

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



1. IME LEKA

Milgamma® mono 300, 300 mg, film tablete

INN: benfotiamin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži:
benfotiamin 300 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Bele duguljaste film tablete sa podeonom linijom sa obe strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija i prevencija kliničkih stanja uzrokovanih nedostatkom vitamina B₁ koja se ne mogu korigovati ishranom.

Klinički dijagnostikovana deficijencija vitamina B₁ se može javiti kod:

Nepotpune ishrane i neухranjenosti (npr. beriberi), dugotrajne parenteralne ishrane, dijete izgladnjivanjem, hemodijalize, malapsorpcije, hroničnog alkoholizma (alkoholna kardiomiopatija, *Wernicke*-ova encefalopatija, *Korsakoff* sindrom), povećane potrebe (npr. trudnoća i dojenje).

Terapija neuropatija i kardiovaskularnih poremećaja izazvanih nedostatkom vitamina B₁.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli:

Ukoliko nije drugačije propisano, doza je 1 film tableta jednom dnevno.

Film tabletu bi trebalo progutati celu sa nešto tečnosti.

Trajanje primene zavisi od terapijskog odgovora.

U terapiji neuropatija, Milgamma mono 300 prvobitno treba uzimati u periodu od barem 3 nedelje. Potom, dalja terapija zavisi od terapijskog odgovora. U slučaju da terapijski odgovor izostane ili je nedovoljan posle 4 nedelje, terapiju simptoma treba ponovo razmotriti.

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti:

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:



Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Efikasnost i bezbednost primene leka Milgamma mono 300 kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija:

Efikasnost i bezbednost primene leka Milgamma mono 300 kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina života nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na benfotiamin/tiamin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ne postoje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

5-fluorouracil inaktivira tiamin, s obzirom na to da 5-fluorouracil kompetitivno inhibira fosforilaciju tiamina u tiamin pirofosfat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Preporučena dnevna doza vitamina B₁ u toku trudnoće je 1,2 mg u drugom trimestru i 1,3 mg u trećem trimestru. U toku trudnoće, ovu dozu bi trebalo povećati isključivo ukoliko pacijentkinja ima izražen nedostatak vitamina B₁, pošto bezbednost primene većih doza od preporučenih dnevnih doza još uvek nije dokazana.

Predloženi dnevni unos vitamina B₁ u toku dojenja je 1,3 mg. Vitamin B₁ prolazi u majčino mleko.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Posebne mere predostrožnosti nisu potrebne.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su navedena prema sledećim kategorijama učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

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

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

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

U pojedinačnim slučajevima može doći do reakcija preosetljivosti (urtikarija, egzantem).

U kliničkim studijama dokumentovani su izolovani slučajevi gastrointestinalnih poremećaja kao što su mučnina i druge tegobe. Uzročni odnos vitamina B₁ i moguće zavisnosti od doze još nije dovoljno pojašnjen.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje 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

Sa trenutnom peroralnom primenom i velikom terapijskom širinom predoziranje je nepoznato u ovom trenutku.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vitamini

ATC šifra: A11DA03

Vitamin B₁ je esencijalna aktivna supstanca. Benfotiamin je liposolubilni prolek koji se u organizmu transformiše u biološki aktivan tiaminpirofosfat (TPP, sin. tiamindifosfat, kokarboksilaza). TPP je uključen u važne procese metabolizma ugljenih hidrata. Tiaminpirofosfat deluje kao koenzim u konverziji piruvata u acetil-CoA i sa transketolazom u ciklusu pentoza fosfata. Uz to, aktivan je u konverziji alfa-ketoglutarata u sukcinil-CoA u ciklusu limunske kiseline. Zbog bliske povezanosti u metabolizmu postoje interakcije sa ostalim vitaminima B kompleksa.

Između ostalog, kokarboksilaza je koenzim piruvat dehidrogenaze, koji igra ključnu ulogu u oksidativnoj razgradnji glukoze. Pošto se energija u nervnim ćelijama uglavnom dobija oksidativnom razgradnjom glukoze, adekvatno snabdevanje tiaminom je neophodno za funkciju nerava.

Pri povećanim nivoima glukoze postoji i povećana potreba za tiaminom.

Nedostupnost adekvatnih količina kokarboksilaze u krvi rezultira povećanjem koncentracija intermedijarnih proizvoda razgradnje kao što su piruvat, laktat i ketoglutarat u krvi i tkivima, na koje mišići, miokard i CNS reaguju posebno osetljivo. Benfotiamin inhibira akumulaciju ovih toksičnih supstanci.

Za određivanje statusa vitamina B₁, merenje tiamindifosfat-zavisnih enzimskih aktivnosti u eritrocitima, kao što su transketolaza (ETK) i stepen u kom može da se aktivira (koeficijent aktivacije α -ETK), su odgovarajući. Koncentracije za ETK u plazmi su između 2 i 4 mikrograma/100 mL.

Antineuralgijsko dejstvo vitamina B₁ (ili benfotiamina) je dokazano u eksperimentima na životinjskim modelima. Pozitivan uticaj na transketolazu kao aktivacioni faktor je dobro poznat iz lečenja pacijenata koji boluju od alkoholizma.

Efikasnost primene visoke doze vitamina B₁ u terapiji *Wernicke*-ove encefalopatije je zabeležena i smatra se pokazateljem direktnog dejstva vitamina na CNS.

Efikasnost benfotiamina kod dijabetesne polineuropatije je zabeleženo u nekoliko dvostruko-slepih, placebom kontrolisanih studija. U Ledermann studiji (1989), korišćen je kombinovani preparat koji se sastoji od benfotiamina, vitamina B₆ i vitamina B₁₂. U toku terapije postojalo je značajno poboljšanje u skorcu neuropatije i percepciji vibracija za samo 3 nedelje. Unutar skora postojalo je značajno poboljšanje u poremećajima osetljivosti. Percepcija bola je poboljšana u toku terapije lekom kod 47% pacijenata, a placebom samo kod 10% pacijenata.

U studiji koju su sprovedi Stracke i Federlins (1996) dokumentovana je efikasnost kombinovanog preparata koji sadrži benfotiamin kod dijabetesne polineuropatije na osnovu objektivnog parametra brzine



provodljivosti nerva. Ovaj pozitivni efekat je takođe potvrđen u dugoročnoj observaciji, koja je trajala ukupno 12 meseci.

U drugoj placebo kontrolisanoj, dvostruko-slepoj studiji, značajno poboljšanje skora neuropatije je postignuto sa lekom koji je sadržao samo benfotiamin (interni podaci, 1993).

5.2. Farmakokinetički podaci

Vitamin B₁ je prisutan u većini namirnica u biološki aktivnom obliku kao tiaminpirofosfat. Za resorpciju, fosfatni ostatak se mora odvojiti na zidu creva od strane pirofosfataza koje su tu prisutne.

Pretpostavlja se da se resorpcija tiamina odvija dozno-zavisnim dvojnim transportnim mehanizmom tj. aktivna resorpcija pri primeni doze od 2 mikromola i pasivna difuzija pri većim dozama.

Približno se 1 mg tiamina razgradi u organizmu svakog dana. Višak tiamina se izlučuje putem urina.

Nakon oralnog uzimanja benfotiamina, liposolubilnog proleka, dolazi do defosforilacije do liposolubilnog S-benzoiltiamina (SBT) u crevima pod uticajem fosfataza. On se efikasnije resorbuje od hidrosolubilnih derivata tiamina i ulazi iz krvotoka u ćelije. Tamo dolazi do enzimske debenzoilacije u tiamin, koji se potom tiamin kinazom konvertuje u aktivni oblik koenzima (tiaminpirofosfat sin. tiamindifosfat, kokarboksilaza). Značajno veće intracelularne koncentracije tiamina i aktivnih koenzima se postižu benfotiaminom nego pri oralnoj primeni hidrosolubilnih derivata tiamina.

Resorpcija benfotiamina je srazmerna dozi, za razliku od tiamina, budući da supstanca ne podleže saturacionoj kinetici zahvaljujući svojoj liposolublnosti.

Pokazalo se da od benfotiamina u organizmu nastaju biološki aktivni koenzimi tiaminpirofosfat i tiamintrifosfat. Upotrebom autoradiograma celih životinja sa obeleženim benfotiaminom bilo je moguće otkriti posebno visoke nivoe radioaktivnosti u mozgu, miokardu i dijafragmi.

Benfotiamin, liposolubilni prolek, se značajno razlikuje po svojim kinetičkim osobinama od hidrosolubilnih derivata tiamina. Pokazano je da je bioraspoloživost benfotiamina mnogo veća od bioraspoloživosti tiaminmononitrata (Bitsch, 1990). Takođe, pri fizičkom stresu, sa benfotiaminom su primećeni značajno veći nivoi tiamina u plazmi, hemolizatu i eritrocitima nego sa hidrosolubilnim derivatima tiamina, kao što je pokazano u studiji bioraspoloživosti u kojoj je učestvovalo 20 sportista (Beuker, 1996). Nakon primene ekvimolarnih količina, približno 5-ostruko veći nivo bioraspoloživosti je pronađen kod benfotiamina u poređenju sa tiaminmononitratom. Maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) je bila do 16 puta veća (interni podaci, 1996).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

a) Akutna, subhronična i hronična toksičnost

Veoma visoke doze vitamina B₁ izazivaju bradikardiju kod životinjskih modela. Takođe, mogu se pojaviti simptomi blokade vegetativnih ganglija i završne motorne ploče.

U studijama hronične toksičnosti na životinjama, sa dozama od 100 mg/kg benfotiamina nisu zabeležene organopatološke promene.

b) Mutogenost i tumorogeni potencijal

U uslovima kliničke upotrebe, nikakvi mutogeni efekti vitamina B₁ se ne očekuju.

Nisu dostupne dugoročne studije na životinjama o tumorogenim potencijalima vitamina.

c) Reproduktivna toksičnost

Vitamin B₁ se aktivno transportuje u fetus. Koncentracije kod fetusa i novorođenčadi su veće nego koncentracije vitamina B₁ kod majki.

Visoke doze vitamina B₁ nisu adekvatno ispitane u eksperimentima na životinjama.



6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

Celuloza mikrokristalna;
Talk;
Povidon (K30);
Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;
Kroskarmeloza-natrijum;
Gliceridi parcijalni dugog lanca;

Film:

Hipromeloza;
Talk;
Titan-dioksid (E171);
Polietilenglikol;
Saharin-natrijum.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister, gornja folija aluminijum, donja folija providni PVC/PVDC koji sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 film tableta) 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 Đinđića 65/III, Beograd-Novi Beograd

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

Broj prve dozvole: 515-01-03206-16-001

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

Datum prve dozvole: 30.05.2018.



10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2018.

