

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Milgamma 100  
obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 obalená tableta obsahuje:  
benfotiamín 100 mg,  
pyridoxínium-chlorid 100 mg

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 92,399 mg sacharózy a 3 mg sodnej soli kroskramelózy (0,7 mg sodíka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Biele obalené tablety s hladkým povrchom.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek sa používa na liečbu neurologických ochorení vyvolaných nedostatkom vitamínov B<sub>1</sub> a B<sub>6</sub>.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### *Dávkovanie*

Dospelí užívajú denne 1 obalenú tabletu Milgammy 100. Pri akútnych stavoch sa dávka môže zvýšiť až na trikrát denne 1 obalená tableta Milgammy 100.

Najneskôr po štyroch týždňoch lekár zváži, či je stále potrebná zvýšená dávka vitamínu B<sub>1</sub> a B<sub>6</sub> (3-krát denne 1 tableta Milgammy 100). Pokiaľ je to možné, dávkovanie sa má znížiť na denne 1 obalená tableta Milgammy 100, aby sa znížilo riziko vzniku neuropatií v spojitosti s vitamínom B<sub>6</sub>.

##### *Pediatrická populácia*

Nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť Milgammy 100 u detí. Nie sú dostupné žiadne údaje.

##### *Spôsob podávania*

Obalené tablety sa užívajú s dostatočným množstvom tekutiny.

#### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na tiamín.

Milgamma 100 je kontraindikovaná počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.6).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Podávanie Milgammy 100 po dobu dlhšej ako 6 mesiacov môže vyvolať neuropatie.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Pred podávaním Milgammy 100 sa má u pacienta zistiť alergická anamnéza.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Terapeutické dávky vitamínu B<sub>6</sub> môžu znížiť účinok L-dopy. Súbežné podávanie antagonistov pyridoxínu (napr. hydralazínu, izoniazidu (INH), D-penicilínu, cykloserínu), užívanie alkoholu a dlhodobé užívanie perorálnej antikoncepcie s obsahom estrogénov môže viesť k nedostatku vitamínu B<sub>6</sub>.

Tiamín je deaktivovaný 5-fluorouracilom, keďže 5-fluorouracil kompetitívne inhibuje fosforyláciu tiamínu na tiamíndifosfát.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Počas gravidity je odporúčaný denný príjem 1,4 – 1,6 mg vitamínu B<sub>1</sub> a 3 mg vitamínu B<sub>6</sub>. Počas laktácie je odporúčaný denný príjem 1,7 – 1,9 mg vitamínu B<sub>1</sub> a 2,6 mg vitamínu B<sub>6</sub>. Podávanie vyšších ako odporúčaných denných dávok nebol preukázaný ako bezpečný. Preto je Milgamma 100 kontraindikovaná počas gravidity.

Vitamín B<sub>1</sub> a B<sub>6</sub> prestupuje do materského mlieka.

Vysoké dávky vitamínu B<sub>6</sub> inhibujú tvorbu mlieka. Preto je Milgamma 100 kontraindikovaná počas dojčenia.

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

Milgamma 100 nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Pri posúdení nežiaducich účinkov sa používajú nasledujúce frekvencie:

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

##### *Poruchy imunitného systému:*

Veľmi zriedkavé: v individuálnych prípadoch alergické reakcie ako sú kožné reakcie, urtikária, exantém, šokové stavy

##### *Poruchy nervového systému:*

Frekvencia nie je známa: Dlhodobé používanie viac ako 6 mesiacov môže vyvolať periférne senzorické neuropatie (pozri časť 4.4).

##### *Poruchy gastrointestinálneho traktu:*

Veľmi zriedkavé: V klinických štúdiách boli zdokumentované ojedinelé prípady gastrointestinálnych porúch ako je nauzea a iné gastrointestinálne ťažkosti. Avšak frekvencia výskytu týchto nežiaducich účinkov sa významne nelíšila od skupiny dostávajúcej placebo. Príčinný vzťah k vitamínom B<sub>1</sub> a B<sub>6</sub> nie je dostatočne objasnený a môže byť závislý od dávky.

### 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 na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

### a) Príznaky predávkovania

Benfotiamín má veľkú terapeutickú šírku, preto sa po perorálnom podaní neočakáva výskyt príznakov predávkovania. Krátkodobé užívanie vysokých dávok (vyšších ako 1 g denne) vitamínu B<sub>6</sub> môže viesť k neurotoxickým účinkom.

Tiež dávky vyššie ako 100 mg denne môžu viesť k vzniku neuropatií, ak sa užívajú dlhšie ako 6 mesiacov.

Predávkovanie sa zvyčajne prejavuje vo forme sensorických neuropatií, možné sú aj spolu s ataxiou. Po podaní extrémne vysokých dávok sa môžu vyskytnúť kŕče. U novorodencov a dojčiat sa môže vyskytnúť hlboká sedácia, hypotónia a respiračné poruchy (dyspnoe, apnoe).

### b) Liečba predávkovania

Po akútnom užití dávky viac ako 150 mg/kg telesnej hmotnosti pyridoxínium-chloridu sa odporúča vyvolanie vracania a podanie aktívneho uhlia. Vyvolanie vracania je najviac účinné počas prvých 30 minút po užití, potrebná môže byť intenzívna lekárska starostlivosť.

## **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.

#### *Výskyt a požiadavky na substitúciu.*

Človek patrí medzi tiamín heterotrofné organizmy. Celkový obsah vitamínu B<sub>1</sub> v tele je približne 30 mg. Vzhľadom k vysokej utilizácii a obmedzeným možnostiam ukladania je potrebné zabezpečiť denný príjem tiamínu v dostatočnom množstve. Nedostatok vitamínu B<sub>1</sub> je možné často pozorovať u alkoholikov, starších ľudí, hemodialyzovaných pacientov, po chirurgických gastrointestinálnych zákrokoch, pri nesprávnej alebo dlhodobej malnutrii, pri parenterálnej výžive.

Pre prevenciu nedostatku tiamínu sa odporúča denný príjem 1,3 až 1,5 mg vitamínu B<sub>1</sub> u mužov a 1,1 až 1,3 mg u žien. Počas tehotenstva je potrebné zvýšiť uvedené množstvo o 0,3 mg, v období dojčenia o 0,6 mg na deň.

V ľudskom organizme je deponované 40 až 150 mg vitamínu B<sub>6</sub>, denná renálna exkrécia je 1,7 až 2,6 mg a metabolický obrat je 2,2 až 2,4 %. Potrebné množstvo vitamínu B<sub>6</sub> závisí od metabolizmu bielkovín a jeho utilizácia sa zvyšuje s príjmom proteínov (bielkovín). Odporúčaný denný príjem vitamínu B<sub>6</sub> je 2,3 mg u mužov a 2,0 mg u žien. Počas tehotenstva je potrebné uvedené množstvo zvýšiť o 1,0 mg, v čase laktácie o 0,6 mg na deň.

#### *Klinické údaje*

Podľa nutričnej správy, vitamíny B<sub>1</sub> a B<sub>6</sub> sú najdôležitejšími vitamínmi B-komplexu. Požiadavky organizmu na tiamín sa viažu na metabolizmus sacharidov a vyjadrujú sa ako celkový kalorický príjem. Súčasny odporúčaný diétny príjem je 0,5 mg na každých 1000 kalórií, s minimálnym denným príjmom 1 mg u tých ľudí, ktorí prijímajú menej ako 2000 kalórií stravy denne. Fyziologické hodnoty tiamínu v krvi majú veľkú variabilitu. Exkrécia tiamínu močom je indexom ukazujúci aktuálny diétny príjem. Urinárna exkrécia u dospelých je zvyčajne vyššia ako 66 µg/g kreatinínu, zatiaľ čo hodnoty nižšie ako 27 µg/g kreatinínu poukazujú na jeho deficit. Okrem toho „tiamínový nasycovací test“ pozostáva z merania tiamínu vylúčeného močom 4 hodiny po podaní 5 mg dávky. Exkrécia menšieho

množstva ako 20 µg poukazuje na jeho deficit. Odhad hladiny tiamínu v sére neumožňuje každé adekvátne stanovenie týkajúce sa stavu samotného tiamínu.

Denné odporúčané množstvo pyridoxínu sa zakladá na príjme bielkovín. Záznam stavu vitamínu B<sub>6</sub> si vyžaduje vyšetrenie vitamínu B<sub>6</sub> v plazme alebo v erytrocytoch ako aj exkrécie 4-pyridoxínu močom. Okrem toho odhad aktivity aspartátaminotransferázy v erytrocytoch je vhodný na stanovenie deficitu vitamínu B<sub>6</sub> so stimuláciou pomocou pridania pyridoxal-5-fosfátu alebo bez nej.

Vitamín B<sub>1</sub> je esenciálnou látkou. Benfotiamín, v tukoch rozpustný derivát vitamínu B<sub>1</sub> (tiamínu), sa v organizme fosforyláciou mení na biologicky aktívny tiamíndifosfát (TDP) a tiamíntrifosfát (TTP). TDP je významným koenzýmom v metabolizme sacharidov. Je koenzýmom pyruvátdekarboxylázy, 2-oxoglutarátdehydrogenázy a transketolázy. V pentózovom fosfátovom cykle tiamíndifosfát zasahuje do prenosu aldehydových skupín.

Fosforylovaná forma vitamínu B<sub>6</sub> (pyridoxal-5-fosfát, PALP) je koenzýmom mnohých enzýmov, ktoré majú vplyv v non-oxidatívnom metabolizme aminokyselín. Dekarboxyláciou aminokyselín sa zúčastňujú na tvorbe fyziologicky aktívnych amínov (adrenalín, histamín, serotonín, dopamín, tyramín), v anabolických a katabolických metabolických procesoch sa zúčastňujú pri transaminácii (aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza, gamamaslová kyselina, α-ketoglutaráttransamináza) ako aj v rôznych syntetických a rozpadových procesoch aminokyselín. Vitamín B<sub>6</sub> pôsobí na štyroch miestach v metabolizme tryptofánu. Počas tvorby červeného krvného farbiva vitamín B<sub>6</sub> katalyzuje tvorbu kyseliny α-amino β-oxoadipovej (kyseliny 5-aminolevulovej). Dôležitosť vitamínu B<sub>1</sub> a B<sub>6</sub> vo funkcii organizmu a možné závažné následky korešpondujúcich deficiencií sú dobre známe a sú základným elementom substitúcie založenej na dôkazoch. V ľudskom nervovom systéme deficit vitamínu B<sub>1</sub> a B<sub>6</sub> môže viesť ku klinicky závažným neurologickým poruchám, ktoré sa dajú liečiť substitúciou vitamínmi. Stav vyvolané nedostatkom vitamínov sú spojené s neurologickými poruchami vrátane neuropatií. Na zvieracích experimentálnych modeloch sa preukázal analgetický (antineuralgický) účinok oboch vitamínov.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpcia*

Po perorálnom podaní vitamínu B<sub>1</sub> sa pri absorpcii predpokladá prítomnosť duálneho transportného mechanizmu závislého od veľkosti dávky, a to aktívna absorpcia až do koncentrácie 2 µmol a pasívna difúzia pri koncentráciách nad 2 µmol. Pri prestupe cez intestinálnu mukózu sa predpokladá existencia transportného mechanizmu, pričom transport zo serózy do krvi je závislý na ATP. Pri absorpcii sa fosfátové zvyšky oddeľujú od derivátov fosforylovaných tiamínov fosfatázami. Najväčšia absorpcia nastáva v dvanástniku, menšia je v hornej a v strednej časti tenkého čreva.

Porovnávacie štúdie potvrdili, že benfotiamín sa vstrebáva rýchlejšie, lepšie a vo zvýšenej miere v porovnaní s vo vode rozpustným tiamínhydrochloridom. Po perorálnom podaní benfotiamínu sa pozorovala vyššia a dlhšie pretrvávajúca koncentrácia tiamínu a biologicky aktívneho koenzýmu v plazme a v odcentrifúgovaných krvinkách ako po podaní ekvivalentného množstva tiamínhydrochloridu.

Vitamín B<sub>6</sub> a jeho deriváty sa absorbujú vo veľkej miere v hornej časti GIT pasívnou difúziou.

### *Distribúcia*

Po perorálnom podaní sa benfotiamín v tenkom čreve defosforyluje fosfatázou na S-benzoyltiamín (SBT). SBT je v tukoch rozpustný a má vysokú permeabilitu. SBT sa absorbuje bez výraznejšej transformácie na tiamín. Až neskôr nastáva enzymatická debenzoylácia na tiamín a vzniká biologicky aktívny koenzým.

U benfotiamínu sa zistilo, že v organizme vznikajú z 2 látok (benfotiamínu a tiamínu) biologicky aktívne koenzýmy tiamíndifosfát a tiamíntrifosfát. Za použitia celotelovej autorádiografie s radioaktívne značeným benfotiamínom sa pozorovala jeho vysoká radioaktivita v krvi, pečeni, obličkách, svalstve a mozgu pokusných zvierat.

V krvnej plazme sú pyridoxal-5-fosfát a pyridoxal viazané na albumín. Transportnou formou je pyridoxal. Pri prechode cez bunkovú membránu sa pyridoxal-5-fosfát, ktorý je naviazaný na albumín, hydrolyzuje alkalickou fosfatázou na pyridoxal.

#### *Eliminácia*

Obidva vitamíny sa vylučujú prevažne obličkami. Približne 50 % tiamínu sa vylučuje v nezmenenej forme alebo esterifikovaný so sulfátom. Rezíduami je niekoľko metabolitov, medzi nimi kyselina tiamínová, kyselina metyltiazoctová a pyramín.

Približne 74 % intravenózne dávky 100 mg pyridoxínu sa vylúčilo obličkami vo forme rôznych metabolitov. Pyridoxal sa oxiduje v pečeni na kyselinu 4-pyridoxovú, ktorá tvorí 64 % dávky vylúčených močom.

Priemerný eliminačný polčas ( $t_{1/2}$ ) benfotiamínu v plazme je 3,6 hod. Po perorálnom podaní je eliminačný polčas pyridoxínium-chloridu približne 2,5 hod. Biologický polčas tiamínu a pyridoxínu je približne 2 týždne.

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

U zvierat veľmi vysoké dávky vitamínu B<sub>1</sub> vyvolávajú bradykardiu. Okrem toho sa tiež môžu vyskytnúť príznaky blokády vegetatívnych ganglií a nervovosvalových platničiek.

Dlhodobá liečba vysokými dávkami pyridoxínu môže viesť k neurotoxickým účinkom. Perorálne podávanie 200 mg vitamínu B<sub>6</sub> (pyridoxínium-chloridu) na kg telesnej hmotnosti denne psom počas doby dlhšej ako 107 dní vyvolalo ataxiu, svalovú slabosť, poruchy rovnováhy a degeneratívne zmeny axónov a myelínových pošiev.

Okrem toho sa v experimentoch na zvieratách po vysokých dávkach vitamínu B<sub>6</sub> vyskytli kŕče a poruchy koordinácie.

Pri správnom klinickom používaní sa neočakávajú žiadne mutagénne účinky vitamínu B<sub>1</sub> a B<sub>6</sub>. Dlhodobé štúdie na zvieratách so zreteľom na tumorogénny potenciál vitamínu B<sub>1</sub> a B<sub>6</sub> nie sú dostupné.

Vitamín B<sub>1</sub> sa aktívne transportuje do plodu. Koncentrácie v plode a u novorodenca sú vyššie ako koncentrácie vitamínu B<sub>1</sub> u matky.

Vysoké dávky vitamínu B<sub>1</sub> neboli dostatočne skúmané v experimentoch na zvieratách.

Vitamín B<sub>6</sub> prestupuje placentou a koncentrácie v plode sú vyššie ako u matky.

Vitamín B<sub>6</sub> nebol dostatočne skúmaný v experimentoch na zvieratách. V embryotoxikologickej štúdiu na potkanoch nebol naznačený teratogénny potenciál.

Podávanie veľmi vysokých dávok vitamínu B<sub>6</sub> u samíc potkanov viedlo k poškodeniu spermatogenézy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

koloidný oxid kremičitý, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, povidón, mastenec, triglyceridy s dlhými bočnými reťazcami, šelak, sacharóza, makrogol 6000, uhličitan vápenatý, arabská guma, kukuričný škrob, glycerol 85 %, polysorbát 80, oxid titaničitý (E171), montanglykolový vosk.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov.

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

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/ALU blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 30, 60, 100 obalených tabliet

Klinické balenie po 500, 1000, 5000 obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24

71034 Böblingen

Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

86/0172/05-S

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

Dátum prvej registrácie: 11. júla 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. apríla 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2022