

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Milgamma 100 mg + 100 mg drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține benfotiamină (vitamina B₁) 100 mg și clorhidrat de piridoxină (vitamina B₆) 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: zahăr 92,399 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeuri biconvexe, rotunde, lucioase, de culoare albă, cu diametrul de 12,1-12,5 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Afecțiuni ale sistemului nervos determinate de un deficit dovedit de vitamina B₁ (tiamină) și B₆ (piridoxină).

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Adulți

Doza recomandată este de 1 drajeu Milgamma 100 mg + 100 mg pe zi. În cazuri acute doza poate fi crescută la 1 drajeu Milgamma 100 mg + 100 mg, de 3 ori pe zi.

După un tratament cu durata de maxim 4 săptămâni cu Milgamma 100 mg + 100 mg, medicul trebuie să decidă dacă tratamentul cu doze mari (1 drajeu administrat de 3 ori pe zi) este indicat în continuare.

Administrarea îndelungată a unor doze mari de piridoxină se asociază cu dezvoltarea unor severe neuropatii periferice și de aceea, dacă este cazul, doza poate fi scăzută la 1 drajeu pe zi.

Mod de administrare

Drajeurile se administrează cu o cantitate suficientă de lichid. Drajeurile pot fi luate înainte, în timpul sau după masă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate benfotiamină, clorhidrat de piridoxină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea de lungă durată (mai mult de 6 luni) a unor doze mari de piridoxină poate determina neuropatii.

Acest medicament conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Piridoxina crește metabolizarea periferică a levodopa, scăzând eficacitatea acesteia. Prin urmare, pacienților cu boală Parkinson aflați în tratament cu levodopa nu trebuie să li se administreze vitamină B₆ în doze mai mari decât necesarul zilnic. Această recomandare nu este valabilă în cazul asocierii unui inhibitor periferic de decarboxilază.

Alte interacțiuni au fost observate cu izoniazidă, D-penicilamină și cicloserină. Administrarea în asocieră a antagoniștilor piridoxinei (de exemplu hidralazină, izoniazidă, D-penicilamină, cicloserină), alcool etilic precum și utilizarea îndelungată a contraceptivelor orale care conțin estrogen, pot determina deficiența de vitamină B₆.

Tiamina este dezactivată de 5-fluoruracil, care inhibă fosforilarea tiaminei și trecerea în forma activă, tiamină pirofosfat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În timpul sarcinii și alăptării, doza zilnică necesară de Vitamină B₁ este 1,4 – 1,6 mg și de 2,4 – 2,6 mg Vitamină B₆. Doze zilnice mai mari decât cele recomandate s-au dovedit până acum nesigure. De aceea, Milgamma 100 mg + 100 mg nu trebuie administrată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Vitamina B₁ și Vitamina B₆ se excretă în laptele matern. Doze mari de Vitamină B₆ diminuează producția de lapte. De aceea, Milgamma 100 mg + 100 mg nu trebuie administrată în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Milgamma 100 mg + 100 mg nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse este definită conform următoarei convenții:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții de hipersensibilitate cutanată (urticarie, exantem) și șoc anafilactic.

Tulburări ale sistemului nervos

Utilizarea pe o perioadă de timp mai mare de 6 luni poate determina neuropatie senzorială periferică (vezi pct.4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Foarte rare: greață și alte simptome au fost raportate în studiile clinice. Nu s-a stabilit cu certitudine o relație cauzală în funcție de doza de Vitamina B₆ și/sau Vitamina B₁.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Datorită spectrului terapeutic larg, în timpul administrării orale de benfotiamină este puțin probabil să apară simptome de supradozaj. Doze mari de Vitamina B₆ cât și administrarea în doze mai mari de 1 g pe zi de scurtă durată (2 luni) pot determina efecte neurotoxice.

Manifestările supradozajului sunt: polineuropatie senzorială, posibil cu ataxie. Doze foarte mari pot determina apariția convulsiilor.

La nou-născuți și copii pot apărea sedare puternică, hipotonie și tulburări respiratorii (dispnee, apnee).

Tratament

Se recomandă lavaj gastric și administrare de cărbune activat în supradozajul acut cu doze de clorhidrat de piridoxină mai mari de 150 mg/kg. Având în vedere că lavajul gastric este foarte eficient în primele 30 de minute de la administrare, măsuri medicale de urgență pot fi necesare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vitamina B₁ în combinații cu vitamina B₆ și/sau vitamina B₁₂, codul ATC: A11DBN1.

Vitamina B₁ și derivații ei fosforilați sunt larg răspândiți în lumea vegetală și în cea animală. Plantele și anumite microorganisme sunt tiamino-autotrofe. Omul face parte din categoria organismelor tiamino-heterotrofe, având depozite de vitamina B₁ de circa 30 mg. Datorită unui turn-over crescut și a unei capacități limitate de depozitare, se impune realizarea unui aport zilnic de tiamină pentru a acoperi necesarul. La adolescenți, vârstnici, alcoolici, la persoanele cu un aport alimentar deficitar, sau în caz de alimentație parenterală este prezent frecvent un deficit de vitamină B₁. La om, necesarul de tiamină este de 0,2 – 0,3 mg/1000 kcal. Pentru a se evita instalarea unui deficit se recomandă administrarea vitaminei B₁ în doze zilnice cuprinse între 1,3 – 1,5 mg pe zi la bărbați și între 1,1 – 1,3 mg pe zi la femei. În timpul sarcinii este necesară realizarea unui aport suplimentar de 0,3 mg pe zi, iar în timpul alăptării de 0,5 mg pe zi.

Piridoxina, piridoxalul și piridoxamina sunt larg răspândite în produsele vegetale și în cele animale. Cantitatea de vitamina B₆ din organismul uman este de 40 – 150 mg, eliminarea renală este de 1,7 – 2,6 mg, iar rata turn-over-ului este de 2,2 – 2,4%. Necesarul depinde de cantitatea de proteine și crește odată cu aportul proteic. Pentru evitarea unui deficit, se recomandă un aport zilnic de vitamina B₆ de 2,3 mg pe zi la bărbați și de 2,0 mg pe zi la femei. În timpul sarcinii și al perioadei de alăptare sunt necesare suplimente în valoare de 1,0 mg pe zi și respectiv de 0,6 mg pe zi.

Date clinice

Conform studiilor privind nutriția, vitaminele B₁ și B₆ sunt cele mai importante substanțe din grupul vitaminelor B. Un aport deficitar poate fi documentat prin metode biochimice la anumite grupe de vârstă: adolescenții, vârstnici, alcoolicii cronici, la persoanele care au beneficiat timp îndelungat de un aport alimentar deficitar sau au o alimentație dezechilibrată, la persoane care au urmat o cură de slăbire sau care au fost alimentate parenteral.

Semnele deficitului de vitamina B₁ sunt: concentrații sanguine mici de tiamină (valoare normală între 2 și 4 μg/100 ml), eliminare urinară redusă de tiamină, scăderea valorii transcetolazei și creșterea coeficienților de activare a transcetolazei din eritrocite.

Semnele unui deficit de vitamina B₁ sunt, printre altele, creșterea eliminării xantinelor după încărcarea cu triptofan, scăderea eliminării acidului 4 – piridoxinic, concentrații plasmatice mici ale piridoxinei și ale piridoxal-5'-fosfatului (valoare normală: în medie 1,2 μg/100 ml), creșterea coeficientului eritrocitar de activare a transaminazei glutamic– oxalacetică).

Vitamina B₁ este o vitamină esențială. Benfotiamina, care este o formă liposolubilă a vitaminei B₁ (tiamina), este fosforilată în corp în forma biologic activă care este tiamin pirofosfatul (TPP) și în tiamin trifosfat (TTP). Tiamin pirofosfatul intervine ca și co-enzimă în cadrul unor procese importante ale metabolismului glucidic, el fiind co-enzima piruvat decarboxilazei, a 2–oxoglutarat dehidrogenazei și a transcetolazei. În cadrul ciclului pentozofosfaților, TPP este implicat în preluarea grupelor aldehid.

În forma sa fosforilată (piridoxal-5'-fosfat, PALP), vitamina B₆ este co-enzima multor enzime care intervin în metabolismul non – oxidativ al aminoacizilor. Prin decarboxilare, acestea participă la formarea aminelor fiziologic active (de exemplu adrenalină, histamină, serotonină, dopamină, tiramină), prin transaminare intervin în formarea precursorilor metabolici de tip anabolic sau catabolic (de exemplu transaminaza glutamic-oxalacetică, transaminaza glutamic-piruvică, acidul γ - aminobutiric, α - cetoglutarat transaminaza) și participă, de asemenea, la diverse scindări și sinteze ale aminoacizilor. Vitamina B₆ intervine în metabolismul triptofanului la 4 nivele diferite. În cadrul sintezei hemoglobinei, vitamina B₆ catalizează formarea acidului α amino -β cetoaminic.

Datorită corelațiilor metabolice strânse, există interferențe de acțiune între vitamina B₁ și B₆ precum și cu celelalte vitamine din grupul B. Un efect analgezic (antinevralgic) a putut fi demonstrat pentru ambele vitamine în cadrul modelelor experimentale la animale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În cazul vitaminei B₁ administrate oral, intervine un mecanism dual de transport care constă dintr-o resorbție activă până la concentrații de ≤ 2 μmol și dintr-o difuzie pasivă la concentrații ≥ 2 μmol.

Distribuție

Pentru transportul prin mucoasă se presupune existența unui mecanism dependent de transportori, pe când trecerea de la seroasă la sânge se realizează printr-un mecanism dependent de ATP - ază. Pentru a se putea realiza absorbția este necesară scindarea de către fosfataze a resturilor fosfat de pe derivații tiaminici fosforilați. Absorbția se realizează, în principal, la nivelul duodenului și mai puțin la nivelul porțiunii superioare și mijlocii a intestinului subțire. Producții principale de scindare sunt reprezentați de acidul tiamincarbonic, piramina, tiamina și o serie de metaboliți care n-au fost identificați până în prezent.

După administrarea orală de benfotiamină, are loc în intestin formarea de S-benzoiltiamină (SBT) prin defosforilarea efectuată de fosfataze. Această substanță este liposolubilă și are, de aceea, o permeabilitate crescută. SBT va fi resorbită în tiamină fără o transformare importantă. Doar într-o etapă tardivă va avea loc de-benzoilarea enzimatică cu formarea de tiamina și de coenzime biologic active.

Pe baza studiilor comparative s-a constatat faptul că benfotiamina este absorbită mult mai repede și într-o măsură mai mare decât tiamina hidrosolubilă. După administrarea orală de benfotiamină au fost depistate în plasmă și în celulele sangvine centrifugate, concentrații mai crescute și mai persistente de tiamină și de coenzime active biologic. În organism din ambele substanțe sunt sintetizate coenzimele active tiaminpirofosfat și tiamintrifosfat. Prin efectuarea unor autoradiografii totale la animale, cu

benfotiamină marcată, a putut fi evidențiată o radioactivitate crescută la nivelul creierului și a mușchiului cardiac.

Eliminare

Vitamina B₆ și derivații ei sunt absorbiți rapid prin difuziune la nivelul porțiunii superioare a intestinului subțire, iar apoi în decurs de 2 – 5 ore sunt eliminați. În plasmă, piridoxal-5-fosfatul și piridoxalul sunt legați de albumină. Forma de transport este piridoxalul. Pentru a se realiza pasajul transmembranar, piridoxal-5-fosfatul legat de albumină va fi hidrolizat la piridoxal prin intermediul unei fosfataze alcaline.

Cercetările efectuate la animale au arătat faptul că vitamina B₁ (respectiv benfotiamina) are un efect antinociv. În urma tratamentului alcoolicii este cunoscut rolul de factor de activare avut asupra transcetolazelor. Eficacitatea dozelor mari de vitamina B₁ în cadrul encefalopatiei Wernicke este certă și reprezintă dovada efectului vitaminei asupra sistemului nervos central. Pe de altă parte, s-a arătat faptul că în condițiile persistenței noxei, acțiunea vitaminei B₁ este inutilă. Vitamina B₆ influențează percepția cald – rece și are un efect pozitiv asupra tulburărilor survenite la nivelul fibrelor nervoase motorii, senzitive și vegetative.

5.3 Date preclinice de siguranță

La animal, doze foarte mari de vitamină B₁ induc bradicardie. Mai mult, apar simptomele unui blocaj al ganglionilor vegetativi și a plăcilor terminale musculare.

La câine, administrarea orală a 150 mg–200 mg de vitamină B₆ (clorhidrat de piridoxină) pe kg și zi timp de 100–107 zile induce ataxie, slăbiciune musculară, perturbări de echilibru și modificări degenerative ale axonilor și tecilor mielinice. Mai mult, în experimentele pe animale au apărut convulsii și perturbări de coordonare după administrarea de doze mari de vitamină B₆.

În clinică, vitamina B₁ și vitamina B₆ nu evidențiază efecte mutagene.

Nu sunt disponibile studii de lungă durată la animal asupra potențialului carcinogen al vitaminei B₁ și vitaminei B₆.

Concentrațiile vitaminei B₁ la foetus și nou-născut le depășesc pe cele materne.

Doze mari de vitamina B₁ nu au fost investigate suficient în experimentele pe animale.

Vitamina B₆ poate penetra placentă și concentrațiile foetale sunt mai mari decât cele materne.

Vitamina B₆ nu a fost adecvat investigată în experimentele pe animale. În studiile de embriotoxicitate pe șoareci s-a evidențiat potențial teratogenic. Administrarea de doze foarte mari de vitamina B₆ la șoareci masculi a produs deteriorarea spermatogenezei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Povidonă K30

Talc

Gliceride (parțiale) cu lanț lung

Strat de drajefiere

Shellac

Zahăr

Carbonat de calciu (E 170)

Talc

Acacia

Amidon de porumb

Dioxid de titan (E 171)
Dioxid de siliciu coloidal
Povidonă K30
Macrogol 6000
Glicerol 85% (masă anhidră)
Polisorbat 80
Ceară montanglicol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 15 drajeuri.
Cutie cu 4 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 15 drajeuri.
Cutie cu 4 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 25 drajeuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7, 71034 Böblingen
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6226/2014/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Martie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2014