

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Milgamma  
obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 obalená tableta obsahuje:  
benfotiamín 50 mg,  
kyanokobalamín 0,25 mg

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy, sacharóza, azorubín (E 122), košenilová červeň A (E 124), glukózový sirup.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Obalené tablety  
Červená okrúhla obojstranne vypuklá obalená tableta.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Ochorenia nervov rôzneho pôvodu, neuropatie a polyneuropatie (diabetická, alkoholová a pod.), neuralgie, neuritídy, pásový opar (herpes zoster), paréza nervi facialis, poškodenie srdcového svalstva následkom nedostatku vitamínu B<sub>1</sub>, reumatické ťažkosti, bolesť svalov, pri príznakoch nadmerného preťaženia a v rekonvalescencii.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Užíva sa celá (nerozhryznutá) 1 obalená tableta 3 až 4-krát denne. V ľahších prípadoch ako roborans a v rekonvalescencii zväčša stačí užívať 1 - 2 obalené tablety.

Milgamma sa používa na liečbu dospelých pacientov.

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Milgamy u detí nebola stanovená. Údaje nie sú k dispozícii.

##### Spôsob podávania

Obalené tablety sa majú prehltnúť celé po jedle a zapit' malým množstvom tekutiny.

#### 4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku uvedených v časti 6.1.
- ileus

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek obsahuje monohydrát laktózy (0,1 g). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami frukózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Vzhľadom na prítomnosť ricínového oleja v lieku sa u pacientov môže vyskytnúť vracanie, nauzea, bolesti brucha a pri vysokom dávkovaní má liek laxatívny účinok.

U pacientov so psoriázou sa liečba Milgammou má začať len po dôkladnom posúdení prínosu/rizika, pretože kyanokobalamín môže zhoršiť kožné príznaky.

Kapsuly obsahujú potravinárske farbivá azorubín (E 122) a košenilovú červeň A (E 124), ktoré môžu vyvolať alergické reakcie.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Tiamín je inaktívovaný 5-fluorouracilom, pretože 5-fluorouracil kompetitívne inhibuje fosforyláciu tiamínu na tiamínpyrofosfát.

Resorpciu kyanokobalamínu znižujú kolchicín, aminoglykozidové antibiotiká (napr. neomycín), kyselina p-aminosalicylová, antiepileptiká (napr. fenytoín, fenobarbital a primidón), cholestyramín, lieky s predĺženým uvoľňovaním draslíka, metyldopa, inhibítory žalúdočnej kyseliny (napr. omeprazol, cimetidín), alkohol, prípadne perorálne antidiabetiká biguanidového typu.

Pacienti, ktorí sú liečení chloramifenikolom môžu slabo reagovať na liečbu kyanokobalamínom.

Súbežné užívanie vitamínu C a kyanokobalamínu môže viesť k zníženiu množstva kyanokobalamínu dostupného v sére a v telesných zásobách.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Počas gravidity a laktácie sa odporúča denný príjem vitamínu B<sub>1</sub> (tiamínu) 1,4 až 1,6 mg a kyanokobalamínu 4 µg. Dávka tiamínu môže byť počas gravidity prekročená len vtedy, ak je u pacientky potvrdený deficit tiamínu, keďže bezpečnosť podávania vyšších dávok ako sú odporúčané denné dávky nebola doteraz stanovená. Pri kyanokobalamíne sa pri vyššom dávkovaní nedokázal škodlivý účinok. Tiamín a kyanokobalamín prestupujú do materského mlieka.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Milgamma nemá vplyv na vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Každé posúdenie nežiaducich účinkov je zvyčajne založené na nasledujúcej frekvencii výskytu:

Veľmi časté:	(≥1/10)
Časté:	(≥1/100 až <1/10)
Menej časté:	(≥1/1000 až <1/100)
Zriedkavé:	(≥1/10 000 až <1/1000)
Veľmi zriedkavé:	(<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov)

*Poruchy imunitného systému:*

Veľmi zriedkavé: alergické reakcie (urtikária, kožné vyrážky, astma). Zvýšené riziko je u pacientov s precitlivosťou na kyselinu acetylsalicylovú.

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Veľmi zriedkavé: v klinických štúdiách s benfotiamínom boli zaznamenané ojedinelé prípady gastrointestinálnych porúch ako je nauzea a iné gastrointestinálne ťažkosti. Spojitosť medzi vitamínom B<sub>1</sub> a veľkosťou dávky je stále nejasná.

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Veľmi zriedkavé: erupcie vo forme akné a bulózne erupcie

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Prípady intoxikácie alebo predávkovania nie sú známe.

### **a) Príznaky predávkovania**

Neaplikovateľné, pozri vyššie.

### **b) Liečba predávkovania**

Neaplikovateľné, pozri vyššie.

### **Antidotá**

Neaplikovateľné, pozri vyššie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vitamíny, vitamín B<sub>1</sub> v kombinácii s vitamínom B<sub>6</sub> alebo s vitamínom B<sub>12</sub>, ATC-kód: A11DB

Neurotropné vitamíny B-komplexu majú priaznivé účinky na metabolické a degeneratívne ochorenia nervov a pohybového systému. Používajú sa nielen ako náhrada pri nedostatku vitamínov v organizme, ale pri vysokom dávkovaní majú ďalšie farmakologické vlastnosti, ktorými sa vysvetľujú analgetické, antineuralgické a regeneračné účinky, ktoré sa môžu dosiahnuť pri liečbe s Milgammou.

Benfotiamín patrí do skupiny tzv. alitiamínov a je v tukoch rozpustnou formou vitamínu B<sub>1</sub>. Výhody voči vitamínu B<sub>1</sub> rozpustnému vo vode sú nasledujúce:

1. Benfotiamín sa 3 – 5-krát lepšie resorbuje než ekvivalentné množstvo tiamíniumdichloridu.
2. Pomer konverzie na metabolicky aktívnu kokarboxylázu je po užití benfotiamínu 2 – 5-krát väčší než po užití podobného množstva vitamínu B<sub>1</sub> rozpustného vo vode.
3. Benfotiamín je omnoho rezistentnejší voči odbúraniu enzýmom tiamináza.
4. Ani po perorálnom užití veľmi vysokých dávok benfotiamínu sa nepozorovala anafylaktická reakcia.
5. Zatiaľ čo tiamíniumdichlorid blokuje peristaltiku GIT, benfotiamín má slabý stimulujúci účinok na hladké svalstvo.
6. Benfotiamín je bez chuti a bez zápachu. Preto typický nepríjemný telesný pach po užívaní vitamínu B<sub>1</sub> rozpustného vo vode nie je pri benfotiamíne prítomný.

Vitamín B<sub>12</sub> je nenahraditeľný pre látkovú premenu buniek, pre tvorbu krviniek a funkciu nervového systému. Pôsobí ako katalyzátor pri biologickej syntéze nukleových kyselín, teda stavbe nových bunkových jadier. Vysoké dávky vitamínu B<sub>12</sub> majú analgetické a antialergické vlastnosti a podporujú prietok krvi.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití nastáva v čreve za prítomnosti fosfatáz defosforylácia benfotiamínu na S-benzoyltiamín (SBT), ktorý je rozpustný v tukoch a preto má vysokú permeabilitu. SBT sa lepšie absorbuje než vo vode rozpustné deriváty tiamínu a z cirkulujúcej krvi prestupuje do vnútra buniek, kde dochádza k enzymatickej debenzoylácii na tiamín, ktorý sa potom prostredníctvom tiamínkinázy konvertuje na aktívnu formu koenzýmu (kokarboxyláza). Denne sa odbúra v tele asi 1 mg tiamínu. Nadbytok tiamínu sa vylúči močom.

Kokarboxyláza je okrem iného koenzýmom pyruvátdehydrogenázy, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v oxidatívnom metabolizme glukózy. V nervových bunkách sa energia získava najmä oxidatívnym metabolizmom glukózy, preto dostatočné množstvo tiamínu je dôležité pre funkciu buniek. Ak sa zvýši hladina glukózy, zvyšujú sa požiadavky na tiamín. S benfotiamínom sa dosiahne vyššia intracelulárna koncentrácia tiamínu a aktívnych koenzýmov než s perorálne podanými vo vode rozpustnými derivátmi tiamínu.

Pri zníženej hladine kokarboxylázy dochádza v krvi a v tkanivách k zvýšeniu hladiny rozpadových produktov intermediárneho metabolizmu, ako je pyruvát, laktát a ketoglutarát, na ktoré veľmi citlivo reaguje svalstvo, myokard a CNS. Benfotiamín zamedzuje kumulácii týchto toxických metabolitov. Okrem toho benfotiamín pri terapeutickom podávaní vykazuje analgetický účinok.

Vitamín B<sub>12</sub> uvoľnený počas zažívania z potravy sa viaže na vnútorný faktor (VF). VF je glykoproteín, ktorý tvoria parietálne bunky žalúdka. Komplex vitamín B<sub>12</sub> - VF je rezistentný voči proteolytickým enzýmom, dostáva sa až do terminálneho ilea, kde sa viaže na špecifické receptory epitelových buniek a dochádza k jeho absorpcii. Vitamín B<sub>12</sub> sa transportuje mukózou ku kapiláram krvného obehu, kde sa viaže na transportný proteín transkobalamín. Tento komplex sa rýchle vychyťáva pečňou, kostnou dreňou a inými proliferujúcimi bunkami.

Absorpcia je porušená u pacientov s chýbajúcim vnútorným faktorom, u pacientov s malabsorpciou alebo s ochoreniami, resp. patologickými zmenami čriev, po gastrektómii alebo pri poruche tvorby autoimunitných protilátok. Z potravy sa zvyčajne absorbuje len 1,5 - 3,5 µg vitamínu B<sub>12</sub>.

Vitamín B<sub>12</sub> sa vylučuje žľou a vstupuje do enterohepatálneho obehu. Prechádza taktiež placentou.

### Biologická dostupnosť

Výrazne lepšiu biologickú dostupnosť benfotiamínu v porovnaní s tiamínummononitrátom rozpustným vo vode potvrdzuje porovnávací štúdiá uskutočnená Bitschom (1990), ktorá sa vykonala na 10 mladých mužoch. Absorbované množstvo benfotiamínu sa zvyšuje priamo úmerne so zvýšením podávanej dávky a vďaka svojej rozpustnosti v tukoch v porovnaní s tiamínom nevykazuje kinetiku nasýtenia. Oproti tomu po perorálnom podaní vo vode rozpustného vitamínu B<sub>12</sub> sa neabsorbuje viac než 10 mg denne. Okrem toho sa benfotiamín dlhšie uchováva v tkanivách.

Benfotiamín má jednoznačne lepšiu biologickú dostupnosť v porovnaní s ďalšími derivátmi tiamínu rozpustnými v lipidoch. Bitsch (1992) v porovnávej skríženej štúdií dokázal, že po perorálnom podaní benfotiamínu je napr. hodnota AUC (plocha pod krivkou) v plazme 4-násobne vyššia než pri fursultiamíne a maximálna koncentrácia tiamínu (C<sub>max</sub>) v plazme po podaní benfotiamínu presahuje dvojnásobok fursultiamínovej hodnoty.

Na stanovenie hladiny vitamínu B<sub>12</sub> sa používa metóda sledovania enzýmovej aktivity v erytrocytoch závislej od TTP, ako napr. aktivita transketolázy. Plazmatická koncentrácia transketolázy je v rozsahu od 2 do 4 µg/100 ml.

Normálne hodnoty plazmatickej koncentrácie vitamínu B<sub>12</sub> sú 200 - 900 pg/ml alebo <200 pg/ml pri jeho deficite. Len 0,1 % celkového množstva vitamínu B<sub>12</sub> je vo voľnej cirkulujúcej forme.

Denná potreba je okolo 1 µg. Necirkulujúci vitamín B<sub>12</sub> je deponovaný najmä v pečeni. Z celkových telesných zásob v množstve 3 – 5 mg ho pečeň obsahuje 50 - 90 %.

Absorpciu vitamínu B<sub>12</sub> inhibuje kolchicín, etanol a neomycín (preto je indikované parenterálne podanie pri ich užívaní). Perorálne antidiabetiká biguanidového typu a kyselina p-aminosalicylová, ako aj chloramfenikol a vitamín C interferujú s absorpciou vitamínu B<sub>12</sub>.

Biologický polčas kyanokobalamínu v plazme je 123 hodín.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V dostupnej literatúre a po desaťročia trvajúcom terapeutickom užívaní nebol doteraz pri benfotiamíne a vitamíne B<sub>12</sub> zaznamenaný mutagénny, karcinogénny účinok ani toxický účinok na reprodukciu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
sacharóza  
kukuričný škrob  
želatína  
mikrokryštalická celulóza  
mastenec  
kyselina stearová  
dextrín  
glukózový sirup  
uhličitan vápenatý  
šelak  
ricínový olej  
oxid titaničitý  
brilantová červeň E 104, E 122, E 124  
biely vosk  
karnaubský vosk.

### **6.2 Inkompatibility**

Vo všeobecnosti benfotiamín na rozdiel od tiamínu nevykazuje inkompatibility. Nastáva len zmena zafarbenia liečiva v kombinácii s aminofylínom, vitamínom C, vitamínom B<sub>2</sub> a tiež pri vysokých teplotách a vysokej vlhkosti.

Vitamín B<sub>12</sub> je inkompatibilný s látkami spôsobujúcimi oxidáciu alebo redukciu a so soľami ťažkých kovov. V roztokoch s obsahom tiamínu sa vitamín B<sub>12</sub> podobne ako ďalšie zložky B-komplexu rýchlo rozkladá produktmi odbúravania tiamínu (nízka hladina iónov železa môže tomuto odbúraniu zabrániť). Riboflavín má tiež deštruktívny účinok, najmä pri súčasnom pôsobení svetla. Nikotínamid urýchľuje fotolýzu zatiaľ čo antioxidanty ju spomaľujú.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote 15 – 25 °C.

Uchovávajúce v pôvodnom obale, na ochranu pred svetlom.

#### **6.5 Druh obalu a obsahu balenia**

PVC/PVDC/Al blister

Veľkosť balenia: 20, 50, 100 obalených tabliet

Nemocničné balenie po 500, 1000, 5000 obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Calwer Strasse 7, 710 34 Böblingen, Nemecko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

86/0671/95-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 02. 11. 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18.03.2010

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Júl 2014