

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Milgamma N

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivé látky

1 tobolka obsahuje:

Benfotiaminum	40 mg
Pyridoxini hydrochloridum	90 mg
Cyanocobalaminum	250 µg

Pomocné látky: sorbitol

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky

Popis přípravku: podlouhlé, měkké, želatinové tobolky, podélně barevně rozlišené, jedna strana růžová, druhá krémově bílá, obsahující růžovou pastu vanilkové vůně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Onemocnění periferního nervového systému různého původu, např. zánětlivá onemocnění periferních nervů a kořenů, diabetická a alkoholická polyneuropatie, paréza n. facialis, neuralgie n. trigeminus, radikulární syndromy, pásový opar apod. Dále při zvýšené potřebě vitamínů skupiny B.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pokud lékař neurčí jinak, je obvyklá terapeutická dávka pro dospělé 1 tobolka 3krát denně.

Profylakticky, v lehčích případech a při velmi kladné reakci na léčbu 1-2 tobolky denně.

Způsob podání

Tobolky se užívají celé, nerozkousané, po jídle a zapíjejí se tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Přípravek je kontraindikován při přecitlivělosti na některou složku přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při denních dávkách vitamínu B₆ (pyridoxinu) do 25 mg nejsou pro kojící a těhotné ženy žádná rizika. Protože ale přípravek obsahuje 90 mg v 1 tobolce, nedoporučuje se užívat jej v těhotenství a v období laktace.

Pacienti trpící psoriázou musí mít pro užívání přípravku závažné důvody: vitamín B12 může zhoršit kožní projevy.

Není vhodné podávat u pacientů s nádorovým onemocněním.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při léčbě parkinsonismu samotnou levodopou může dojít k oslabení jejího účinku. Dále může docházet k interakcím při léčbě isoniazidem, cykloserinem, D-penicilaminem, adrenalinem, noradrenalinem a sulfonamidy.

4.6 Těhotenství a kojení

Při denních dávkách vitamínu B₆ do 25 mg nejsou žádná rizika. Protože ale přípravek obsahuje v 1 tobolce 90 mg vitamínu B₆, nedoporučuje se užívat jej v těhotenství a v období kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy žádné takové účinky.

4.8 Nežádoucí účinky

V některých případech může docházet k alergickým reakcím (urtikaria, exantém, šokové stavy).

V ojedinělých případech může dojít k výraznému pocení, tachykardii, akné.

4.9 Předávkování

Otravy nebo projevy předávkování nebyly dosud zaznamenány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vitamíny

ATC kód: A11DB

Neurotropní vitamíny skupiny B mají příznivé účinky na zánětlivá a degenerativní onemocnění nervů a pohybového aparátu. Používají se nejen při léčbě stavů nedostatečnosti, ale ve vysokých dávkách mají další farmakologické vlastnosti (analgetické, antialergické účinky a účinky na podporu prokrvení).

V placebem kontrolované studii bylo pomocí Milgamma N dosaženo klinicky relevantního zlepšení bolestivosti a poruch senzibility u pacientů s diabetickou polyneuropatií (Ledermann, Therapiewoche 20, 1989).

Další placebem kontrolovaná studie prokázala signifikantní zlepšení přenosu nervového vzruchu při aplikaci kombinovaného přípravku Milgamma N (benfotiamin, vitamín B₆ a vitamín B₁₂) v terapii diabetické polyneuropatie. Sledování prováděné ještě devět měsíců po skončení studie tento pozitivní efekt potvrdilo (Stracke et al, 1996).

Benfotiamin je dalším vývojovým produktem a aktivnější formou vitamínu B₁. Vyznačuje se následujícími výhodami oproti tradičnímu vitamínu B₁:

1. Benfotiamin je resorbován 3-5krát lépe než ekvivalentní množství aneurinhydrochloridu.

2. Přeměna na kokarboxylázu, aktivní substanci při látkové výměně, je při užití benfotiaminu 2-3krát větší než po podání stejného množství vitamínu B₁.
3. Benfotiamin je nesrovnatelně rezistentnější proti účinku enzymu thiaminázy.
4. Po požití i velmi vysokých dávek benfotiaminu nebyly pozorovány žádné anafylaktické reakce.
5. Zatímco aneurinhydrochlorid působí proti peristaltice střev, má benfotiamin lehce povzbuzující účinek na hladké svalstvo.
6. Benfotiamin je bez chuti a bez zápachu. Známý nepříjemný tělesný zápach, který je typický u klasického vitamínu B₁, se nevyskytuje.

Vitamín B₆ reguluje odbourávání bílkovin, tuků a uhlohydrátů. Jeho neurotropního účinku se využívá např. při terapii hydrazidem kyseliny izonikotinové pro prevenci neuritid. Extrapiramidální syndromy jsou tlumeny jeho působením na mozkový kmen.

Vitamín B₁₂ je nepostradatelný pro buněčný metabolismus, normální tvorbu krve a fungování nervového systému. Katalyzuje biologickou syntézu nukleových kyselin a tím tvorbu nových buněčných jader. Při vysokých dávkách má vitamín B₁₂ kromě toho analgetické a antialergické vlastnosti a účinky podporující prokrvení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním užití benfotiaminu probíhá ve střevě působením fosfatáz defosforylace na S-benzoylthiamin (SBT). Ten je rozpustný v lipidech a má proto vysokou permeabilitu. SBT je resorbován bez podstatné přeměny na thiamin.

Enzymatická debenzoylace na thiamin probíhá až později, přičemž působením thiaminkinázy dochází k přeměně na kokarboxylázu. V organismu je denně odbouráván cca 1 mg thiaminu. Přebytek thiaminu je vylučován močí.

Absence dostatečného množství kokarboxylázy v krvi má za následek hromadění intermediárních produktů odbourávání, jako pyruvátu, laktátu a ketoglutarátu v krvi a tkáních, na které reaguje obzvláště citlivě svalstvo, myokard a CNS. Benfotiamin působí proti kumulaci těchto toxických látek. Již jediná aplikace benfotiaminu prokazuje analgetický efekt.

Pro stanovení vitamínu B₆ je vhodný tryptophanový zatěžovací test. Po perorálním užití 0,1 g L-tryptofanu na kg tělesné váhy činí vyloučení kyseliny xanthurenové obecně méně než 30 mg/24 hodin. Vyšší hladina vylučování kyseliny xanthurenové poukazuje na nedostatek vitamínu B₆.

Pyridoxin, pyridoxal a pyridoxamin jsou velmi rychle absorbovány, fosforylovány a oxidovány na pyridoxal-5-fosfát (PALP) a pyridoxal. Hlavní produkt vylučování představuje kyselina 4-pyridoxinová.

Vitamín B₁₂ uvolňovaný během procesu trávení potravy se váže na intrinsic faktor (IF). Tento glykoprotein je tvořen parietálními buňkami žaludku. Komplex vitamínu B₁₂ – IF je rezistentní vůči proteolytickým enzymům a dostává se do distálního ilea, kde se váže na specifické receptory, čímž dochází k resorpci vitamínu. Vitamín B₁₂ je přiváděn mukózou ke kapilární cirkulaci, kde se váže na transportní protein transkobalamin. Tento komplex je rychle přijímán játry, kostní dření a dalšími proliferujícími buňkami.

Absorpce je narušena u pacientů s chybějícím intrinsic faktorem, u pacientů s malabsorpcí nebo s onemocněními či malformacemi střeva, po gastrektomii nebo při vytváření autoimunních protilátek. Z potravy se absorbuje zpravidla jen 1,5-3,5 μg vitamínu B₁₂.

Vitamín B₁₂ je vylučován žlučníkem a podléhá enterohepatálnímu oběhu. Vitamín B₁₂ přechází do placenty.

Biologická dostupnost

Výrazně lepší biologickou dostupnost benfotiaminu dokládá nová porovnávací studie od BITSCHÉ, 1989, uskutečněná na 12 mladých osobách mužského pohlaví. Resorbované množství benfotiaminu se zvyšuje úměrně užívané dávce. Substance nepodléhá na rozdíl od thiaminů saturační kinetice. Zatímco ve vodě rozpustného vitamínu B₁ je resorbováno maximálně jen 10 mg, činí biologická dostupnost benfotiaminu takřka 100%. Navíc je benfotiamin v tkáních déle retinován.

Rovněž v porovnání s ostatními v lipidech rozpustnými deriváty thiaminu má benfotiamin jednoznačné výhody. Bitsch v roce 1992 tak mohl v porovnávací studii metodou Cross-over dokázat, že např. hodnota AUC (plocha pod koncentračním časovým profilem) činila po podání benfotiaminu v plazmě 4násobek příslušné hodnoty fursulthiaminu; maximální koncentrace thiaminu (C_{max}) v plazmě byla po podání benfotiaminu více než 2násobná v porovnání s hodnotami fursulthiaminu.

Pro určení stavu vitamínu B₁ jsou vhodná měření aktivit enzymů v erythrocytech v závislosti na TPP, jako např. transketoláza a rozsah její reaktivity. Koncentrace v plazmě se pohybují mezi 2-4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Hodnoty séra u PALP se u dospělých pohybují v průměru kolem 1,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Koncentrace vitamínu B₆ v krvi je průměrně 6 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$.

Hypervitaminózy nebo vedlejší účinky nebyly pozorovány ani po podání denních dávek obsahujících 1 g po dobu týdnů a měsíců.

Obvykle se koncentrace v plazmě vitamínu B₁₂ pohybují mezi 200-900 pg/ml, při nedostatku < 200 pg/ml. Cirkulující vitamín B₁₂ odpovídá jen 0,1% celkového množství vitamínů.

Denní potřeba vitamínu B₁₂ je cca 1 μg . Vitamín B₁₂ necirkulující v organismu se ukládá především v játrech. Je-li „body-pool“ 3-5 mg, činí obsah v játrech 50-90%.

Resorpci vitamínu B₁₂ brzdí kolchicin, ethanol a neomycin (zde se indikuje parenterální indikace). Rovněž orální antidiabetika typu biguanidu a kyseliny p-aminosalicylové, stejně jako chloramfenikol a vitamín C interferují s resorpcí vitamínu B₁₂.

Biologický poločas rozpadu cyanokobalaminu v plazmě je 123 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Z dostupné literatury ani po celá desetiletí terapeutického používání nevyplývají žádné náznaky na mutagenní, karcinogenní nebo reprodukčně toxické vlastnosti benfotiaminu a vitamínu B₁₂.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tuky, čištěný řepkový olej, sojový lecitin, homovanilin, hydrogenfosforečnan vápenatý, želatina, glycerol 85%, sorbitol, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Benfotiamin nevykazuje z větší části inkompatibility charakteristické pro thiamin. Pouze v kombinaci s aminofylinem, s vitamínem C a při vysokých teplotách nebo vysoké vlhkosti vzduchu a v kombinaci s vitamínem B₂ docházelo ke změnám barvy substance.

Vitamín B₁₂ je nekompatibilní s oxidujícími a redukujícími látkami a se solemi těžkých kovů. V roztocích obsahujících thiamin dochází vlivem produktů odbourávání thiaminu k rychlému rozkladu vitamínu B₁₂ a ostatních faktorů B-komplexu (nízké koncentrace iontů železa mohou před tímto jevem poskytovat ochranu). Rovněž riboflavin především za současného působení světla působí destruktivně; nikotinamid urychluje fotolýzu, zatímco antioxidanty působí opačně.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, při teplotě do 25°C, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/PVC blistr, krabička.

velikost balení:

20, 50 a 100 tobolek

klinická balení po 500, 1000 a 5000 tobolekách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co., KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

86/936/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

6.12.1995 / 24.3. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 3. 2010