

1. A GYÓGYSZER NEVE

Milgamma neuro 100/100 mg bevont tablettá

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg benfotiamint (zsíroldékony B₁-vitamin-származék) és 100 mg piridoxin-hidrokloridot (B₆-vitamin) tartalmaz bevont tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok: 92,399 mg szacharóz, 0,67 mg nátrium bevont tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Bevont tablettá.

Fehér színű, kerek, domború sima felületű bevont tablettá.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Bizonyítottan B₁- és B₆-vitaminhiány okozta, szisztémás neurológiai betegségek kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

Szokásos adagja felnőtteknek napi 1 darab Milgamma neuro bevont tablettá.

Akut esetekben, a kezelőorvossal való konzultációt követően a dózis legfeljebb napi 3-szor 1 darab bevont tablettára emelhető

Gyermekek

A Milgamma neuro bevont tablettá alkalmazásával kapcsolatban nincsenek gyermekekre vonatkozó ismeretek.

A kezelés időtartama

4 heti terápia után a kezelőorvosnak el kell döntenie, hogy továbbra is szükség van-e a magas dózisú (napi 3-szor 1 darab bevont tablettára) B₁- és B₆-vitamin-kezelésre. Amennyiben lehetőség van rá, napi 1 bevont tablettára kell csökkenteni az adagot a B₆-vitamin okozta neuropathia megelőzése céljából.

Az alkalmazás módja

A bevont tablettákat bő folyadékkal kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival (tiaminnal vagy benfotiaminnal, illetve piridoxin-hidrokloriddal) vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Milgamma neuro bevont tableta 6 hónapnál hosszabb ideig alkalmazva neuropathia kialakulásához vezethet.

A készítmény 92,399 mg szacharózt tartalmaz bevont tablettánként. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

- A B₆-vitamin terápiás dózisa gyengíthetik az L-dopa hatását.
- Piridoxin-antagonisták (pl. hidralazin, izoniazid (INH), D-penicillamin, cikloszerin egyidejű alkalmazása, alkoholfogyasztás és ösztrogén-tartalmú orális fogamzásgátlók tartós alkalmazása B₆-vitaminhiányhoz vezethet.
- Az 5-fluoruracil inaktíválja a tiamint, mivel kompetitív módon gátolja a tiaminnak tiamin-pirofoszfáttá történő foszforilációját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A terhesség és a szoptatás időszakában a B₁-vitamin ajánlott napi bevitele 1,4–1,6 mg, a B₆-vitaminé pedig 2,4–2,6 mg. Az ajánlott napi adagoknál magasabb dózisok alkalmazásának biztonságossága még nem bizonyított. A Milgamma neuro bevont tableta ezért terhesség idején ellenjavallt.

Szoptatás

A B₁- és B₆-vitamin bejut az anyatejbe. A B₆-vitamin magas dózisokban gátolja a tejelválasztást. A Milgamma neuro bevont tableta ezért szoptatás idején ellenjavallt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Milgamma neuro bevont tableta nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatásokat az alábbi gyakorisági kategóriák alapján 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 gyakoriság (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon ritka: egyedi esetekben bőrreakciókkal (urticaria, exanthema) járó túlérzékenységi reakciók léphetnek fel, és sokkos állapot alakulhat ki.

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nem ismert: tartós, 6 hónapnál hosszabb alkalmazása perifériás szenzoros neuropathia kialakulásához vezethet (lásd a 4.4 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon ritka: a klinikai vizsgálatok során gastrointestinalis dysfunctio egyedi eseteit, pl. hányinger vagy egyéb panaszokat (felfúvódás, hasmenés, székrekedés, hányinger, hasi fájdalom) regisztrálták.

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 Túlادagolás

A túlادagolás tünetei

Mivel a benfotiaminnak nagy a terápiás szélessége, ezért orális adagolás mellett nem várható, hogy túlادagolási tünetek fellépjenek.

A B₆-vitamin magas (napi 1 g-ot meghaladó) dózisa rövid ideig történő alkalmazás mellett is neurotoxikus hatások kialakulásához vezethetnek. Azonban napi 100 mg is okozhat neuropathiát 6 hónapnál hosszabb szedés esetén.

A túlادagolás általában szenzoros neuropathia formájában manifesztálódik, amely ataxiával járhat. Rendkívül nagy adagok convulsiókat válthatnak ki. Újszülötteken és kisgyermeken nagyfokú szedáció, hypotonia és légzési rendellenességek (dyspnoe, apnoe) léphetnek fel.

A túlادagolás kezelése

Ha az akut túlادagolás 150 mg/ttkg-nál több piridoxin-hidrokloriddal történt, hánytatás és aktív szén alkalmazása javallott. A hánytatás a bevételt követő 30 percen belül a leghatásosabb, de szükség lehet intenzív terápiás beavatkozásokra is.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: B₁-vitamin kombináció B₆- és/vagy B₁₂- vitaminnal
ATC kód: A11DB

Előfordulás és a szükségletek fedezése

A B₁-vitamin és foszforilált származékai széles körben elterjedtek a növény- és az állatvilágban. A növények és néhány mikroorganizmus tiamin-autotrof. Az ember a tiamin-heterotrof szervezetekhez tartozik, testkészlete kb. 30 mg B₁-vitamin. A magas turn-over ráta és a korlátozott tárolás miatt a szervezet szükségletének kielégítése céljából a tiamint naponta kielégítő mennyiségben fel kell venni. Fiataloknál, öregeknél, alkoholistáknál, hosszabb helytelen, hiányos, valamint parenterális táplálkozás esetén gyakran mutatható ki B₁-vitaminhiány. Az ember minimális tiamin szükséglete 0,2–0,3 mg/1000 kcal. A vitaminhiány elkerülésére férfiaknak 1,3–1,5 mg és nőknek 1,1–1,3 mg napi B₁-vitaminbevitel ajánlott. Terhességben 0,3 mg, szoptatás alatt pedig 0,5 mg napi plusz bevitel ajánlott.

A piridoxin, piridoxal, és piridoxamin gazdagon fordul elő a növényi és állati termékekben. Az emberi test B₆-vitamin tartalma 40–150 mg, a napi kiválasztás a vesén át 1,7–2,6 mg és a turnover ráta 2,2–2,4 %. A szükséglet a fehérjeforgalomtól függ, és a fehérjebevitellel emelkedik. A hiány elkerülésére férfiaknak legalább 2,3 mg, nőknek legalább 2,0 mg napi bevitel szükséges. Ezen felül terhességben legalább 1,0 mg, szoptatás alatt pedig 0,6 mg napi bevitel szükséges.

Klinikai adatok

Táplálkozástudományi elemzések alapján a B₁- és a B₆-vitamin a B-vitamin komplex kritikus vitaminjai közé tartoznak. E vitaminok hiánya a biokémiai módszerekkel gyakran bizonyítható fiatalokban, idősökben, krónikus alkoholizmusban, hosszabb fogyókúra diéták során, helytelen és hiányos táplálkozás vagy hosszabb parenterális táplálkozás után.

B₁-vitaminhiányra utal (többek között) a vér- és a plazma alacsony tiamin koncentrációja (normálérték: 2–4 µg/100 ml), a vizeletben a tiamin csökkent kiválasztása, a vörösvértestek

transzketoláz szintjének esése és a transzketoláz aktivációs koefficiens emelkedése.

B₆-vitaminhiányra utal (többek között) a triptofán terhelés utáni magas xanturén kiválasztás, a 4-piridoxinsav csökkent kiválasztása, a piridoxin és a piridoxin-5'-foszfát csökkent szérumértékei (normálérték: átlagosan 1,2 µg/100 ml), a vörösvértestek megnövekedett glutamát-oxálecetsav-transzamináz aktivációs koefficiense.

Farmakológiai tulajdonságok

A B₁-vitamin esszenciális hatóanyag. A benfotiamin, mint lipidoldékony tiamin derivátum, a szervezetben biológiailag aktív tiamin-pirofoszfáttá (TPP) és tiamin-trifoszfáttá (TTP) foszforilálódik. A TPP koenzimként kapcsolódik be a szénhidrát anyagcsere fontos funkcióiba. Ez a piruvát-dekarboxiláz, a 2-oxoglutarát-dehidrogenáz és a transzketoláz koenzimje. A pentóz-foszfát-ciklusban az TPP az aldehid csoportok transzferjében vesz részt.

Állatkísérletek eredményei alapján a B₁-vitamin, (ill. a benfotiamin) várhatóan antinocéptív hatást fejt ki. Alkoholisták kezelésekor ismeretes a transzketolázokra, mint aktiváló faktorokra gyakorolt pozitív hatása.

Kiemelkedő a nagy dózisú B₁-vitamin hatékonysága Wernicke-encephalopathiában, és ez a vitamin központi idegrendszerre kifejtett hatásának bizonyítékeként értékelhető. Másrészt megállapítható, hogy amennyiben a noxa hatása változatlanul fennáll, az B₁-vitaminnal nem befolyásolható.

A B₆-vitamin foszforilált formája (a piridoxál-5'-foszfát, PALP) számos enzim koenzimje, amelyek az aminosavak összes nem oxidatív anyagcseréjében involválódnak. Ezek az enzimek dekarboxilálás révén a fiziológiailag aktív aminok (pl. adrenalin, hisztamin, szerotonin, dopamin, tiramin) képzésében, transzaminálással az anabolikus és a katabolikus anyagcsere folyamatokban (pl. glutamát-oxálecetsav-transzamináz, glutamát-piruvát-transzamináz, gamma-amino-vajsav, alfa-ketoglutarát-transzamináz), valamint az aminosavak különböző bontási és szintetizálási folyamataiban vesznek részt. A B₆-vitamin a triptofán anyagcsere négy különböző helyén kapcsolódik be. A hemoglobin-szintézis keretében a B₆-vitamin az alfa-amino-béta-ketoadininsav képzést katalizálja.

A B₆-vitamin befolyásolja a hideg-melegérzetet, és pozitív hatása van a kiesett mozgató, érző és vegetatív idegrostok működésére.

Az anyagcserében fennálló szoros kapcsolatuk alapján kölcsönhatás áll fenn a B₁- és a B₆-vitamin között, valamint a B-vitamin komplex többi tagjai között is. Állatkísérletekben mindkét vitamin analgetikus (antineuralgikus) hatását bizonyították.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az orálisan bevitt B₁-vitamin dózisfüggő kettős transzportmechanizmus révén szívódik fel, az aktív reszorpció 2 µmol/l koncentráció alatt működik, a passzív diffúzió pedig 2 µmol/l koncentráció felett.

Eloszlás

A bélnyálkahártyán át történő felszívódás vélhetően karrier-mechanizmus révén történik, ellenben a serosán (savóshártyán) való átjutás a vérbe ATP-áz függő. A felszívódáshoz a foszforilált tiamin-derivátumokról a foszfátrészek foszfatázok segítségével lehasadnak. A felszívódás a duodenumban a legnagyobb mértékű, a vékonybél felső és középső szakaszában kisebb. A legfőbb kiválasztott termékek a tiamin-karbonsav, piramin, tiamin és egy sor eddig ismeretlen metabolit. A benfotiaminból orális adás után a bélben foszfatázok révén defoszforizálással S-benzoil-tiamin (SBT) képződik. Ez lipidoldékony és ezért nagy a permeabilitása. Az SBT anélkül reszorbeálódik, hogy jelentős mértékben tiaminná alakulna. A tiaminná és a biológiailag aktív koenzimekké történő enzimatis debenzoilálás egy későbbi szakaszban következik be.

Az összehasonlító vizsgálatok igazolják, hogy a benfotiamin gyorsabban, jobban és nagyobb mennyiségben szívódik fel, mint a vízdoldékony tiamin-hidroklorid. Orális alkalmazás után a plazmában és a centrifugált vörösvértestekben magasabb és tartósabb lesz a tiamin és a biológiailag aktív koenzimek koncentrációja, mint ekvivalens mennyiségű tiaminklorid bevitelét követően. A benfotiaminról bebizonyosodott, hogy a szervezetben mindkét alkotórészből biológiailag aktív koenzim tiaminpirofoszfát- és trifoszfát képződik. Jelzett benfotiaminnal állatokon végzett autoradiográfias vizsgálat alapján különösen magas szintű radioaktivitást tudtak kimutatni az agyban, a szívizomban és a rekeszizomban.

Elimináció

A B₆-vitamin és származékai főként a gyomor-béltraktus felső szakaszában passzív diffúzió révén gyorsan felszívódnak, és 2-5 órán belül kiürülnek. A vérplazmában a piridoxál-5-foszfát és a piridoxál albuminhoz kötött. A transzport piridoxál formájában történik. A sejthártyán történő átjutáshoz az albuminhoz kötött piridoxál-5-foszfát egy alkalikus foszfatáz révén piridoxállá hidrolizál.

5.3 Preklinikai biztonsági adatok

Állatokon nagyon magas B₁-vitamin adagok bradycardiát, továbbá a vegetatív ganglionok és a motoros véglemezek blokádjának tüneteit válthatják ki.

150-200 mg/ttkg B₆-vitamin (piridoxin-hidroklorid) 100-107 napig tartó orális adása kutyákon ataxiát, izomgyengeséget, egyensúly zavarokat, valamint az axonok és a myelin hüvelyek degeneratív változásait indukálta. Továbbá állatkísérletekben B₆-vitamin nagy adagjainak bevitelét követően convulsiók és koordinációs zavarok fordultak elő.

Terápiás alkalmazás során nem várható, hogy a B₁- és B₆-vitaminnak mutagén hatása volna. Nem állnak rendelkezésre hosszú távú állatkísérletes vizsgálatok a B₁- és B₆-vitamin carcinogen hatására vonatkozóan.

A B₁-vitamin aktív transzport útján bejut a magzatba. A magzatban és az újszülöttben mért koncentrációk meghaladják az anyában mért B₁-vitamin szinteket.

B₁-vitamin nagy dózisaival nem végeztek elegendő állatkísérletes vizsgálatot.

A B₆-vitamin átjut a placentán, és a magzatban mért koncentrációk meghaladják az anyai szinteket. A B₆-vitamint nem vizsgálták kielégítően állatkísérletekben. Patkányokon végzett embryotoxicitási vizsgálatok nem utaltak a B₆-vitamin teratogén hatására.

Hím patkányokon a B₆-vitamin magas dózisa a spermatogenesis károsodásához vezettek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

vízmentes kolloid szilícium-dioxid

mikrokristályos cellulóz

kroszkarmellóz-nátrium

povidon K30

talkum

hosszú szénláncú zsírsavak részlegesen telített gliceridjei

Tabletta bevonat:

sellak

szacharóz

kalcium-karbonát

talkum

povidon K30

vízmentes kolloid szilícium-dioxid

arabmézga

kukoricakeményítő

títán-dioxid (E171)

makrogol 6000

glicerín 85%

poliszorbát 80

montan glikol viasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 db vagy 60 db vagy 100 db vagy 500 db vagy 1000 db vagy 5000 db bevont tableta színtelen átlátszó, PVC/PVDC//Al buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Megjegyzés: ✘ (egy keresztes)

Osztályozás: **I. csoport**

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN).

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

OGYI-T-9595/01	(30×)
OGYI-T-9595/02	(60×)
OGYI-T-9595/03	(100×)
OGYI-T-9595/04	(500×)
OGYI-T-9595/05	(1000×)
OGYI-T-9595/06	(5000×)

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. április 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. november 5.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2021. október 18.