

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт
milgamma[®]N
милгамма[®]N

2. Количествен и качествен състав
Една мека капсула съдържа :
40 mg Benfotiamine
90 mg Pyridoxine hydrochloride
250 µg Cyanocobalamin

3. Лекарствена форма:
capsules soft
меки капсули

4. Клинични данни
4.1. Показания

За поддържащо лечение при: възпалителни неврологични заболявания с болков синдром, диабетна и алкохолна полиневропатия, мигрена, болезнени мускулни дисторзии, синдром на дразнене на нервните коренчета на гръбначния стълб, синдром на шийния прешлен, синдром рамо-ръка, херпес зостер, фациална пареза, както и при продължителна реконвалесценция и в гериатрията.

4.2. Дозировка и начин на приложение
Дозировка с единични и дневни дози

3-4 пъти дневно по 1 капсула; в по-леки случаи и при особено добро повлияване 1-2 капсули дневно.

Начин и продължителност на приложение

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

4.3. Противопоказания

Съмнение за свръхчувствителност към бенфотиамин, пиридоксин, цианокобаламин, или някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При високи дози би могло да се появи главоболие, стомашно дразнене и диария, поради съдържащият се глицерол.

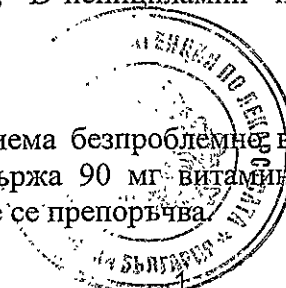
4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Терапевтични дози на витамин В₆ могат да отслабят действието на L-Dopa. Взаимодействия се наблюдават и с изоникотиноилхидразид, D-пенициламин и циклозерин.

4.6. Бременност и кърмене

По време на бременност и кърмене витамин В₆ може да се приема безпроблемно в дневни дози до 25 мг. Тъй като този лекарствен продукт съдържа 90 мг витамин В₆/капсула, то употребата му по време на бременност и кърмене не се препоръчва.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13824/12.04.06	
698/06.06.06	Милгама



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очакват такива въздействия.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В единични случаи могат да се проявят реакции на свръхчувствителност (копривна треска, кожен обрив, шокови състояния). При високи дози би могло да се появи главоболие, стомашно дразнене и диария, поради съдържащият се глицерол.

4.9. Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти)

Отравяния, или явления на предозиране досега не са познати.

а) **Симптоми на интоксикация:** Отпада, виж горе

б) **Терапия при интоксикация:** Отпада, виж горе

в) **Антидоти:** Отпада, виж горе

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

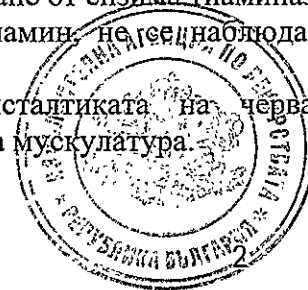
Невротропните витамини от групата на витамин В-комплекс имат благоприятно действие при дегенеративни заболявания на нервите, свързани с обмяната на веществата и заболявания на двигателния апарат. Витамините от групата В-комплекс не се прилагат само, за да отстранят състояния на витаминен дефицит. Тъй като витамините от групата на В-комплекса, високодозирани, притежават широка гама фармакологични свойства, чрез milgamma® N се изявяват желаните аналгетични, антиневралгични и регенеративни действия.

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

Контролирано с плацебо двойно сляпо изследване показва значително подобрение 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, направено 9 месеца след края на проучването, също потвърди този положителен ефект (Stracke et. al. 1996).

Бенфотиаминът 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. Бенфотиаминът се резорбира от 3 до 5 пъти по-добре от еквивалентни количества тиамин 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 В₁.
3. Бенфотиаминът е несравнимо по-резистентен към разрушаване от ензима тиаминаза.
4. След орален прием дори на големи количества бенфотиамин, не се наблюдават анафилактични реакции.
5. Докато тиамин хлоридхидрохлоридът подтиква перисталтиката на червата, бенфотиаминът има леко възбуждащо действие върху гладката мускулатура.



6. Бенфотиаминът 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 изоникотиновата киселина за предотвратяване на неврити. Екстрапирамидните симптоми се подтискат 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 кръвооросвяването действие.

5.2. Фармакокинетични свойства

След орално 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 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.

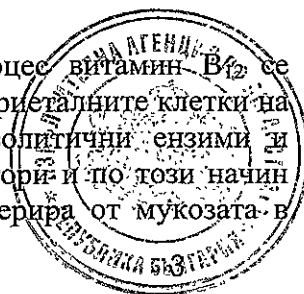
Кокарбоксилазата е коензим на пируватдехидрогеназата, която заема ключово място в окислителното разграждане на глюкозата. Тъй като добиването на енергия в нервните клетки се извършва основно чрез окислително катаболизиране на глюкоза, то достатъчното снабдяване с тиамин е абсолютно наложително за функционирането 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. Бенфотиаминът намалява натрупването на тези токсични вещества. При терапевтично приложение Benfotiamin показва аналгетичен ефект.

За установяване статуса на витамин В₆ е подходящ теста чрез натоварване с триптофан. След орално приложение на 0,1 g L-Tryptophan / kg телесно тегло отделянето на ксантуренова киселина възлиза обикновено на по-малко от 30 mg/24 часа. Едно по-голямо отделяне на ксантуренова киселина говори за 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 продукт е 4-пиридоксинова киселина.

Освободеният от храната по време на храносмилателния процес витамин В₁₂ 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 достига дисталния илеум, където го свързват специфични рецептори и по този начин осъществяват резорбцията на витамина. Витамин В₁₂ 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.

Абсорбцията е нарушена при пациенти с липсващ Intrinsic Factor, 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 µg витамин В₁₂.

Витамин В₁₂ се отделя през жлъчката и е включен в ентерохепаталния кръговрат. Витамин В₁₂ прониква през плацентата.

Бионаличност

Сравнителна студия на Bitsch (1990) върху 10 изследвани лица от мъжки пол потвърждава сигнификантно по-висока бионаличност на бенфотиамин в сравнение с водноразтворимия тиамин 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 орален прием на водноразтворим витамин В₁ могат да се резорбират максимум само 10 mg. Освен това бенфотиаминът се задържа по-дълго в тъканите.

Бенфотиаминът явно превъзхожда други също мастноразтворими тиаминови деривати. Bitsch (1992) в едно сравнително изследване 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 транскетолазата (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 µg/100 ml.

Серумните стойности за PALP възлизат при възрастните средно на 1,2 µg/100 ml. Концентрацията на витамин В₆ в кръвта възлиза средно на 6µmol/100 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 в нормалния случай 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 µg. 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 подтиска от колхицин, етанол и неомицин (тук е показана парентерална апликация). Антидиабетните средства за орално приложение от бигуаниден тип, пара-аминосалициловата киселина, а така също хлорамфениколят и витамин С интерферира с резорбцията на витамин В₁₂.

Плазменият полуживот на цианокобаламина в плазмата е 123 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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



6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Glycerol tri-fatty acid ester (Hard fat), Lecithin, glycerol 85 %, calcium hydrogen phosphate anhydr., ethyl vanillin, titanium dioxide (E 171), red iron oxide (E172).

Капсулна обвивка:

Gelatine, Karion 83 (manit, sorbit), rape seed oil.

6.2. Физико-химични 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 съдържащи тиамин разтвори 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 подтискат.

6.3. Срок на годност

milgamma® N капсули има срок на годност 5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

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

6.5. Данни за опаковката

Опаковки по 20, 50, 100 меки капсули.

6.6. Специфични предпазни мерки: Няма такива.

7. Име (фирма) и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str.7

71034 Böblingen

Tel. 07031-6204-0

Fax: 07031-6204-31

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ: 20010480

9. Дата на първо разрешаване за употреба / или подновяване на разрешението за употреба на лекарствения продукт

26.04.1994

17.05.2001

10. Дата на актуализация на текста: 06/2006

