

Збирниот извештај за особините на лекот

1. Име на лекот, јачина и фармацевтска дозирана форма

Милгама[®] 100, 100 mg + 100 mg, обложена таблета

2. Квалитативен и квантитативен состав на активната супстанција(и) и на ексципиенсите

1 обложена таблета содржи:

Бенфотиамин (липосолубилен дериват на витамин Б ₁)	100 mg.
Пиридоксин хидрохлорид (витамин Б ₆)	100 mg.

Целосниот список на состојките е наведен во поглавие 6.1

3. Фармацевтска дозирана форма

Обложена таблета

4. Клинички податоци

4.1. Терапевтски индикации

Системски невролошки заболувања предизвикани од докажан недостаток на витамините Б₁ и Б₆.

4.2. Дозирање и начин на употреба кај возрасни

Ако не е поинаку пропишано, возрасните земаат еднаш дневно по 1 обложена таблета Милгама[®] 100. При акутни случаи дозата може да се зголеми до најмногу 3 пати на ден по 1 обложена таблета, по консултации со лекарот кој го врши лекувањето.

Обложените таблети се земаат со голема количина на вода.

По третманот не подолг од 4 седмици, лекарот кој го врши лекувањето треба да одлучи дали лекувањето со повисоки дози на витамините Б₁ и Б₆ (3 x 1

обложена таблета на ден) понатаму е индицирано. Каде икога е соодветно, треба да се направи промена на дозата од 1 таблета дневно за да се намали ризикот од невропатија поврзана со витамините B₁ и B₆.

4.3. Контраиндикации

Милгама[®] 100 не смее да се употребува кај пациенти кои се пречувствителни на: тиамин, бенфотиамин, пиридоксин хидрохлорид или на било која и да е друга состојка од препаратот Милгама[®] 100.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Милгама[®] 100 може да доведе до невропатии ако се употребува во период подолг од 6 месеци.

Пациентите со многу ретките наследни синдроми како неподносливост на: фруктоза, малапсорпција на глукоза-галактоза или недостаток на сахароза-изомалтоза не треба да земаат Милгама[®] 100.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Терапевтските дози на витаминот B₆ можат да го намалат дејството на L-допа. Истовремената употреба на пиридоксин антагонисти (како: хидралазин, изонијазид (INH), D-пенициламин, циклосерин), алкохол и долготрајна примена на орални контрацептиви кои содржат естроген, можат да доведат до недостаток на витамин B₆.

Бидејќи 5-флуороурацилот (5-ФУ) конкуритивно ја инхибира фосфорилацијата на тиамин пирофосфатот, истиот (5-ФУ) го деактивира тиаминот.

4.6. Употреба за време на бременост и доење

Во текот на бременоста и доењето препорачаната дневна доза на витамин B₁ е 1.4 – 1.6 mg, а за витамин B₆ 2.4 – 2.6 mg. Во текот на бременоста овие дози можат да бидат пречекорени, само ако се покаже дека пациентката страда од недостаток на витамините B₁ и B₆. Но апликацијата на повисоки дневни дози сè уште не е докажана како безбедна.

Витамините B₁ и B₆ поминуваат во мајчиното млеко.

Повисоки дози на витамин Б₆ можат да ја инхибираат продукцијата на мајчиното млеко. Затоа овој препарат во периодот на бременост и доење треба да се употребува само ако од соодветниот лекар внимателно се процени предноста на употребата над ризикот.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се потребни специфични мерки на претпазливост.

4.8. Несакани дејства

Како и сите лекови, и лекот Милгама® 100 може да има несакани дејства. Класификацијата на фреквенција на несакани дејства се заснова на следниот модел:

Многу чести: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ($\geq 1\% - < 10\%$)
Повремени: $\geq 1/1,00$ до $< 1/100$ ($\geq 0,1\% - < 1\%$)
Ретки: $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$ ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)
Многу ретки: $< 1/10.000$ ($< 0.01\%$), вклучувајќи и изолирани случаи
Непознати: честотата не може да се одреди врз основа на достапни податоци

Ретко може да се појават реакции на пречувствителност со реакции на кожа (уртикарија, егзантем) и состојби на шок.

Долготрајната употреба во период подолг од 6 месеци, може да предизвика периферни сензорни невропатии (погледај поглавие 4.4 Специјални предупредувања и мерки на внимание при употреба).

Во клиничките студии документирани се и индивидуални случаи на гастроинтестинална дисфункција, како на пример, гадење или други пречки. Причинско-последична врска со витамините Б₁ и/или Б₆ како и можна дозна зависност до сега не се цврсто утврдени.

4.9 Предозирање

а) Симптоми на предозирање

Благодарение на терапевтската ширина не се очекуваат манифестации на предозирање за време на перорална примена на бенфотиамин. Високите дози на витамин Б₆ можат да доведат до невротоксични ефекти и при краткотрајна употреба (доза над 1 g/ден).

Но, дозата од 100 mg./ден може исто така да води до невропатии при употреба на лекот во период подолг од 6 месеци.

Предозирањето најчесто се манифестира во форма на сензорни полиневропатии веројатно со атаксија. Кај екстремно високите дози можат да се појават конвулзии. Кај новороденчиња и деца можат да се појават: силна седација, хипотонија и респираторни нарушувања (диспнеа, апнеа).

б) Управување при предозирање

Ако при акутни состојби, пиридоксин хидрохлорид се употребувал во дози повисоки од 150 mg/kg телесна тежина, се препорачува предизвикување на повраќање и употреба на активен медицински јаглен. Повраќањето е најефикасно во првите 30 минути по земањето. Може да се јави и потреба од интензивни медицински мерки.

5. Фармаколошки податоци

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотераписка група: Витамини, витамин Б₁ и останати монокомпонентни витамински препарати
АТЦ код: A11DB

Инциденца и Задоволување на потребите

Витамин Б₁ и неговите фосфорилирани деривати нашироко се среќаваат во растителното и животинското царство. Растенијата и некои микроорганизми се тијамин-автотрофни. Човекот е тиамин-хетеротрофен (сам не го продуцира) и во организмот има приближно 30 mg тиамин. Заради високиот промет како и заради ограниченото складирање, тиаминот треба дневно да се зема во доволни количини, за да се задоволат потребите. Недостатокот на витамин Б₁ често се среќава кај: адолесценти, постари лица, алкохоличари, а исто така и по продолжен период на: потхранување, неправилна исхрана или парентерална исхрана. Минималните човечки потреби на тијамин се 0.2-0.3 mg/1000 kcal. Со цел да се избегне неговиот недостаток се препорачува

дневно внесување на тијамин меѓу 1.3 и 1.5 mg на ден за мажи, а за жени потребна е количина од 0.3 mg односно 0.5 mg на ден за доилки.

Пиридоксинот, пиридоксалот и пиридоксаминот во изобилство се среќаваат во растителните и животинските производи. Содржината на витамин B₆ во човечкото тело е 40 – 150 mg додека дневното бубрежно излучување е 1.7 – 2.6 mg а стапката на промет е 2.2 – 2.4 %. Потребите зависат од прометот на протеини и се зголемуваат со внесувањето на протеини. Со цел да се избегне секаков недостаток, дневната потреба на витамин B₆ за мажи е 2.3 mg на ден, а за жени 2.0 mg на ден. Во текот на бременоста потребна е дополнителна количина од 1.0 mg на ден и 0.6 mg на ден во периодот на доење.

Клинички податоци

Според нутриционистичките известувања, витамините B₁ и B₆ се најкритичните витамини во B комплекс групата. Со помош на биохемиски методи често се открива нивно намалено внесување кај: адолесцентите, постарите лица, хроничните алкохоличари, по продолжен период на потхранување и неправилна исхрана, при диети за намалување на телесната тежина или при продолжен период на парентерална исхрана.

Показатели на дефицит на витамин B₁ (покрај другите) се: намалени целосни концентрации на тијамин во крвта и плазмата (нормални вредности се: помеѓу 2 и 4 µg/100 ml), намалено излучување во урината, паѓање на нивоата на транскетолаза и пораст на активацискиот коефициент на транснакетолазата на еритроцитите.

Показатели на дефицит на витамин B₆ (покрај другите) се: зголемено излучување на ксантурен после изложување на триптофан, намалено излучување на 4-пиридоксинска киселина, намалени серумски нивоа на пиридоксин и на 5'-фосфатот на пиридоксинска киселина (нормална средна/значителна вредност: 1.2 µg/100 ml), зголемен активациски коефициент на еритроцитната глутамат-оксалацетат-трансаминазата.

Витамин B₁ е есенцијална субстанца. Бенфотиаминот, како липосолубилен дериват на витаминот B₁, во организмот се фосфорилира до биолошки активен тијамин пирофосфат (ТПФ) и тиамин трифосфат (ТТФ).

Како коензим, тијамин пирофосфатот (ТПФ) игра важна улога во метаболизмот на јагленохидратите. Тој е коензим на пируватната дехидрогеназа, 2-оксиглутаратната дехидрогеназа транскетолаза. Во пентоза

фосфатниот циклус тијамин пиродифосфатот (ТПФ) е вклучен во преносот на алдехидните групи.

Во неговата фосфорилирана форма (пиридоксал 5'-фосфат, ПАЛФ), витаминот B₆ е коензим на бројни ензими кои се вклучени во целосниот неоксидативен метаболизам на аминокиселините. По пат на декарбоксилација овие ензими се инволвирани во творбата на физиолошки активните амини (како што се: адреналин, хистамин, серотонин, допамин, тирамин), по пат на трансаминација пак во анаболичките и катаболичките метаболички процеси (глутамат-оксалацетат трансaminaза, глутамат-пируват трансaminaза, γ -аминопутерна киселина, α -кетоглутаратна трансaminaза), како и во различни реакции на раскинување и синтеза на аминокиселините. Витаминот B₆ е вклучен на четири различни нивоа во метаболизмот на триптофан. Катализирајќи ја творбата на α -амино- β -кетoadипинска киселина, витаминот B₆ учествува и во синтезата на хемоглобинот.

Имајќи ја цо предвид блиската метаболитичка поврзаност има интеракции помеѓу:

витамините B₁ и B₆, како и помеѓу останатите витамини во B комплекс групата.

И двата витамина покажале аналгетичен (антиневралгичен) ефект кај експериментални модели на животни.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По пероралната апликација, витаминот B₁ веројатно подлежи на дозно зависен механизам на двоен транспорт, како што е активна апсорпција, до концентрации $\leq 2 \mu\text{mol}$ и пасивна дифузија за концентрации $\geq 2 \mu\text{mol}$.

Дистрибуција

За поминување преку интестиналната мукоза подлежи на механизам со носач, додека преминот од страната на серозата во крвта е АТФ-аза зависен. За абсорпција, фосфатазите треба фосфатните остатоци да ги одделат од фосфорилираните тијамински деривати. Главни продукти на излучувањето се: тијамин карбоксилна киселина, пирамин, тијамин и други бројни, сè уште неидентификувани метаболити.

После перорална апликација на бенфотиаминот (липосолубилен дериват на витаминот B₁), во тенките црева фосфатазите го дефосфорилираат до S-бензоил тиамин (СБТ), СБТ е липосолубилен и поради тоа покажува висок степен на пермеабилност. Тој исто така лесно се абсорбира во без значителна конверзија на тијамин. Ензиматска дебензоилација до тијамин и до биолошки активните коензими се појавува во подоцнежните фази.

Споредбените испитувања покажуваат дека бенфотиаминот се абсорбира побрзо и подобро и во поголема мера отколку хидросолубилниот тијамин хидрохлорид. После перорална апликација на бенфотиамин, се јавуваат повисоки и подолготрајни концентрации на тијамин и на биолошки активните коензими во крвната плазма и центрифугираните крвни клетки отколку по еквивалентните количини на перорално аплициран тијамин хидрохлорид. Докажано е дека од бенфотиамин во организмот се творат две активни субстанции, коензимите тијамин пиродифосфат и тијамин трифосфат. Со употреба на автордиографија со маркиран бенфотиамин на цело животно, можно е да се покажат особено високи нивоа на радиоактивност во: мозокот, срцевиот мускул и дијафрагмата.

Излучување

Витамин B₆ и неговите деривати воглавно брзо се абсорбираат во горните делови на ГИТ по пат на пасивна дифузија, и се излучуваат во време од 2 до 5 часа. Двата негови продукта пиридоксал 5-фосфат и пиридоксал се врзуваат на плазмините албумини. Транспортибилна форма е пиридоксал. За преминување низ клеточната мембрана, пиридоксал 5-фосфатот, кој е врзан за албумините, алкалната фосфатаза, го хидролизира до пиридоксал.

Врз основа на животински експериментални резултати, за витаминот B₁ (или за бенфотиамин), може да се очекува антиноцицептивен ефект. Од лекувањето на алкохоличарите познат е неговиот позитивен ефект врз транскетолазите како активациски фактори.

Ефикасноста на високите дози на витаминот B₁ аплицирани кај Wernicke's, енцефалопатијата е нагласена и се смета за показател на ефектот на витаминот врз ЦНС. Од друга страна пак, констатирано е дека, ако се продолжи со внесување на ноксата (отровот/предизвикувачот на штета) во организмот, употребата на витаминот B₁ нема никакво влијание. Витаминот B₆ има ефект врз перцепцијата на жешко и студено како и позитивно влијание врз нарушената функција на: моторните, сензорните и вегетативните нервни влакна.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Многу високи дози на витамин Б₁ кај животните предизвикуваат брадикардија. Исто така се појавуваат и симптоми на блокада на вегетативните гангли и на мускулните моторични плочки.

Пероралната апликација на 150-200 mg на витамин Б₆ (пиридоксин хидрохлорид) на килограм телесна тежина на ден, кај кучиња, во период од 100–107 дена индуцирала: атаксии, мускулна слабост, пореметувања во рамнотежата и дегенеративни промени на аксоните и во миелинските обвивки. Во животинските експерименти, по високите дози на витаминот Б₆, исто така се појавиле: конвулзии и пореметувања на координацијата.

Во услови на клиничка примена не се очекуваат мутагени ефекти на
Витамините: Б₁ и Б₆.

Нема долготрајни студии на животни за тумор-продуцирачкиот потенцијал на витамините: Б₁ и Б₆.

Витаминот Б₁ активно се транспортира во фетусот. Концентрациите во фетусот и кај новороденчињата се над концентрациите на витамин Б₁ кај мајката.

Високите дози на витамин Б₁ не се доволно испитани со експерименти на животни.

Витаминот Б₆ може да навлезе во плацентата и тогаш феталните концентрации се повисоки од концентрациите на мајката.

Витаминот Б₆ не е адекватно испитан со експерименти на животни.

Во ембриотоксичните студии на стаорци има показатели на тератоген потенцијал. Кај машките стаорци апликацијата на многу високи дози на Витаминот Б₆ резултирала со оштетена сперматогенеза.

6. Фармацевтски податоци

6.1 Листа на ексципиенси

Високо диспергиран силикон диоксид, микрокристална целулоза, замрежена натриум-карбокси метилцелулоза, повидон, талк, долговерижен парцијален глицерид, шелак, сахароза, калциум карбонат, гуми арабикум,

пченкарен скроб, титанов диоксид (E171), макрогол 6000, глицерол 85%, полисорбат 80, монтан (планински/лигнитен) гликолен восок.
Не содржат глутен и лактоза.

6.2 Инкомпатибилност

Не се познати.

6.3 Рок на траење

Рокот на траење е 5 години.

Препаратот не треба да се употребува по изминувањето на наведената дата за рок на траење.

6.4 Начин на чување

Да биде заштитено од светлина и да не се чува на температура над 25 °C.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Блистер ленти во картонска кутија
Пакувања со 30 и 60 обложени таблети

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи, односно отпадните материјали

Нема специјални предупредувања.

7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет

Ворваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Претставништво-Скопје
Васил Ѓоргов 11, 1000 Скопје, Македонија

8. Број (еви) на одобрението (јата) за ставање на лекот во промет

Милгама® 100, 30: 15-4392/08

Милгама® 100, 60: 15-4393/08

9. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет и датум на последното обновено одобрение

29.09.2009.

10. Датум на последната ревизија на текстот

Јуни, 2013.