

1. A GYÓGYSZER NEVE

Milgamma N lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,25 mg cianokobalamint, 90 mg piridoxin-hidrokloridot, 40 mg benfotiamint tartalmaz kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok): 5,19-7,89 mg szorbitot tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula.

Egyik oldalán fehér színű, másik oldalán rózsaszín, nem átlátszó, henger alakú lágy zselatin kapszulába töltött 265 mg töltetömegű rózsaszín, vanília illatú paszta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Gyulladásos eredetű és idegbetegségek, mint diabetes mellitus és alkohol okozta polyneuropathia, migrén, fájdalmas izomfeszülések, a gerincvelő radiculáris irritációs szindrómái, nyaki gerincoszlopszindróma, cervicobrachiális szindróma, herpes zoster, faciális paresis. Elhúzódó reconvalescentia, és geriátriai esetekben.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Szokásos adagja naponta 3-4-szer 1 db kapszula. Enyhébb esetekben és amennyiben a gyógyszerre adott válasz különösen jó, 1-2 db kapszulát ajánlott naponta bevenni.

Gyermekek és serdülők

A Milgamma N lágy kapszula biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták, ezért gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem alkalmazható. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A kapszulákat szétrágás nélkül, étkezés után kevés folyadékkal kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Milgamma N lágy kapszula 6 hónapnál tartósabb alkalmazása neuropathiákat válthat ki Psoriasisos betegeknek a Milgamma kezelést csak az előny-kockázat gondos mérlegelése után szabad elkezdni, mivel a B₁₂-vitamin (cianokobalamin) súlyosbíthatja a bőrtüneteket.

Ez a gyógyszer 5,19-7,89 mg szorbitot tartalmaz kapszulánként. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A B₆-vitamin (piridoxin-hidroklorid) terápiás adagjai az L-dopa hatását csökkenthetik.

Nő a piridoxin-szükséglet INH-val, D-penicillammal, cikloserinnel, valamint alkohollal egyidejűleg alkalmazva, valamint ösztrogen-tartalmú orális fogamzásgátlók tartós szedésekor.

A tiamint az 5-fluoruracil inaktíválja, mivel az 5-fluoruracil kompetitív módon gátolja a tiaminnak tiamin-pirofoszfáttá történő foszforilációját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A terhesség és a szoptatás időszakában napi 25 mg-ot meg nem haladó B₆-vitamin fenntartás nélkül bevehető. Mivel a készítmény kapszulánként 90 mg B₆-vitamint tartalmaz, a terhesség és a szoptatás idején alkalmazása nem ajánlott.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Milgamma N lágy kapszula nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatásokat általában az alábbi gyakorisági kategóriák szerint értékelik:

Nagyon gyakori $\geq 1/10$

Gyakori $\geq 1/100 - <1/10$

Nem gyakori $\geq 1/1000 - <1/100$

Ritka $\geq 1/10\ 000 - <1/1000$

Nagyon ritka $<1/10\ 000$

Nem ismert (gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakorisága nem ismert: 6 hónapnál tartósabb alkalmazása perifériás szenzoros neuropathiákat válthat ki (lásd 4.4 pont Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon ritka (izolált esetek): Benfotiaminnal végzett klinikai vizsgálatok során egyes esetekben gastrointestinális zavarokat, pl. hányingert és egyéb emésztőrendszeri panaszokat észleltek. Előfordulási gyakoriságuk azonban nem különbözött számottevően a placebóval kezelt csoporttól. A benfotiaminnal és/vagy a piridoxinnal való ok – okozati összefüggésük nem kellően tisztázott, és dóziszfüggőség is lehetséges.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Gyakorisága nem ismert: A készítmény nagy glicerin tartalma révén fejfájást, gyomorirritációt és hasmenést válthat ki (lásd 4.4 pont Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: Túlérzékenységi reakciók (urticaria, exanthema, shock).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Nagyon ritka:

Acne-szerű és hólyagos kiütések

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül:

4.9 Túladagolás

A B₁-vitaminnak széles terápiás spektruma van. Túladagolási vagy mérgezési esetek nem ismeretesek.

A B₆-vitamin nagy dózissal (1 g feletti napi adagok) rövid távú alkalmazáskor neurotoxikus hatásúak lehetnek, Tehát napi 100 mg adag is kiválthat neuropathiákat 6 hónapnál hosszabb ideig alkalmazva.

B₁₂-vitamin: Túladagolási vagy mérgezési esetek nem ismeretesek.

a) A túladagolás tünetei

A B₆-vitamin-túladagolás általában szenzoros polyneuropathia formájában jelentkezik, amelyhez esetleg ataxia társulhat. Rendkívül nagy dózissal convulsiókat válthatnak ki. Újszülötteknél és csecsemőknél nagyfokú sedatio, hypotonia és légzési zavarok (dyspnoe, apnoe) léphetnek fel.

b) A túladagolás kezelése

150 mg/ttkg feletti piridoxin-hidroklorid akut adagok bevitelét követően hánytatás és aktív szén beadása javasolt. A hánytatás a bevitelt követő 30 percen belül a leghatásosabb.

Szükség lehet intenzív ellátásra is.

Antidotumok

Nem ismeretesek.

5. FARMAKOLÓGIA TULAJDONSÁGOK**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: B₁-vitamin B₆- és/vagy B₁₂-vitaminnal kombinációban

ATC: A11DB03

A Milgamma N lágy kapszulában lévő neurotrop B-vitaminok (B₁-vitamin-származék, B₆-vitamin, B₁₂-vitamin) kedvezően befolyásolják az idegrendszer és a mozgásszervek gyulladásos és degeneratív megbetegedéseit. A vitaminhiány pótlásán túlmenően a nagy vitamin dózissal tartalmazó kombinációnak kifejezett analgetikus, antineuralgikus és regeneratív hatásai vannak.

Egy placebokontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatban a benfotiamin, a B₆-vitamin- és a B₁₂-vitamin-kombináció hatásosságát vizsgálták diabeteses polyneuropathiában szenvedő betegeken. A terápia ideje alatt jelentős javulást tapasztaltak a fájdalom és az érzékelési zavarok terén (Ledermann and Wiedey, 1989).

Egy placebokontrollos, kettős vak klinikai vizsgálat szerint jelentős javulás volt kimutatható az idegvezetési sebesség vonatkozásában benfotiamin, B₆-vitamin- és a B₁₂-vitamin-kombináció adagolását követően diabeteses polyneuropathiában szenvedő betegeken. A hosszú távú utánpótlás eredménye a vizsgálat befejezését követően 9 hónappal megerősítette ezt a pozitív hatást (Stracke et al., 1996).

A benfotiamin az allitiaminok csoportjába tartozik, a B₁-vitamin lipidoldékony előanyaga (prodrugja). Számos előnye van a vízzeloldékony tiaminnal szemben:

1. A benfotiamin felszívódása 3-5-ször kedvezőbb az ekvivalens mennyiségű tiamin-hidrokloridénál.
2. A benfotiamin bevitelét követően nagyobb arányban (2-5-szörös mennyiségben) alakul át metabolikusan aktív koenzimé, kokarboxilázzá, mint a hasonló mennyiségű tiamin.
3. A benfotiamin jóval rezisztensebb a tiamináz bontó enzimjével szemben.
4. Még nagyon magas orális benfotiamin dózisok sem váltanak ki anafilaktoid reakciókat.
5. Míg a tiamin-hidroklorid gátolja a bél-perisztaltikát, a benfotiamin enyhe stimuláló hatást fejt ki a simaizomzatra.
6. A benfotiamin íztelen és szagtalan. Szedésekor a vízdékony B₁-vitaminnal ellentétben nem okoz tipikus, kellemetlen testszagot.

A B₆-vitamin szabályozza a fehérje-, zsír és szénhidrát lebontását. Az extrapiramidális tüneteket az agytörzsre kifejtett hatása révén gátolja.

A B₁₂-vitamin esszenciális a sejtanyagcsere a normális vérképzés, és az idegrendszer működéséhez. Katalizálja a biológiai nukleinsav szintézist, és ezáltal elősegíti az új sejtmagok felépülését. Nagy adagokban a B₁₂-vitaminnak is vannak analgetikus, antiallergiás és keringés javító hatásai.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az orálisan beadott benfotiamint a bélben lévő foszfatáz enzim S-benzoltiaminná (SBT) alakítja át. Ez jobban felszívódik, mint a vízdékony tiamin származékok, és a vérkeringésbe jutva bekerül a sejtek belsejébe, ahol enzimatis debenzoiláció révén tiaminná alakul, amelyet a tiamin-kináz konvertál aktív koenzimé (kokarboxilázzá, másnéven tiamin difoszfáttá). A szervezetben kb. 1 mg lebomlik naponta. A tiamin felesleg a vizelettel kiválasztódik.

A kokarboxiláz, többek között a piruvát dehidrogenáz koenzimje, amely kulcsszerepet játszik az oxidatív glukóz lebontásban. Mivel az idegsejtekben az energia termelődés elsősorban oxidatív glukóz lebontás révén történik, a sejtek működése szempontjából alapvető a megfelelő tiamin-ellátás. Ha a glukózsztint emelkedik, fokozódik a tiamin-szükséglet is. Benfotiaminnal nagyobb intracelluláris tiamin és aktív koenzim koncentrációk érhetők el, mint a vízdékony tiamin-származékok orális adagolásával.

A kokarboxiláz elégtelen vérszintje az intermedier bomlástermékek, így a piruvát, laktát és ketoglutarát felszaporodását eredményezi a vérben és a szövetekben, amelyre a vázizomzat, a myocardium és a központi idegrendszer különösen érzékenyen reagál. A benfotiamin gátolja ezeknek a toxikus anyagoknak a felszaporodását. Emellett a benfotiamin terápiás adagokban alkalmazva analgetikus sajátságokkal is rendelkezik.

A szervezet B₆-vitamin státuszát terheléses triptofán teszttel ellenőrzik. L-triptofán 0,1 g/ttkg orális alkalmazását követően, a xanturénsav-kiválasztás általában kevesebb mint 30 mg 24 óra leforgása alatt. Az ennél nagyobb xanturénsav-kiválasztás a B₆-vitamin-hiány jele.

A piridoxin, piridoxal és piridoxamin nagyon gyorsan abszorbeálódnak, és piridoxal-5 foszfáttá (PALP), illetve piridoxállá foszforilálódnak illetve oxidálódnak. A fő kiválasztási termék a 4-piridoxinsav.

A táplálékból az emésztés során felszabaduló B₁₂-vitamint a gyomorban az intrinsic factor (IF) köti meg. Ez a glikoprotein a gyomor parietális sejtjeiben képződik. A B₁₂-vitamin-IF komplex rezisztens a proteolitikus enzimekkel szemben, és átjut a distális ileumba, ahol specifikus receptorokhoz kötődik, amelyek biztosítják a vitamin felszívódását. A B₁₂-vitamin a mucosán keresztül átjut a kapilláris keringésbe, ahol a transzkobalamin transzport fehérjéhez kötődik. Ezt a komplexet gyorsan abszorbeálja a máj, a csontvelő és az egyéb proliferáló sejtek.

B₁₂-vitamin felszívódási zavar lép fel azoknál a betegeknél, akiknél hiányzik az intrinsic factor, akik gastrectomiát követő malabsorptióban vagy bélbetegségekben, bélelváltozásokban szenvednek, vagy akiknél autoimmun antitestek képződése áll fenn. Általában a táplálékból csak 1,5–3,5 µg B₁₂-vitamin szívódik fel.

A B₁₂-vitamin kiválasztódik az epével és bekerül az enterohepatikus körforgásba. A B₁₂-vitamin bejut a placentába is.

Biotranszformáció

A benfotiaminnak a vízdékony tiamin-mononitráthoz viszonyított jóval nagyobb biohasznosulását tíz fiatal férfin egy összehasonlító klinikai vizsgálatban BITSCH (1990) igazolta.

A benfotiamin dózisfüggő mértékben szívódik fel, mivel lipoid-oldékonyságának köszönhetően a tiamminal ellentétben nem szaturálható kinetika jellemzi. Összehasonlításképpen a vízdékony tiaminból legfeljebb napi 10 mg szívódik fel. Ezen felül a benfotiamin hosszabb ideig tárolódik a szövetekben.

A benfotiamin a lipoid-oldékony tiamin-származékok közül egyértelműen a legkedvezőbb. Egy összehasonlító, crossover-jellegű klinikai vizsgálatban BITSCH (1992) bebizonyította, hogy benfotiamin adagolást követően például az AUC-érték (görbe alatti terület – idő profil) a plazmában négyszer nagyobb volt, mint a megfelelő fursultiamin értékek; a plazmában mért maximális tiamin-koncentráció (C_{max}) pedig benfotiamin adását követően duplája volt a megfelelő fursultiamin értékeknek.

A B₁-vitamin-státusz megállapítására az erythrocytáknak a tiamindifoszfát-dependens-enzim, így pl. transzketoláz (ETK) aktivitásának mérése, valamint aktiválódásuk lehetséges mértéke, az aktivációs koefficiens (α -ETK) meghatározása alkalmas. Az ETK koncentráció értéke a plazmában 2 μ g/100 ml és 4 μ g/100 ml közötti.

A piridoxal-5 foszfát (PALP) átlagos szérumszintje 1,2 μ g/100 ml. A B₆-vitamin átlagos szintje a vérben 6 μ mol /100 ml.

Nem tapasztalták hypervitaminosis és más mellékhatások előfordulását még napi 1g-ot meghaladó adagok hetekig, hónapokig tartó adagolása során sem.

A normál plazma koncentráció 200–900 pg/ml, míg hiányállapot esetén <200 pg/ml. A keringésben jelen lévő B₁₂-vitamin mindössze 0,1 %-a a teljes vitamin mennyiségnek.

A napi B₁₂-vitamin-szükséglet kb. 1 μ g. Az aktuálisan a keringésben nem található B₁₂-vitamin a szervezetben főként a májban tárolódik. A szervezetben lévő tartalék ("body-pool") 3-5 mg, amelynek 50-90%-át a máj tartalmazza.

A kolchicin, etanol és neomicin gátolják a B₁₂-vitamin felszívódását (ez esetben parenterális bevitel javasolt). Biguanid-típusú orális antidiabetikumok és p-aminoszalicilsav, valamint klóramfenikol és C-vitamin, befolyásolják a B₁₂-vitamin felszívódását.

A cianocobalamin biológiai felezési ideje a plazmában 123 óra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A rendelkezésre álló irodalmi adatok, valamint a több évtizedes terápiás tapasztalatok nem utalnak arra, hogy a benfotiamin és a B₁₂-vitamin bármilyen mutagén, rákkeltő vagy reprodukciós toxicitási sajátságokkal rendelkezne.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szilárd zsír, lecitin, glicerin 85%, kalcium-hidrogén-foszfát, etilvanillin, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), zselatin, Karion 83 (mannit E 421, szorbit E 420, hidrogénezett hidrolizált keményítő), finomított repceolaj.

6.2 Inkompatibilitások

A benfotiamin esetében a tiaminra jellemző inkompatibilitás általában nem tapasztalható. Csak aminofillinnel, C-vitaminnal vagy magas hőmérséklet és nedvesség esetén B₂-vitaminnal kombinálva mutatott elszíneződést..

A B₁₂-vitamin oxidáló és redukáló hatású anyagokkal és nehézfémekkel szemben inkompatibilis. A

B₁₂-vitamin a B-komplexek más faktoraihoz hasonlóan a tiamin-tartalmú oldatokban a tiamin bomlástermékei miatt gyorsan károsodik (ez a hatás kisebb Fe-ion koncentrációval kivédhető). A riboflavin különösen egyidejű fény hatásra destruktív hatást fejt ki; a fotolízist a nikotinamid meggyorsítja, míg antioxidánsok gátolják a folyamatot.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kapszulák színtelen, átlátszó PVC/PVDC/Al buborékcsoomagolásban és dobozban.
20×, 50×, 100×, valamint kórházi kiszerelés: 500×, 1000× db kapszula.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Kizárólag a csomagoláson feltüntetett lejárati időn belül használható fel.

Megjegyzés ✘ (egy keresztes)

Osztályozás: I. csoport

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-1597/01-05

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA:

2004. április 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2021. október 18.