

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт  
**milgamma®**  
**милгамма®**

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14344/04.10.08	
702/08.08.06	<i>Amel</i>

2. Количествен и качествен състав

1 обвита таблетка съдържа :

Benfotiamine (S-Benzoylthiamin-O-monophosphat) 50 mg  
 Суанособаламин 250 µg

3. Лекарствена форма:

coated tablets  
 обвити таблетки

4. Клинични данни

4.1. Показания

За поддържащо лечение при: неврологични заболявания от различен произход, невропатии и полиневропатии (диабетни, алкохолни и др.), невралгии, неврити, херпес зостер, фациални парези (лицеви парези), увреждания на сърдечния мускул вследствие недостиг на витамин В<sub>1</sub>; ревматични оплаквания, мускулни болки; при симптоми на преумора вследствие от претоварване на организма и в период на рековалесценция (възстановяване на организма).

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировка с единични и дневни дози

Четири пъти дневно по 1 обвита таблетка, без да се сдъвква. В по-леки случаи, като укрепващо средство и в период на рековалесценция, са достатъчни 1-2 обвити таблетки, или капсули milgamma® N дневно.

Начин и продължителност на приложение

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

4.3. Противопоказания: Съмнение за свръхчувствителност към тиамин, бенфотиамин, цианокобаламин или някое от помощните вещества, както и при илеус.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

milgamma® не трябва да се прилага при наличие/съмнение за свръхчувствителност към някое от активните или помощните вещества.

Поради съдържанието на рициново масло би могло да се появи гадене, повръщане, колики, а във високи дози – лаксативен ефект.

Поради съдържание на лактоза и сукроза (захароза) пациенти, които страдат от редките вродени заболявания като лактозна непоносимост, недостатъчност на лактази, галактоземия, глюкозо-галактозна малабсорпция, вродена фруктозна непоносимост, и дефицит на сукрозо-изомалтаза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

4.6. Бременност и кърмене



При прилагането на Milgamma® по време на бременност и кърмене не съществуват рискове за майката и плода/бебето.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очакват такива въздействия.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

В отделни случаи са описани изпотяване, тахикардия, акне и кожни реакции със сърбеж и уртикария.

В единични случаи могат да настъпят реакции на свръхчувствителност (кожни обриви, задух, шокови състояния, ангионевротични отоци). Рискът е по-висок при пациенти със свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина.

Поради съдържанието на рициново масло би могло да се появи гадене, повръщане, колики.

#### 4.9. Предозиране

Отравяния, или явления на предозиране досега не са познати.

##### а) Симптоми на интоксикация

Отпада, виж горе

##### б) Спешни мерки: Отпада, виж горе

Антидоти: Отпада, виж горе

### 5. Фармакологични свойства

#### 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 група В, високодозирани, притежават широка гама фармакологични свойства, чрез milgamma® се изявяват желаните аналгетични, антиневралгични и регенеративни действия.

Бенфотиаминът спада към групата на алитиамините и е мастноразтворим прекурсор на витамин В<sub>1</sub>. Той се отличава със следните предимства в сравнение с водноразтворимия витамин В<sub>1</sub>:

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 В<sub>1</sub>.
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 подтиска 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 обикновения витамин В<sub>1</sub>.

Витамин В<sub>12</sub> 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 В<sub>12</sub> проявява аналгетично, антиалергично и стимулиращо кръвооросяването действие.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След орално приложение на бенфотиамин, чрез фосфатази в червата се извършва дефосфорилирането му до мастноразтворим S-benzoylthiamin (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 мг тиамин. Излишъкът от тиамин се отделя с урината.

Кокарбоксилазата е коензим на пируватдехидрогеназата, която заема ключово място в окислителното разграждане на глюкозата. Тъй като набавянето 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 бенфотиаминът показва аналгетичен ефект.

Освободеният от храната по време на храносмилателният процес в стомаха витамин В<sub>12</sub> се свързва с Intrinsic Factor (IF). Този гликопротеин се образува от париеталните клетки на стомаха. Витамин В<sub>12</sub>-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 В<sub>12</sub> 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 аутоимунни антитела. В нормалния случай от храната се абсорбират само 1,5-3,5 µg витамин В<sub>12</sub>.

Витамин В<sub>12</sub> се отделя през жлъчката и е включен в ентерохепаталния кръговрат. Витамин В<sub>12</sub> прониква през плацентата.

## Бионаличност

Сравнително изследване 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 тиамината) има кинетика на резорбция, в която отсъства фаза на насищане. От друга страна, след орален прием на водоразтворим витамин В<sub>12</sub> 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 напр. АUC-стойностите (площта под кривата концентрация-време) в плазмата след прием на бенфотиамин надвишават четирикратно съответните стойности за фурсултиамин. Максималната тиаминова 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 В<sub>1</sub> 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  $\alpha$ -ЕТК). Концентрациите за ЕТК в плазма са на стойности между 2 и 4  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ .

Плазмените концентрации на витамин В<sub>12</sub> възлизат в нормалния случай на 200-900  $\text{pg}/\text{ml}$ , а при недостиг < 200  $\text{pg}/\text{ml}$ . Циркулиращият витамин В<sub>12</sub> отговаря на 0,1% от общото количество на витамина.

Дневната потребност от витамин В<sub>12</sub> възлиза на около 1  $\mu\text{g}$ . Нециркулиращият в организма витамин В<sub>12</sub> се натрупва основно в черният дроб. При един „body-pool“ от 3-5  $\text{mg}$ , съдържащото се в черния дроб количество представлява 50-90% от общото.

Резорбцията на витамин В<sub>12</sub> 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 хлорамфениколът и витамин С интерферират с резорбцията на витамин В<sub>12</sub>.

Биологичният полуживот на цианкобаламина в плазмата е 123 часа.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Наличната литература и десетилетния терапевтичен опит не дават никакви указания за проява на мутагенни, канцерогенни или токсични за репродукцията свойства от страна на бенфотиамин и витамин В<sub>12</sub>.

## 6. Фармацевтични данни

**6.1. Списък на помощните вещества:** Lactose, Sucrose, Maize starch, Gelatine, Microcrystalline cellulose, Stearic acid, Talc, Dextrin, Glucose syrup, Calcium carbonate, Shellak, Castor oil, Cera alba, Cera carnauba, Titanium dioxide (E171), Colorant Redbrilliant (E104, E122, E124).

- не съдържа глутен, съдържа лактоза и сукроза (захароза)-

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

В повечето случаи бенфотиаминът не показва характерните за тиамин несъвместимости. Само в комбинация с аминоксилан, с витамин С, и при високи температури, както и при висока влажност на въздуха и в комбинация с витамин В<sub>2</sub>, се получава цетови промени на субстанцията.

Витамин В<sub>12</sub> е несъвместим с оксидиращи и редуциращи субстанции и със солите на тежките метали. В съдържащи тиамин разтвори на витамин В<sub>12</sub>, 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® обвити таблетки има срок на годност 4 години.



**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява на място, защитено от светлина и топлина. Да се съхранява под 25° С.

**6.5. Данни за опаковката**

Опаковки по 20, 50, 100 обвити таблетки.

**6.6. Специфични предпазни мерки**

Няма такива.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

**Wörwag Pharma GmbH & Co. KG**

Calwer Straße 7

71034 Böblingen

Germany

Tel. 07031-6204-0

Fax: 07031-6204-31

**8. Регистрационен номер в регистъра по чл.28 ЗЛАХМ**

**20010371**

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

26.04.1994 г. / 18.04.2001 г.

**10. Дата на актуализация на текста**

**08/2006**

