

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

**Milgamma bevont tablettá**

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg benfotiamint (S-benzoiltiamin-o-monofoszfát) és 0,25 mg cianokobalamint tartalmaz bevont tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok: bevont tablettánként 101,225 mg laktóz-monohidrátot és 145,218 mg szacharózt, valamint glükóz szirupot, ricinusolajat, illetve amarant (E 123) színezőanyagot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Bevont tablettá

Bordó színű, kerek, mindkét oldalán domború tabletták. A tablettá magassága 5,2-6,0 mm, átmérője 11,0-11,5 mm.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Különböző eredetű idegrendszeri bántalmak neuropathiák és polyneuropathiák (diabéteszes, alkoholos, stb.) neuralgiák, neuritisek; övsömör, facialis paresis, B<sub>1</sub>-vitamin-hiány következtében kialakult szívizomkárosodások, reumás panaszok, izomfájdalmak, kimerültség és rekonvaleszcencia.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

Naponta 4-szer 1 bevont tablettá, melyet egészben (szétrágás nélkül) kell bevenni.

Kevésbé súlyos esetekben és roboránsként pl. rekonvaleszcenciában napi 1-2 bevont tablettá sok esetben elegendő.

A Milgamma szedésének időtartama függ a terápia sikerességétől, ha 4 hét múlva a terápiás válasz hiányzik vagy nem megfelelő, javasolt a terápia felülvizsgálata.

A Milgamma bevont tablettá felnőttek számára ajánlott.

#### *Gyermekek és serdülők*

A Milgamma alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem ajánlott, mivel nem áll rendelkezésre elegendő adat a biztonságosságról és/vagy hatásosságról.

#### Az alkalmazás módja

A bevont tablettákat kevés folyadékkal étkezés után, egészben kell lenyelni.

### 4.3 Ellenjavallatok

- Benfotiaminnal, tiaminnal és/vagy cianokobalaminnal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- Ileus.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A készítmény segédanyagként bevont tablettánkét 0,1 g laktóz-monohidrátot és 6,5 mg szacharózt, illetve glükóz szirupot tartalmaz.

Ritkán előforduló örökletes fruktóz-intoleranciában, galaktóz-intoleranciában, laktóz-intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

A készítmény amaranth (E 123) színezőanyagot tartalmaz, mely allergiás reakciókat okozhat.

A ricinusolaj tartalom következtében a betegeknél hányás, hányinger, gyomorfájdalom és nagyobb adagoknál laxatív hatás léphet fel.

Psoriasisban szenvedő betegeknél a Milgamma kezelést csak az előny-kockázat gondos mérlegelése után szabad elkezdni, mivel a cianokobalamin súlyosbíthatja a bőrtüneteket.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tiamint az 5-fluorouracil deaktiválja, mivel az 5-fluorouracil a tiamin foszforilációját tiamin-pirofoszfáttá kompetitíve gátolja.

A cianokobalamin felszívódását csökkentik a kolchicin, aminoglikozid antibiotikumok (pl. neomicin), p-amino-szalicilsav, antiepileptikumok (fenitoin, fenobarbitál és primidon), kolesztiramin, elnyújtott hatóanyag-felszabadulású kálium készítmények, metildopa, gyomorsavgátlók (pl. omeprazol, cimetidin) és az alkohol, valamint csökkenthetik a biguanid-típusú orális antidiabetikumok is.

Kloramfenikollal kezelt betegek gyengén reagálhatnak a cianokobalamin terápiára.

C-vitamin és cianokobalamin együttes alkalmazása a cianokobalamin mennyiségének csökkenését eredményezheti a szérumban és a szervezet raktáraiban.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség és szoptatás alatt az ajánlott napi bevétel 1,4-1,6 mg B<sub>1</sub>-vitamin (tiamin) és 4 mikrogramm cianokobalamin.

Ezt a tiamin-adagot terhesség alatt csak akkor lehet túllépni, ha a betegnek bizonyított tiamin-hiánya van, mivel a napi adagnál nagyobb dózisok biztonságosságát eddig nem állapították meg.

A cianokobalamin nagyobb dózisban sem mutatott káros hatást.

A tiamin és a cianokobalamin átjut az anyatejbe.

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

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

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások értékelése általában az alábbi gyakorisági kategóriák szerint történik:

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 (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

*Immunrendszeri betegségek és tünetek:*

Nagyon ritka:

Egyes esetekben túlérzékenységi reakciók (csalánkiütés, bőrkiütés, asthma) léphetnek fel.

Acetilszalícilsavra túlérzékeny betegeknél a rizikó megnövekedett.

#### *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*

Nagyon ritka:

Benfotiaminnal végzett klinikai vizsgálatokban egyes esetekben gastrointestinalis rendellenességekről – mint pl. hányinger vagy egyéb – számoltak be.

Ezek összefüggése a B<sub>1</sub>-vitamin alkalmazásával és dózisfüggőségük egyelőre nem tisztázott.

#### *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 Túlادagolás**

Mérgezésre vagy túlادagolásra utaló esetek nem ismertek.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: B<sub>1</sub>-vitamin B<sub>6</sub>- és/vagy B<sub>12</sub>-vitaminnal kombinációban

ATC kód: A11DB

A B-vitamin-komplex neurotropikus vitaminjainak kedvező hatása van az idegek és a mozgásszervek anyagcseréjére és degeneratív betegségeire. Nem csak a hiánybetegségek ellenszereként alkalmazzák ezeket, hanem nagy dózisu Milgammával fájdalomcsillapító, antineuralgikus és regeneratív gyógyszeres hatás is elérhető.

A benfotiamin az allitiaminok csoportjába tartozik és a B<sub>1</sub>-vitamin zsírolékony prodrugja. A vízóldékony B<sub>1</sub>-vitaminnal összehasonlítva az alábbi előnyös tulajdonságokkal rendelkezik:

1. A benfotiamin felszívódása 3-5-ször jobb, mint az azonos mennyiségű tiamin-hidrokloridé.
2. Azonos mennyiség adagolása után az anyagcsere során a benfotiamin 2-5-ször nagyobb arányban alakul át biológiailag aktív kokarboxilázzá.
3. A benfotiamin sokkal rezisztensebb a tiamináz enzimbontó hatásával szemben.
4. Nagyon nagy benfotiamin-mennyiségek orális bevétele után sem figyeltek meg anafilaxiás reakciókat.
5. Míg a bélperisztaltikát a tiamin-hidroklorid gátolja, a benfotiamin a simaizmok működésére kismértékű serkentő hatással rendelkezik.
6. A benfotiamin íztelen és szagtalan. Az ismert, kellemetlen testszag, mely a vízóldékony B<sub>1</sub>-vitamin adásakor jelentkezhet, nem lép fel.

A B<sub>12</sub>-vitamin (cianokobalamin) a sejtanyagcsere, a normál vérképzés és az idegrendszer működéséhez nélkülözhetetlen. Katalizálja a biológiai nukleinsav szintézist, és ezzel az új sejtanyagok felépülését. Nagyon nagy dózisban a B<sub>12</sub>-vitamin analgetikus, antiallergiás és vérkeringés javító hatású.

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A benfotiamint orális alkalmazás után a bélben lévő foszfatáz enzimek defoszforilálják zsírolékony

S-benzoiltiaminná (SBT). Ez jobban felszívódik, mint a vízdékony tiamin-derivátumok, és a keringő vérből a sejtek belsejébe jut, ahol a tiamin enzimatis debenzoilálása történik, amelyet a tiamin-kináz alakít át aktív koenzim formába (kokarboxiláz, ill. tiamindifoszfát). Kb. 1 mg tiamin bomlik le naponta a szervezetben. A tiamin-felesleg a vizelettel kiválasztódik.

A kokarboxiláz, többek között a piruvát-dehidrogenáz koenzimje, amely a glükóz oxidatív lebontásában kulcsszerepet játszik. Mivel az idegsejtek energiája főleg a glükóz oxidatív lebomlásából származik, ezért a megfelelő tiamin-ellátottság az idegsejtek működéséhez nélkülözhetetlen. Ha a glükózsztint emelkedik, akkor a tiamin-szükséglet is megnő. A benfotiaminnal nagyobb intracelluláris tiamin- és aktív koenzimkoncentráció érhető el, mint az orálsan alkalmazott vízdékony tiamin-származékokkal.

Kielégítő mennyiségű kokarboxiláz hiány az intermedier anyagcseretermékek – mint a piruvát, laktát és ketoglutarát – felszaporodásához vezet a vérben és a szövetekben, melyekre az izomzat, a szívizom és a központi idegrendszer különösen érzékenyen reagál. A benfotiamin meggátolja ezeknek a toxikus anyagoknak a felhalmozódását. Továbbá terápiás dózisban a benfotiaminnak analgetikus hatása van.

Az emésztés során a táplálékból felszabadult B<sub>12</sub>-vitamin a gyomorban az intrinsic faktorhoz (IF) kötődik. Ezt a glikoproteint a gyomor parietalis sejtjei termelik. A B<sub>12</sub>-vitamin-IF komplex a proteolitikus enzimekkel szemben rezisztens, és a distalis ileumba kerül, ahol specifikus receptorokhoz kötődik, melyek biztosítják a vitamin felszívódását. A B<sub>12</sub>-vitamin a mucosán át a hajszálér keringésbe jut, ahol a transzkobalamin transzportproteinhez kötődik. Ez a komplex a májba, csontvelőbe és más proliferáló sejtekbe gyorsan felszívódik.

A felszívódás intrinsic faktor hiányos, malabszorpcióban vagy bélbetegségekben, ill. bélelváltozásokban szenvedő betegeknél, gastrectomia után vagy fennálló autoimmun antitestképződésnél zavart.

A táplálékból általában csak 1,5-3,5 µg B<sub>12</sub>-vitamin szívódik fel.

A B<sub>12</sub>-vitamin az epén keresztül választódik ki, és részt vesz az enterohepatikus körforgásban. A B<sub>12</sub>-vitamin átjut a placentába.

### Biohasznosulás

A benfotiamin szignifikánsan nagyobb biohasznosulását mutatta ki tíz fiatal férfi önkéntesen Bitsch tanulmánya (1990) a vízdékony tiamin-mononitráttal összehasonlítva. A benfotiamin felszívódása dóziszfüggő, mivel a zsírodékony anyag nem vesz részt szaturációs kinetikában, mint a tiamin. Ezzel ellentétben a vízdékony B<sub>1</sub>-vitamin orális bevitele után 10 mg-nál több nem szívódik fel naponta. Ezen kívül, a benfotiamin a szövetekben hosszabb ideig raktározódik.

A benfotiamin egyértelműen kiválóbb, mint más zsírodékony tiamin-származékok. Egy komparatív cross over vizsgálatban Bitsch mutatta ki 1992-ben, hogy például a benfotiamin orális alkalmazása után a plazma AUC-értéke (a koncentráció-idő görbe alatti terület) benfotiamin alkalmazása után négyszer nagyobb volt, mint a megfelelő fursultiamin-értékek; a maximális tiamin-koncentráció a plazmában (c<sub>max</sub>) benfotiamin-adás után több, mint kétszerese volt a fursultiamin értékeknek.

A B<sub>1</sub>-vitamin státusz meghatározására a vörösvértestek TPP (tiamindifoszfát)-függő enzimaktivitását, mint pl. a transzketoláz (ETK) és reaktivitásuk megfelelő fokát (aktivációs koefficiens α-ETK) mérték. A plazma ETK koncentrációi 2-4 µg/100 ml között mozogtak.

Normál esetben a plazmakoncentrációk 200-900 pg/ml közöttiek, hiány esetén < 200 pg/ml. A keringő B<sub>12</sub>-vitamin az össz vitaminmennyiségnek csak 0,1%-a.

A napi B<sub>12</sub>-vitamin szükséglet kb. 1 µg. A szervezetben nem keringő B<sub>12</sub>-vitamint főleg a máj raktározza. A szervezetben lévő 3-5 mg össz mennyiség 50-90%-a a májban található.

A cianokobalamin biológiai felezési ideje a plazmában 123 óra.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A rendelkezésre álló irodalom és a több évtizedes terápiás alkalmazás alapján a benfotiamin és a cianokobalamin nem bizonyult mutagén, karcinogén és a reprodukcióra toxikus hatásúnak.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

talkum  
laktóz-monohidrát  
szacharóz  
kukoricakeményítő  
zselatin  
mikrokristályos cellulóz  
sztearinsav  
dextrin  
kalcium-karbonát  
sellak  
glükóz szirup  
ricinusolaj  
fehér viasz  
karnaubaviasz  
titán-dioxid (E 171)  
színezőanyag: Red colorant [amaranth (E 123)]

### **6.2 Inkompatibilitások**

A benfotiamin esetében a tiaminra jellemző inkompatibilitás, általában nem tapasztalható. Csupán aminofillinnel, C-vitaminnal és magas hőmérsékleten valamint magas páratartalom esetén B<sub>2</sub>-vitaminnal kombinálva mutatott elszíneződést.

A cianokobalamin oxidáló- és redukáló szerekkel és nehézfémekkel inkompatibilis. A B<sub>12</sub>-vitamin a B-komplex más faktoraihoz hasonlóan a tiamin-tartalmú oldatokban a tiamin bomlástermékei által gyorsan károsodik (ezt a hatást alacsony vasion koncentráció kivédheti). A riboflavin, különösen egyidejű fény hatására szintén destruktív hatást fejt ki; a nikotinamid meggyorsítja a fotolízist, ugyanakkor az antioxidánsok gátlólag hatnak.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25 °C-on, a fénytől, hőtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Bevont tabletták fehér, átlátszatlan PVC/PVDC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

20×, 50×, 100×

és

klinikai csomagolás: 500×, 1000×.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Bármely 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-1596/01	20×
OGYI-T-1596/02	50×
OGYI-T-1596/03	100×
OGYI-T-1596/04	500×
OGYI-T-1596/05	1000×

## **9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA:**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1991. január 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2004. április 30.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2021. október 18.