

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Milgamma® 100, 100 mg/100 mg, obložena tableta

INN: benfotiamin, piridoksin



2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži:

benfotiamin 100 mg

piridoksin-hidrohlorid 100 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: saharoza.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Okrugle, bele, bikonveksne, glatke, obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sistemske neurološke bolesti izazvane dokazanom deficijencijom vitamina B₁ i B₆.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Ukoliko nije drugačije propisano, odrasli treba da uzimaju 1 obloženu tabletu leka Milgamma 100 na dan. U akutnim stanjima, posle konsultacije sa lekarom, ova doza se može povećati do doze od 1 obložene tablete leka Milgamma 100, 3 puta na dan.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno studija o primeni leka Milgamma 100 kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Zbog toga, lek Milgamma 100 ne treba primenjivati u ovoj uzrasnoj grupi.

Način primene

Obložene tablete se uzimaju sa dovoljnom količinom tečnosti.

Najkasnije posle četiri nedelje, lekar treba da odluči da li je ova povećana doza vitamina B₆ i B₁ (1 obložena tableta leka Milgamma 100, 3 puta na dan) i dalje neophodna. Kad je to moguće, dozu treba smanjiti na 1 obloženu tabletu leka Milgamma 100 na dan, kako bi se smanjio rizik od neuropatijskih udruženih sa vitaminom B₆.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.



Lek Milgamma 100 je kontraindikovana tokom trudnoće i laktacije (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena leka Milgamma 100 tokom perioda dužeg od 6 meseci može da izazove neuropatiju.

Od pacijenata treba pre primene leka Milgamma 100 uzeti anamnezu o ranijoj osetljivosti.

Lek Milgamma 100 sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednjim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Terapijske doze vitamina B₆ mogu da smanje dejstvo L-dope.

Piridoksin smanjuje terapijsko dejstvo levodopa, povećavajući njen periferni metabolizam do dopamina. Da bi se predupredilo ovo dejstvo piridokksina, neophodna je istovremena primena levodope i inhibitora dopa-dekarboksilaze, karbidope ili benzerazida, koji smanjuju periferni metabolizam levodopa. Istovremenu primenu piridokksina i same levodopa bez inhibitora dopa-dekarboksilaze treba izbegavati.

Istovremena primena antagonista piridokksina (npr. hidralazina, izonijazida (INH), D-peniciliamina, cikloserina), alkohola ili oralnih sredstava za kontracepciju koja sadrže estrogen tokom dužeg vremenskog perioda, može da dovede do deficijencije vitamina B₆.

Lek 5-fluoruracil inaktivira tiamin, obzirom da 5-fluoruracil kompetitivno inhibira fosforilaciju tiamina u tiamin-difosfat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Tokom trudnoće, preporučeni dnevni unos vitamin B₁ je 1,4 – 1,6 mg, a vitamin B₆ 3 mg. Tokom laktacije, preporučeni dnevni unos vitamin B₁ je 1,7 – 1,9 mg, a vitamina B₆ je 2,6 mg. Bezbednost primene većih doza od preporučenih dnevnih doza još uvek nije dokazana. Stoga je primena leka Milgamma 100 kontraindikovana tokom trudnoće.

Dojenje

Vitamini B₁ i B₆ se izlučuju u majčino mleko.

Velike doze vitamina B₆ mogu da inhibiraju proizvodnju mleka. Stoga je primena leka Milgamma 100 kontraindikovana tokom laktacije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Milgamma 100 nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su navedena prema sledećim kategorijama učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)



Poremećaji imunskog sistema:

Veoma retko: U pojedinim slučajevima mogu se javiti reakcije preosetljivosti sa kožnim reakcijama (urtikarija, egzantem) i stanja šoka.

Poremećaji nervnog sistema:

Nepoznata učestalost: dugotrajna upotreba, tokom perioda dužeg od šest meseci, može da izazove periferne senzorne neuropatije (videti odeljak 4.4).

Gastrointestinalni poremećaji:

Veoma retko: u kliničkim studijama su u pojedinačnim slučajevima dokumentovani gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina i druge gastrointestinalne tegobe. Međutim, njihova učestalost se nije značajno razlikovala u odnosu na grupe koje su dobijale placebo. Uzročni odnos sa vitaminima B₁ i/ili B₆ nije dovoljno razjašnjen i može da bude dozno zavistan.

Prijavljanje neželjenih reakcija

Prijavljanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

a) Simptomi predoziranja

Zbog širokog terapijskog indeksa ne treba očekivati nikakve simptome predoziranja tokom oralne primene benfotiamina. Velike doze vitamina B₆ mogu da dovedu do neurotoksičnih dejstava pri kratkotraјnoj upotrebi (doze preko 1 g/dan).

Takođe, doze od 100 mg na dan mogu da dovedu do neuropatija kada se uzimaju tokom perioda dužeg od 6 meseci.

Predoziranje se obično manifestuje u obliku senzornih polineuropatija, eventualno sa ataksijom. Ekstremno velike doze mogu da dovedu do konvulzija. Kod novorođenčadi i male dece mogu da se javi jaka sedacija, hipotonija i respiratorični poremećaji (dispnea, apnea).

b) Terapija usled predoziranja

Ukoliko je uzeta akutna doza piridoksin-hidrochlora veća od 150 mg/kg telesne mase, preporučuje se izazivanje povraćanja i primena aktivnog uglja. Povraćanje je najefikasnije u tokom prvih 30 minuta od uzimanja, a mogu biti potrebne i intenzivne medicinske mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vitamin B₁ monokomponentni i u kombinaciji sa vitaminima B₆ i B₁₂

ATC šifra: A11DB..



Zadovoljavanje potreba

Ljudi su tiamin-heterotropni organizmi kod kojih količina vitamina B₁ u organizmu dostiže približno 30 mg. Zbog velike brzine njegovog metabolizma i ograničenog skladištenja, tiamin treba uzimati u dovoljnim količinama kako bi se podmirile dnevne potrebe. Deficijencija vitamina B₁ se često sreće kod alkoholičara, starijih osoba, pacijenata na hemodijalizi, posle gastrointestinalnih operacija kao i posle dužih perioda poticanjenosti, malnutricije ili parenteralne ishrane.

Da bi se izbegla deficijencija tiamina, preporučeni dnevni unos vitamina B₁ kod muškaraca se kreće između 1,3 mg i 1,5 mg na dan, odnosno između 1,1 mg i 1,3 mg na dan kod žena. Tokom trudnoće je potrebna dodatna količina od 0,3 mg, odnosno 0,5 mg na dan u periodu laktacije.

Sadržaj vitamina B₆ u ljudskom organizmu je 40 - 150 mg, dok dnevna bubrežna ekskrecija iznosi 1,7 – 2,6 mg, a stopa metabolizma 2,2 – 2,4%. Potrebe zavise od metabolizma proteina i povećavaju se sa unosom proteina. Da bi se izbegla deficijencija dnevne potrebe za vitaminom B₆ kod muškaraca iznose 2,3 mg na dan, a kod žena 2,0 mg na dan. Tokom trudnoće je potrebna dodatna količina od 1,0 mg na dan, odnosno 0,6 mg na dan tokom perioda laktacije.

Klinički podaci

Prema dijetetskim izveštajima, vitamini B₁ i B₆ su dva najvažnija vitamina B kompleksa. Potrebe organizma za tiaminom su vezane za metabolizam ugljenih hidrata i izražavaju se u vidu ukupnog unosa kalorija. Trenutne preporučene količine u hrani (RDA) iznose 0,5 mg na svakih 1000 kalorija, uz minimalni dnevni unos od 1 mg čak i kod onih osoba koje unose manje od 2000 kalorija na dan.

Normalne vrednosti tiamina u ukupnoj krvi su veoma varijabilne. Urinarna ekskrecija tiamina predstavlja indeks nedavnog unosa sa hranom. Urinarna ekskrecija kod odraslih je obično > 66 mikrograma/g kreatinina, dok vrednosti ispod 27 mikrograma/g kreatinina ukazuju na deficijenciju. Takođe, "test opterećenja tiaminom" podrazumeva merenje tiamina izlučenog u urinu tokom 4 sata posle doze od 5 mg. Ekskrecija < 20 mikrograma ukazuje na deficijenciju. Procena vrednosti tiamina u serumu ne omogućava odgovarajuće rezultate vezane samo za status tiamina.

Preporučena dnevna količina (RDA) piridoksina je zasnovana na unosu proteina. Za merenje stanja vitamina B₆ potrebno je ispitivanje vitamina B₆ u plazmi ili eritrocitima kao i merenje ekskrecije 4-piridoksina u urinu. Osim toga, procena aktivnosti eritrocitne glutaminske transaminaze oksal-sirčetne kiseline (EGOT) je pogodna za utvrđivanje deficijencije vitamina B₆ bez stimulacije dodavanjem piridoksal-5'-fosfata.

Vitamin B₁ je esencijalna supstanca. Kao derivat vitamina B₁ (tiamin) rastvorljiv u mastima, benfotiamin se u organizmu fosforiliše u biološki aktivan tiamin-difosfat (TDP) i tiamin-trifosfat (TTP).

Kao koenzim, TDP utiče na važne funkcije metabolizma ugljenih hidrata. On predstavlja koenzim piruvat-dekarboksilaze, 2-oksoglutarat dehidrogenaze i transketolaze. U ciklusu pentoza fosfata, TDP učestvuje u transferu aldehidnih grupa.

U svom fosforilisanom obliku (piridoksal 5'-fosfat, PALP), vitamin B₆ predstavlja koenzim jednog broja enzima koji utiču na čitav neoksidativni metabolizam amino kiselina. Putem dekarboksilacije, one učestvuju u formiranju fiziološki aktivnih amina (npr. adrenalina, histamina, serotonina, dopamina, tiramina), preko transaminacije u anaboličkim i kataboličkim metaboličkim procesima (npr. glutamat-oksalacetat-transaminaza, glutamat-piruvat transaminaza, γ -aminobuterna kiselina, α -ketoglutarat transaminaza), kao i kod različitih tipova cevanja i sinteze amino kiselina. Vitamin B₆ utiče na četiri različite tačke metabolizma triptofana. U vezi sa sintezom hemoglobina, vitamin B₆ katalizuje formiranje α -amino- β -ketoadipinske kiseline.

Značaj vitamina B₁ i B₆ za telesne funkcije i mogućnost ozbiljnih posledica njihovih deficijencija su dobro poznati i to predstavlja esencijalni element za sprovođenje supstitucije zasnovane na dokazima. U ljudskom nervnom sistemu, deficijencija vitamina B₁, odnosno B₆ može da dovede do klinički značajnih neuroloških poremećaja koji se mogu lečiti supstitucijom ovih vitamina. Stanja koja nastaju usled deficijencije ovih vitamina su u vezi sa neurološkim poremećajima, uključujući i neuropatijske.

Analgetičko (anti-neuralgično) dejstvo ova dve vitamine je dokazano na eksperimentalnim životinjskim modelima.



5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod vitamina B₁ koji se uzima oralno, pretpostavlja se da postoji dvostruki mehanizam transporta koji je dozno zavistan, kao i aktivna resorpcija do koncentracija ≤ 2 mikromola i pasivna difuzija pri koncentracijama ≥ 2 mikromola.

Pretpostavlja se da se prolazak kroz intestinalnu mukozu odvija preko prenosnog mehanizma, dok je transfer iz seroznih membrana u krv zavistan od ATP-aze. Za resorpciju je potrebno da se fosfatni ostaci odvoje od fosforilisanih derivata tiamina uz pomoć fosfataza. Resorpcija je najveća u duodenalnoj petlji, a manja u gornjem i centralnom delu tankog creva.

Komparativna ispitivanja su pokazala da se benfotiamin brže i bolje resorbuje i u većoj meri nego tiamin-hidrohlorid rastvorljiv u vodi. Posle oralne primene benfotiamina, pri dugotrajnoj primeni veće koncentracije tiamina i biološki aktivnih koenzima se nalaze u plazmi i centrifugiranim krvnim ćelijama nego posle ekvivalentnih količina tiamin-hidrohlorida.

Vitamin B₆ i njegovi derivati se uglavnom brzo resorbuju u gornjem gastrointestinalnom traktu putem pasivne difuzije.

Distribucija

Posle oralne primene benfotiamina, dolazi do indukcije defosforilacije u S-benzoiltiamin (SBT) u crevima pod dejstvom fosfataza. SBT je rastvorljiv u mastima pa stoga ispoljava visok stepen permeabilnosti. On se takođe resorbuje bez značajnije konverzije u tamin. Do enzimske debenzoilacije u tamin i biološki aktivne koenzime, dolazi tek u kasnijem stadijumu.

Dokazano je za benfotiamin da se iz dve supstance (benfotiamin i tamin) u organizmu proizvode biološki aktivni koenzimi tamin-difosfat (TDP) i tamin-trifosfat. Upotreboom auto-radiografskih snimaka celih životinja uz upotrebu obeleženog benfotiamina, moglo je da se pokaže prisustvo posebno visoke radioaktivnosti u krvi, jetri, bubrežima, mišićima i mozgu.

U plazmi se piridoksal 5-fosfat i piridoksal vezuju za albumin. Transportni oblik je piridoksal. Radi prolaska kroz ćelijsku membranu piridoksal 5-fosfat vezan za albumin se hidrolizuje u piridoksal uz pomoć alkalne fosfataze.

Eliminacija

Oba ova vitamina se uglavnom eliminišu putem urina. Oko 50% tamina se izlučuje u nepromjenjenom obliku ili su esterifikovani sulfatima. Ostatke čini nekoliko metabolita u koje spadaju taminska kiselina, metil-tiazol sircetna kiselina i piramin. Iz enzimske transformacije benfotiamina u tamin nastaju benzoeva kiselina i hipurna kiselina. Tamin koji tako nastaje se tada takođe može konvertovati u taminsku kiselinu, metil-tiazol sircetnu kiselinu i piramin.

Približno 74% intravenski primenjene doze piridokksina od 100 mg se izlučuje u urinu u obliku različitih metabolita. Piridoksal se oksiduje u jetri i tako proizvodi 4-piridoksinsku kiselinu koja čini 64% doze izlučene u urinu.

Srednje poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) benfotiamina iz plazme je 3,6 sati. Poluvreme eliminacije piridoksin-hidrohlorida je oko 2 - 5 sati posle oralne primene. Biološko poluvreme kako tamina, tako i piridokksina je oko dve nedelje.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kod životinja veoma velike doze vitamina B₁ izazivaju bradikardije. Takođe, mogu da se javе simptomi blokade vegetativnih ganglija i završetaka motornih nervnih vlakana.

Dugotrajna terapija piridoksinom u velikim dozama može da dovede do neurotoksičnih dejstava. Oralna primena 200 mg vitamina B₆ (piridoksin-hidrohlorid) po kilogramu telesne mase na dan kod pasa tokom perioda od 107 dana izazivala je ataksiju, mišićnu slabost, poremećaje ravnoteže i degenerativne promene aksona i mijelinskih omotača. Takođe, tokom eksperimenata na životnjama javljale su se konvulzije i poremećaji koordinacije posle velikih doza vitamina B₆.



6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Ljek gro tablete:

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Celuloza, mikrokristalna;
Kroskarmeloza-natrijum;
Povidon K30;
Talk;
Gliceridi parcijalni velikih lanaca;

Obloga tablete:

Šelak;
Saharoza;
Kalcijum-karbonat (E170);
Arapska guma;
Skrob, kukuruzni;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 6000;
Glicerol 85%;
Polisorbat 80;
Montanglikol vosak;
Talk;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Povidon K30.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Milgamma 100, obložene tablete, 30 x (100 mg/100 mg):

Unutrašnje pakovanje leka je Al-PVC/PVDC blister sa 15 obloženih tableta.
Spoljašnje pakovanje leka složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (2 x 15) i Uputstvo za lek.

Milgamma 100, obložene tablete, 60 x (100 mg/100 mg):

Unutrašnje pakovanje leka je Al-PVC/PVDC blister sa 15 obloženih tableta.
Spoljašnje pakovanje leka složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera (4 x 15) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.



7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG (NOVI BEOGRAD), Bulevar Zorana
Đindića 65/III, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Milgamma 100, obložene tablete, 30 x (100 mg/100 mg): 515-01-03999-16-001

Milgamma 100, obložene tablete, 60 x (100 mg/100 mg): 515-01-04001-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.01.2007.

Datum poslednje obnove dozvole:

Milgamma 100, obložene tablete, 30 x (100 mg/100 mg): 06.06.2017.

Milgamma 100, obložene tablete, 60 x (100 mg/100 mg): 06.06.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2017.