потребността зависи от протеиновата обмяна и се увеличава с вноса на белтъци. За избягване на дефицит се препоръчва прием на витамин В6 – при мъже 2,3 mg/дневно, а при жени – 2,0 mg/дневно. През бременността е необходимо една добавка от 1,0 mg/дневно, а по време на кърмене – 0,6 mg/дневно.

Клинични данни

Информацията за изхранването на населението показва, че преди всичко витамин В1 и В6 са критичните В-комплекс витамини. Един недостатъчен внос в организма може често да бъде установен с биохимични методи при младежи, хора в напреднала възраст, при хроничен алкохолизъм, след по-продължително неправилно, или недостатъчно хранене, след диети за намаляване на телесното тегло или продължително парентерално хранене.

Индикация за недостатъчност на витамин В1 са: понижените концентрации на тиамин в обща кръв и в плазма, (стойности на нормата: между 2 и 4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) намалено отделяне на тиамин с урината, намаляване на транскетолазите и увеличаване на коефициента на активиране на транскетолазата в еритроцитите.

Индикация за недостатъчност на витамин В6 са: повишеното отделяне на ксантурен след обременяване с триптофан, намаленото отделяне на 4-пиридоксинова киселина, понижените серумни стойности на пиридоксин и на пиридоксин-5'-фосфат, (стойности на нормата: средно 1,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) увеличен еритроцитен глутамат-оксалацетат-трансаминазо-активиращ коефициент.

5.2. Фармакокинетични свойства

За перорално приетия витамин В1 се приема един дозозависим двоен транспортен механизъм: активна резорбция до концентрации $\leq 2\ \mu\text{mol}$ и пасивна дифузия при концентрации $\geq 2\ \mu\text{mol}$. За пасажа през чревната мукоза се предполага един Carrier-механизъм, докато преминаването от страна на серозата в кръвта е зависимо от АТФ-азата. За резорбцията от фосфорилираните тиаминови деривати чрез фосфатази трябва да се отделят фосфатните остатъци. Резорбцията се осъществява основно през лигавицата на дванадесетопръстника, и по-малко в горните и средни отдели на тънките черва.

Основните продукти на елиминиране са тиаминкарбонови киселини, пирамин, тиамин и редица неидентифицирани до момента метаболити.

След орален прием на бенфотиамин от фосфатазите в червата се извършва дефосфорилиране до S-бензоилтиамин (SBT). Той е липидоразтворим и поради това притежава голям пермеабилитет. SBT се резорбира без значимо преобразуване в тиамин. Едва по-късно се извършва ензимно дебензоилиране до тиамин и до биологично активен коензим.

Въз основа на сравнителни опити се доказва, че бенфотиаминът се резорбира по-бързо, по-добре и в по-големи количества в сравнение с водоразтворимия тиамин хидрохлорид. След орално въвеждане на бенфотиамин в плазма и в отцентрофугирани кръвни клетки се доказва по-висока и по-дълго задържаща се концентрация на тиамин,

отколкото след прием на еквивалентни количества тиамин хидрохлорид. За бенфотиамин можа да се докаже, че от двете субстанции в организма се образува биологично активен коензим тиаминпирофосфат и тиаминтрифосфат. С помощта на аврорадиография на цялостен животински организъм с маркиран бенфотиамин можа да се докаже особено висока радиоактивност в мозъка, сърдечния мускул и в диафрагмата.

Витамин В6 и неговите деривати се резорбират бързо чрез пасивна дифузия главно в горните отдели на стомашно-чревния тракт и се елиминират в течение на 2 до 5 часа. В кръвната плазма пиридоксал-5'-фосфата и пиридоксала 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 резултатите от експерименти с животни при витамин В1 (респ. бенфотиамин) може да се очаква антиноцицептивно действие. От приложението при алкохолици е известно позитивното повлияване на транскетолазите като активиращи фактори.

Изтъква се ефективността на високодозирания прием на витамин В1 при енцефалопатия на Вернике и се оценява като доказателство за въздействието на витамина върху ЦНС.

От друга страна бе потвърдено, че при продължаващото съществуване (наличие) на поксата, приемът на витамин В1 няма влияние. Витамин В6 повлиява перцепцията студено-топло и има положително въздействие при отпадане функциите на моторните, сетивните и вегетативните нервни влакна.

Бионаличност

Едно сравнително изследване на Bitsch, 1990 г., върху десет млади доброволци от мъжки пол доказва значително по-добрата бионаличност на бенфотиамина в сравнение с водоразтворимия тиамин хидрохлорид. Резорбираните количества бенфотиамин се повишават пропорционално на приетата доза. В противоположност на тиамина, субстанцията не подлежи на кинетика на насищане. Докато от водоразтворимия витамин В1 се резорбира само ограничено количество, бионаличността на бенфотиамин е почти 100%. Освен това бенфотиаминът се задържа по-дълго в тъканите.

5.3! Предклинични данни за безопасност

Двата витамина (витамин В6 до 600 mg/d за 6 месеца) не крият токсикологичен риск. Досега няма доказателства за тератогенност, мутагенност и канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Помощни вещества

Highly disperse silicon dioxide, microcrystalline cellulose, carboxymethyl cellulose sodium, polyvidon, talcum, higher-chained partial glycerides, shellac, saccharose, macrogol 6000, calcium carbonate, gum Arabic, maize starch, glycerol 85%, polysorbate 80, colouring material E 171, montan glycol wax.

- свободен от глутен, не съдържа лактоза-

6.2. Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

milgamma® 100 обвити таблетки имат срок на годност 5 години.

6.4. Особени условия на съхранение

milgamma® 100 трябва да се съхранява на защитени от светлина, топлина и окисляващи средства места.

6.5. Вид и съдържание на опаковките

Опаковки от по 30, 60 и 100 обвити таблетки.

6.6. Особени указания за приложение

Няма.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co.KG

Calwer Str.7

71034 Boeblingen / Germany

Tel.: ++49-7031/6204/0

Fax: ++49-7031/6204/31

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Януари 2002

