

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Milgamma 100, 100 mg + 100 mg, drażetki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 drażetka zawiera 100 mg benfotiaminy - witaminy B₁ (*Benfothiaminum*) i 100 mg pirydoksyny chlorowodoru - witaminy B₆ (*Pyridoxini hydrochloridum*)
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza. Lek uznaje się za wolny od sodu (patrz punkt 4.4.)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Drażetki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroby układu nerwowego wywołane udokumentowanym niedoborem witaminy B₁ i B₆.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zazwyczaj stosowana dawka leku Milgamma 100 to 1 drażetka 1 do 3 razy dziennie. Lek należy przyjmować popijając odpowiednią ilością wody.

Po czterech tygodniach leczenia lekarz powinien zdecydować, czy konieczne jest kontynuowanie leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na tiaminę, pirydoksyny chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Długotrwałe stosowanie wysokich dawek pirydoksyny związane jest z rozwojem neuropatii obwodowych. Efekty neurotoksyczne mogą pojawić się przy dłuższym przyjmowaniu witaminy B₆, przez ponad dwa miesiące w dawkach przekraczających 500 mg.

W przypadkach reakcji nadwrażliwości, takich jak wykwity skórne, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, reakcje anafilaktyczne, należy przerwać stosowanie produktu Milgamma 100 oraz, jeśli to konieczne, zastosować odpowiednie leczenie.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Milgamma 100.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lecnicze dawki witaminy B₆ mogą osłabiać działanie L-dopy. Interakcje występują również przy stosowaniu izoniazydu, D-penicylaminy oraz cykloseryny.

Picie alkoholu oraz długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny może prowadzić do niedoboru witaminy B₆.

Tiamina (witamina B₁) jest dezaktywowana przez 5-fluorouracyl, ponieważ 5-fluorouracyl hamuje fosforylację tiaminy do pirofosforanu tiaminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Podczas ciąży i w okresie karmienia piersią zalecana dzienna dawka witaminy B₁ wynosi około 1,4 - 1,6 mg a witaminy B₆ 2,4 - 2,6 mg. Dawki te mogą być zwiększone jedynie w przypadku stwierdzonego niedoboru witaminy B₁ lub B₆, ponieważ bezpieczeństwo stosowania wyższych niż zalecane dawek nie zostało potwierdzone.

Witaminy B₁ i B₆ przenikają do mleka kobiecego.
Duże dawki witaminy B₆ mogą hamować wytwarzanie mleka.

Podczas ciąży lub karmienia piersią produkt Milgamma 100 można stosować jedynie po dokładnej analizie korzyści i ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Milgamma 100 nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane podczas leczenia produktem Milgamma 100 występują rzadko.

Działania niepożądane uszeregowano według następującego schematu:

bardzo często: ($\geq 1/10$)

często: ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)

rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$)

bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych)

Obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości, takie jak wykwity skórne, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: neuropatie obwodowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Bardzo rzadko: W badaniach klinicznych, udokumentowano pojedyncze przypadki zaburzeń żołądkowo-jelitowych jak nudności i inne dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Jednak ich częstość występowania nie różniła się znacząco od grupy placebo. Związek przyczynowy z przyjmowaniem witaminy B₁ i B₆ nie jest jeszcze wystarczająco wyjaśniony i może być zależny od dawki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Witamina B₁ ma szeroki przedział terapeutyczny i objawy przedawkowania nie są znane. W przypadku długotrwałego stosowania witaminy B₆, przez ponad 2 miesiące w dawkach przekraczających 500 mg/dobę, mogą wystąpić efekty neurotoksyczne. Objawy neuropatyczne ustępują po zaprzestaniu stosowania pirydoksyny.

Brak jest specyficznej odtrutki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina B₁ w mieszaninie z witaminą B₆

Kod ATC: A11DB

Tiamina i pirydoksyna są niezbędnymi składnikami odżywczymi (witaminami).

Tiamina jest koenzymem niezbędnym w metabolizmie węglowodanów. Głównym koenzymem pochodnym tiaminy jest pirofosforan darniny (TDP). Benfotiamina jest prolekiem ulegającym biotransformacji do postaci czynnej - tiaminy. Jest lipofilnym analogiem tiaminy z grupy alitiamin, przekształcanym w organizmie w czynny biologicznie koenzym TDP.

Niewystarczająca ilość tiaminy dostarczanej do organizmu może prowadzić do występowania ciężkich objawów niedoboru. Ze względu na szybki obrót metaboliczny i ograniczone zdolności magazynowania, witaminę tę należy przyjmować codziennie w ilościach wystarczających do zaspokojenia zapotrzebowania. Minimalne zapotrzebowanie na tiaminę u ludzi wynosi 0,2-0,3 mg/1000 kcal. Zalecana dawka dobową witaminy B₁ pozwalającą na uniknięcie niedoboru wynosi u mężczyzn od 1,3 do 1,5 mg na dobę, a u kobiet od 1,1 do 1,3 mg na dobę. W trakcie ciąży konieczne jest zwiększenie tej dawki o 0,3 mg, a w okresie laktacji - o 0,5 mg. W profilaktyce niedoboru klinicznego zaleca się dawki 1-20 mg benfotiaminy, natomiast leczenie farmakologiczne stanów niedoboru objawowego wymaga zastosowania dawek wyższych niż w profilaktyce, przynajmniej na początku.

Pirydoksyna w postaci fosforylowanej (5'-fosforan pirydoksalu, PALP), jest koenzymem szeregu enzymów, które biorą udział w całym nieoksydacyjnym metabolizmie aminokwasów. Poprzez dekarboksylację enzymy te uczestniczą w tworzeniu fizjologicznie czynnych amin (np. adrenaliny,

histaminy, serotoniny, dopaminy, tyraminy), poprzez transaminację biorą udział w procesach anabolicznych i katabolicznych (np. transaminaza glutaminowo-szczawiooctowa, transaminaza glutaminowo-pirogronowa, transaminaza kwas γ -aminomasłowy - α -ketoglutaran); uczestniczą także w różnego rodzaju procesach rozszczepiania i syntezy aminokwasów. Witamina B₆ jest wykorzystywana na czterech różnych etapach metabolizmu tryptofanu. W syntezie hemoglobiny, witamina B₆ katalizuje powstawanie kwasu α -amino- β -ketoaldyminowego.

Niewystarczające dostawy mogą prowadzić do występowania ciężkich objawów niedoboru. Zawartość witaminy B₆ w ludzkim organizmie wynosi 40-150 mg, ilość wydalana przez nerki w ciągu doby wynosi 1,7-2,6 mg, a szybkość obrotu metabolicznego - 2,2-2,4%. Zapotrzebowanie zależy od metabolizmu białek, przy czym wzrasta wraz ze spożyciem białka. Aby uniknąć niedoborów, mężczyźni wymagają 2,3 mg witaminy B₆ na dobę, a kobiety - 2,0 mg na dobę. W trakcie ciąży konieczne jest zwiększenie tej dawki o 1,0 mg na dobę, a w okresie laktacji - o 0,6 mg na dobę. W profilaktyce niedoboru klinicznego stosuje się dawki 1,25-25 mg pirydoksyny, natomiast leczenie stanów niedoboru objawowego wymaga zastosowania dawek wyższych niż w profilaktyce, przynajmniej na początku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Benfotiamina i pirydoksyna dobrze się wchłaniają z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym, pod wpływem fosfataz zachodzi w jelitach defosforylacja benfotiaminy do S-benzoilotiaminy (SBT).

Dystrybucja

Dzięki dobrej rozpuszczalności w tłuszczach, S-benzoilotiamina powstająca z benfotiaminy w ścianie jelita przenika proporcjonalnie do dawki w sposób bierny do krwiobiegu i do komórek organów docelowych.

Tiamina jest niejednorodnie rozmieszczona w pełnej krwi; 75% dawki przenika do erytrocytów, 15% przenika do leukocytów, a 10% pozostaje w osoczu, gdzie wiąże się głównie z albuminami.

W osoczu krwi pirydoksyny chlorowodorek występuje w około 60% jako 5'-fosforan pirydoksalu, do 15% jako pirydoksyna i do 14% jako pirydoksal, w większości w postaci związanej z albuminami. W erytrocytach fosforan pirydoksalu jest w większości związany z hemoglobina. Głównym narządem, w którym zachodzą przemiany pirydoksyny i pirydoksaminy przyjętej z pokarmem, jest wątroba.

Witamina B₆ jest magazynowana w wątrobie, jednak około 50% występuje również w mięśniach, związane z fosforylazą glikogenu. Pirydoksyna jest również gromadzona w mózgu, gdzie przenika prawdopodobnie w mechanizmie ulegającym wysyceniu. Wykazano, że stężenie biologicznie czynnych pochodnych pirydoksyny w osoczu ściśle odpowiada stężeniu pirydoksyny w wątrobie.

Eliminacja

Przy niskich dostawach tiaminy, w moczu wydalana jest jedynie niewielka ilość, lub brak jest wydalania niezmiennionej tiaminy. Jednak tiamina wchłonięta w ilości przekraczającej możliwości magazynowania w tkankach i potrzeby syntezy koenzymów jest szybko usuwana przez nerki i wydalana w moczu w postaci niezmiennionej wolnej lub fosforylowanej, czy też jako 20-30 różnych metabolitów zawierających ugrupowania pirymidyny i tiazolu.

Okolo 50% tiaminy jest wydalane w postaci niezmiennionej lub po estryfikacji jako siarczany. Pozostałe metabolity to między innymi kwas tiaminowy, kwas metylootiazoloctowy i piramina. W wyniku przemiany enzymatycznej benfotiaminy do tiaminy powstaje kwas benzoesowy i kwas hipurowy. Powstająca tiamina także może zostać przekształcona do kwasu tiaminowego, kwasu metylootiazoloctowego i piraminy.

Główną drogą eliminacji witaminy B₆ jest wydalanie przez nerki. Z moczem wydalane było w postaci różnych metabolitów około 74% dożyłnej dawki 100 mg pirydoksyny. Pirydoksal jest utleniany w wątrobie do kwasu 4-pirydoksyloowego, który stanowi 64% dawki wydalanej z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt bardzo wysokie dawki witaminy B₁ wywołują bradykardię. Stwierdza się również objawy

blokady zwojów autonomicznych i zakończeń nerwowo-mięśniowych.

Podanie doustne 150-200 mg witaminy B₆ (pirydoksyny chlorowodoru) na kilogram masy ciała na dobę psom w okresie 100-107 dni prowadziło do występowania ataksji, osłabienia mięśniowego, zaburzeń równowagi oraz zmian zwyrodnieniowych aksonów i osłonek mielinowych. Ponadto, w doświadczeniach na zwierzętach stwierdzano występowanie drgawek i zaburzeń koordynacji po wysokich dawkach witaminy B₆.

W warunkach stosowania klinicznego nie należy oczekiwać występowania mutagennego działania witamin B₁ i B₆.

Nie są dostępne długoterminowe badania na zwierzętach dotyczące działania rakotwórczego witaminy B₁ i B₆.

Witamina B₁ jest transportowana w sposób czynny do organizmu płodu. Stężenie w organizmie płodu i noworodka jest zbliżone do stężenia witaminy B₁ w organizmie matki.

Nie przeprowadzono odpowiednich badań witaminy B₁ na zwierzętach.

Witamina B₆ może przenikać przez łożysko, przy czym jej stężenie w organizmie płodu jest większe niż w organizmie matki.

Nie przeprowadzono odpowiednich badań witaminy B₆ na zwierzętach.

W badaniu embriotoksyczności u szczurów wystąpiły oznaki możliwego działania teratogennego.

U samców szczurów podanie bardzo wysokich dawek witaminy B₆ prowadziło do uszkodzenia spermatogenezy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemu dwutlenek

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloceluloza sodowa

Powidon K 30

Talk

Guma arabska

Glicerydy usieciowane

Skrobia kukurydziana

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 6000

Glicerol 85%

Polisorbat 80

Wosk Montana

Szelak

Sacharoza

Wapnia węglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C (2-25°C). Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

15 szt. - 1 blister po 15 szt

30 szt. - 2 blistry po 15 szt.

60 szt. - 4 blistry po 15 szt.

100 szt. - 4 blistry po 25 szt.

500* szt. - 20 blisterów po 25 szt.

1000* szt. - 40 blisterów po 25 szt.

5000* szt. - 200 blisterów po 25 szt.

10 000* szt. - 400 blisterów po 25 szt.

* *wyłącznie w leczeniu zamkniętym*

Blistry z folii PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10804

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.05.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Październik 2021