

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU - SPC

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Milgamma

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 obalená tableta obsahuje:

Benfotiaminum 50 mg

Cyanocobalaminum 250 µg

(ut Cyanocobalamini trituratatio 0,5% 50mg + 10% nads.)

Pomocné látky: azorubin (E 122), ponceau 4R (E124), panenský ricinový olej, monohdrát laktózy, usušená tekutá glukóza, sacharóza

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Popis přípravku: fialovočervená kulatá lesklá tableta, čočkovitého tvaru.

### 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

Obvyklá dávka pro dospělého je třikrát denně jednu obalenou tabletu.

Jako roborans a v rekonvalescenci 1-2 obalené tablety Milgamma denně.

#### Způsob a doba užívání

Obalené tablety se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se trochou tekutiny.

#### 4.3 Kontraindikace

Podezření na přecitlivělost na benfotiamin. Pacienti trpící psoriázou musí mít pro užívání obzvláště závažné důvody: vitamín B12 může zhoršit kožní projevy.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Není vhodné podávat u pacientů s nádorovým onemocněním.  
Tento přípravek obsahuje azobarviva azorubin (E 122) a Ponceau 4R (E 124), které mohou způsobit alergické reakce.  
Přípravek dále obsahuje panenský ricinový olej, který může způsobit podráždění žaludku a průjem.  
Milgamma obsahuje cukry sacharózu, laktózu a glukózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy a fruktózy, s hereditární laktázovou deficiencí, se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Dosud nejsou žádné známy.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Přípravek může být podáván těhotným a kojícím ženám.

#### **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 (kopřivka, vyrážka). V ojedinělých případech může dojít k výraznému pocení, zrychlení srdeční frekvence, výskytu akné.

#### **4.9 Předávkování**

Otravy nebo projevy předávkování nebyly dosud zaznamenány.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina: Vitaminy**

**ATC kód: A11DB**

#### **Farmakologické vlastnosti**

Benfotiamin je dalším vývojovým produktem, aktivnějším derivátem vitamínu B<sub>1</sub>. Vyznačuje se následujícími výhodami oproti tradičnímu vitamínu B<sub>1</sub>:

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

zvyšuje úměrně k aplikované dávce. Aneurinhydrochloridu se podle nejnovějších poznatků vstřebává maximálně jen asi 10 mg.

2. Přeměna na kokarboxylázu, aktivní substanci při látkové výměně, je při užití benfotiaminu 2-3krát větší než po podání stejného množství vitamínu B<sub>1</sub>.
  3. Benfotiamin je nesrovnatelně rezistentnější proti účinkům 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. Nepříjemný zápach, který je typický u klasického vitamínu B<sub>1</sub>, se nevyskytuje.

Vitamín B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> kromě toho analgetické, antialergické vlastnosti a účinky podporující prokrvení.

Zánětlivá a bolestivá onemocnění nervů jsou rychle ovlivňována kombinací účinných látek obsažených v přípravku Milgamma. V obdobích zvýšené duševní a fyzické námahy, při nechutenství, poruchách trávení, při poruchách krevního oběhu, při regeneraci organismu a obecně ve vyšším věku se rovněž doporučuje zvýšené užívání benfotiaminu a vitamínu B<sub>12</sub>.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Při pokusech na zvířatech bylo za pomoci mikroskopické autoradiografie zjištěno, že se benfotiamin vyznačuje nízkou permeabilitou a vysokou stabilitou. Po perorálním užití probíhá ve střevu 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 odbouráváno 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 reagují obzvláště citlivě svalstvo, myokard a CNS. Benfotiamin působí proti kumulaci těchto toxických látek. Již jediná aplikace benfotiaminu prokazuje analgetický efekt.

Vitamín B<sub>12</sub> uvolňovaný během procesu trávení potravy se váže na intrinsic faktor (IF). Tento glykoprotein je tvořen parietálními buňkami žaludku. Komplex vitamínu B<sub>12</sub> – IF je rezistentní vůči proteolytickým enzymům a dostává se do distálního ilea, kde se váže na specifické receptory, čímž dochází k resorpci vitamínu. Vitamín B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub>.

Vitamín B<sub>12</sub> je vylučován žlučníkem a podléhá enterohepatálnímu oběhu. Vitamín B<sub>12</sub> přechází do placenty.

### **Biologická dostupnost**

Pro určení stavu vitamínu B<sub>12</sub> jsou vhodná měření aktivit enzymů v erytrocytech v závislosti na TPP, jako např. transketoláza a rozsah její reaktivity. Koncentrace v plazmě se pohybují mezi 2-4 µg/100 ml.

Obvykle se koncentrace plazmy vitamínu B<sub>12</sub> pohybují mezi 200-900 pg/ml, při nedostatku < 200 pg/ml. Cirkulující vitamín B<sub>12</sub> odpovídá jen 0,1% celkového množství vitamínů. Denní potřeba vitamínu B<sub>12</sub> je cca 1 µg. Vitamín B<sub>12</sub> necirkulující v organismu se především ukládá v játrech. Je-li „body-pool“ 3-5 mg, činí obsah v játrech 50-90%.

Resorpci vitamínu B<sub>12</sub> brzdí kolchicin, ethanol a neomycin (zde se indikuje parenterální indikace). Rovněž orální antidiabetika typu biguanidu a kyseliny p-aminosalicylové, stejně jako chloramphenikol a vitamín C interferují s resorpcí vitamínu B<sub>12</sub>.

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 B<sub>12</sub>.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy, sacharóza, kukuřičný škrob, želatina, mikrokrystalická celulóza, mastek, kyselina stearová 95%, Sacharóza, mastek, dextrin, usušená tekutá glukóza, uhličitan vápenatý, šelak, panenský ricinový olej, oxid titaničitý (E171), chinolinová žluť (E 104), azorubin (E 122), ponceau 4R (E 124) , , bílý vosk, karnaubský vosk.

## **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 B<sub>2</sub> docházelo ke změnám barvy substance.

Vitamín B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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**

Přípravek Milgamma obalené tablety mají použitelnost 4 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

## **6.4 Druh obalu a velikost balení**

PVC/Al blistr, krabička.

20, 50 a 100 obalených tablet; klinická balení po 500, 1000 a 5000 obalených tablet.

## **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**  
86/937/95-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**  
6.12.1995 / 24. 3. 2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**  
24. 3. 2010