

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Milgamma N capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține benfotiamină 40 mg, clorhidrat de piridoxină 90 mg, cianocobalamină 250 µg.

Excipient cu efect cunoscut: sorbitol 22,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi

Capsule moi bicolore alb-roz, cu dimensiunile de aproximativ 15 x 5 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Afecțiuni de diferite etiologii ale sistemului nervos periferic, de exemplu afecțiuni inflamatorii și dureroase ale nervilor periferici, polineuropatie diabetică și alcoolică, paralizie de nerv facial, nevralgie de trigemen, sindroame radiculare, sindrom cervico-brahial, erizipel și altele.

Se recomandă și în cazurile de convalescență prelungită și în geriatrie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori. În cazuri mai puțin severe și în cazul unei ameliorări semnificative, se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic.

Mod de administrare

Capsulele moi se administrează întregi, după mese, cu puțin lichid.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Tumori maligne
- Sarcină și alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la pacienții cu psoriazis trebuie să fie bine întemeiată deoarece vitamina B₁₂ poate agrava manifestările cutanate.

Administrarea de lungă durată (mai mult de 6 luni) a unor doze mari de piridoxină poate determina neuropatii.

Acest medicament conține sorbitol. Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) și ingestie alimentară de fructoză (sau sorbitol) trebuie luate în considerare. Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Piridoxina crește metabolizarea periferică a levodopa, scăzând eficacitatea acesteia. Prin urmare, pacienților cu boală Parkinson aflați în tratament cu levodopa nu trebuie să li se administreze vitamină B₆ în doze mai mari decât necesarul zilnic. Această recomandare nu este valabilă în cazul asocierii unui inhibitor periferic de decarboxilază.

Alte interacțiuni au fost observate cu izoniazidă, D-penicilamină și cicloserină. Administrarea în asocieri a antagoniștilor piridoxinei (de exemplu hidralazină, izoniazidă, D-penicilamină, cicloserină), alcool etilic precum și utilizarea îndelungată a contraceptivelor orale care conțin estrogen, pot determina deficiență de vitamină B₆.

Tiamina este dezactivată de 5-fluoruracil, care inhibă fosforilarea tiaminei și trecerea în forma activă, tiamină pirofosfat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În timpul sarcinii și alăptării, doza zilnică necesară de vitamină B₁ este 1,4 - 1,6 mg și de 2,4 - 2,6 mg vitamină B₆. Doze zilnice mai mari decât cele recomandate s-au dovedit până acum nesigure.

De aceea, Milgamma N nu trebuie administrată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Vitamina B₁ și vitamina B₆ se excretă în laptele matern. Doze mari de vitamină B₆ diminuează producția de lapte. De aceea, Milgamma N nu trebuie administrat în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse este definită conform următoarei convenții:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții de hipersensibilitate cutanată (urticarie, exantem) și șoc anafilactic.

Tulburări ale sistemului nervos

Utilizarea pe o perioadă de timp mai mare de 6 luni poate determina neuropatie senzorială periferică (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Foarte rare: greață și alte simptome au fost raportate în studiile clinice. Nu s-a stabilit cu certitudine o relație cauzală în funcție de doza de vitamina B₆ și/sau vitamina B₁.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Datorită spectrului terapeutic larg, în timpul administrării orale de benfotiamină este puțin probabil să apară simptome de supradozaj. Doze mari de vitamina B₆ cât și administrarea în doze mai mari de 1 g pe zi de scurtă durată (2 luni) pot determina efecte neurotoxice.

Manifestările supradozajului sunt: polineuropatie senzorială, posibil cu ataxie. Doze foarte mari pot determina apariția convulsiilor.

La nou-născuți și copii pot apărea sedare puternică, hipotonie și tulburări respiratorii (dispnee, apnee).

Tratament

Se recomandă lavaj gastric și administrare de cărbune activat în supradozajul acut cu doze de clorhidrat de piridoxină mai mari de 150 mg/kg. Având în vedere că lavajul gastric este foarte eficient în primele 30 de minute de la administrare, măsuri medicale de urgență pot fi necesare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vitamina B₁ în combinații cu vitamina B₆ și/sau B₁₂, codul ATC: A11DBN1.

Vitaminele complexului B au un efect benefic asupra afecțiunilor inflamatorii și degenerative ale nervilor și ale sistemului locomotor. Acestea sunt administrate nu numai în cazul existenței unor deficite vitaminice, dar, în doze înalte, prezintă și efecte farmacologice care se concretizează în efectele analgezice, antialergice și stimulatoare ale circulației sangvine pe care le prezintă Milgamma N.

În cadrul unui studiu dublu orb, placebo controlat, s-a constatat faptul că Milgamma N a determinat o ameliorare clinic relevantă la pacienții cu polineuropatie diabetică manifestă. Această îmbunătățire a evoluției bolii a constat în ameliorarea sindromului dureros și a tulburărilor de sensibilitate (Ledermann, Therapiewoche 20, 1989). Un studiu dublu orb, controlat placebo, a relevat o ameliorare semnificativă a vitezei de conducere nervoasă în urma administrării unei combinații terapeutice din benfotiamină, vitamină B₆ și vitamină B₁₂, la pacienții cu polineuropatie diabetică. Acest efect pozitiv a fost validat și de observațiile care au fost efectuate pe o perioadă de 9 luni de la finalul studiului (Stracke și colaboratorii 1996).

Benfotiamina reprezintă o formă mai activă și mai dezvoltată a vitaminei B₁. Această substanță se caracterizează printr-un număr de avantaje față de vitamina B₁.

Benfotiamina se absoarbe de 3-5 ori mai rapid decât dozele echivalente de clorhidrat de tiamină. Procentul de benfotiamină absorbit crește proporțional cu doza administrată. Studiile recente au arătat că clorhidratul de tiamină se poate absorbi într-o cantitate de maxim 10 mg.

După administrarea de benfotiamină, rata de metabolizare la co-carboxilaza activă este de 2-5 ori mai mare decât cea obținută după administrarea unei doze egale de vitamină B₁.

Benfotiamina este mult mai rezistentă la acțiunea tiaminazei.

Nici chiar după administrarea unor doze foarte mari de benfotiamină, nu au fost observate reacții anafilactice.

În timp ce tiamina hidrocilorid inhibă peristaltica intestinală, benfotiamina are un ușor efect stimulator asupra musculaturii netede.

Benfotiamina este inodoră și fără gust. După administrarea de benfotiamină, nu apare modificarea mirosului pielii care apare după administrarea de vitamină B₁.

Vitamina B₆ reglează procesele de metabolizare ale proteinelor, lipidelor și glucidelor. Efectul său neurotrop este utilizat, de exemplu, pentru tratamentul neuropatiilor. Datorită efectelor sale asupra celulelor nervoase de la nivel cerebral, simptomele extrapiramidale vor fi atenuate.

Vitamina B₁₂ este indispensabilă pentru metabolismul celular, procesele hematoformatoare normale și funcționarea sistemului nervos. Ea catalizează sinteza biologică a acizilor nucleici și, prin aceasta, formarea nucleilor celulari. În doze mari, vitamina B₁₂ are efecte analgezice, antialergice și stimulative ale circulației sanguine.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală de benfotiamină, în intestin are loc o defosforilare indusă de fosfataze, rezultând S-benzoiltiamina (SBT). Această substanță este liposolubilă, având o permeabilitate crescută. S-benzoiltiamina este absorbită sub formă de tiamină. Această formă este mai bine absorbită decât derivații hidrosolubili de tiamină și trece din circulație în celule unde se formează tiamina, printr-un proces de debenzoilare, aceasta metabolizându-se la co-carboxilază sub acțiunea tiaminkinazei. Aproximativ 1 mg tiamină este degradat zilnic în organism, iar excesul de tiamină este eliminat pe cale urinară.

Co-carboxilaza este, printre altele o co-enzimă a piruvatdehidrogenazei care joacă un rol important în procesele de glicoliză oxidativă. Deoarece furnizarea de energie către neuroni este produsă, în principal, prin glicoliza oxidativă, furnizarea unor cantități suficiente de tiamină este esențială pentru buna funcționare a sistemului nervos. În cazul în care glicemia este crescută, crește și necesarul de tiamină. În cazul administrării benfotiaminei, se ating concentrații intracelulare ale tiaminei și coenzimelor sale active mai mari decât cele obținute după administrarea orală a derivaților hidrosolubili de tiamină.

Concentrațiile plasmatice mici de co-carboxilază determină acumularea în sânge și țesuturi a produșilor intermediari cum sunt piruvatul, lactatul și cetoglutaratul. Țesutul muscular, sistemul nervos central și miocardul sunt deosebit de sensibile la acțiunea acestor substanțe. Benfotiamina inhibă acumularea acestor substanțe toxice. Chiar după administrarea orală a unei singure doze de benfotiamină, se obține efect analgezic.

În scopul stabilirii nivelului vitaminei B₆ se utilizează testul încărcării cu triptofan. După administrarea orală a 0,1 g L-Triptofan/kg, eliminarea acidului xanturenice este de regulă mai mică de 30 mg/24 ore. O creștere a ratei de eliminare a acidului xanturenice denotă existența unui deficit de vitamină B₆. Piridoxina, piridoxalul și piridoxamina sunt absorbite rapid și sunt fosforilate și oxidate cu formarea de piridoxal-5-fosfat (PALP) și de piridoxal. Principalul produs al degradării este reprezentat de acidul 4-piridoxic.

Vitamina B₁₂ conținută în alimentele ingerate se leagă de factorul intrinsec (FI), această glicoproteină fiind sintetizată de celulele parietale gastrice. Complexul vitamina B₁₂ – factor intrinsec este rezistent la enzimele proteolitice și ajunge la nivelul ileonului distal, unde se leagă de receptori specifici care favorizează absorbția vitaminei. Vitamina B₁₂ difuzează prin mucoasă la nivelul capilarelor sanguine și se leagă de proteina transportoare, transcobalamină. Acest complex difuzează apoi rapid ajungând în ficat, măduvă osoasă și în alte celule proliferative.

Absorbția vitaminei B₁₂ este afectată în cazul absenței factorului intrinsec, la pacienții cu malabsorbție sau cu afecțiuni intestinale, după gastrectomie sau în cazul existenței unor procese autoimune. În general, din alimentele ingerate, se absorb doar aproximativ 1,5 – 3,5 μg vitamină B₁₂.

Vitamina B₁₂ se elimină prin bilă și intră în circuitul enterohepatic. Vitamina B₁₂ traversează bariera fetoplacentară.

Biodisponibilitatea evident superioară a benfotiaminei a fost demonstrată în cadrul unui studiu comparativ de către BITSCH efectuat la 12 bărbați tineri (1990). Benfotiamina este resorbită proporțional cu doza administrată. Spre deosebire de tiamină, această substanță nu este supusă unei cinetici de saturare. Spre deosebire de vitamina B₁ hidrosolubilă din care pot fi resorbite maxim 10 mg, biodisponibilitatea benfotiaminei este de 100%. În afară de acest fapt benfotiamina este reținută la nivel tisular o perioadă mai lungă de timp.

Benfotiamina este mult superioară și altor derivați liposolubili ai tiaminei. În 1992 BITSCH a arătat în cadrul unui studiu comparativ încrucișat, faptul că, după administrarea orală de benfotiamină, valoarea ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) era 4 ori mai mare comparativ cu cea corespunzătoare unei administrări echivalente de fursultiamină. Concentrația plasmatică maximă de tiamină (C_{max}) era, după administrarea de benfotiamină, mai mult decât dublă față de valoarea înregistrată în cazul fursultiaminei.

Pentru determinarea valorii vitaminei B_1 se realizează măsurarea activității enzimactice dependente de tiamin difosfatază la nivel eritocitar. Un exemplu este acela al determinării reactivității transcetolazei. Concentrațiile plasmatice se situează la valori cuprinse între 2 și 4 μg .

Pentru adulți valorile plasmatice ale PALP sunt în medie de 1,2 $\mu g/100$ ml. În sânge, concentrația de vitamină B_6 este în medie de 6 $\mu mol/100$ ml. Hipervitaminozele sau efectele secundare nu au fost semnalate nici măcar în cazul administrării unor doze zilnice mai mari de 1 g timp de săptămâni și luni de zile.

În general, concentrația plasmatică a vitaminei B_{12} este de 200 – 900 pg vitamina B_{12}/ml , iar în cazul unei carențe vitaminice, aceasta este mai mică de 200 pg vitaminei B_{12}/ml . Procentul de vitamină B_{12} liberă reprezintă doar 0,1% din cantitatea totală de vitamină. Necesarul zilnic de vitamină B_{12} este de aproximativ 1 μg . Vitamina B_{12} necirculantă se depozitează în principal la nivelul ficatului. În cazul unui conținut total de 3-5 mg vitamina B_{12} , procentul depozitat hepatic este de 50 – 90%.

Absorbția vitaminei B_{12} este inhibată de diferite substanțe cum sunt colchicina, etanolul și neomicina (în cazul administrării parenterale). De asemenea, antidiabeticele orale de tipul biguanidelor, acidul para-aminosalicilic, precum și cloramfenicolul și vitamina C interferează cu absorbția vitaminei B_{12} . Timpul de înjumătățire plasmatică al cianocobalaminei este de 123 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele existente până în prezent nu au evidențiat potențial mutagen, carcinogen sau de toxicitate asupra funcției de reproducere al benfotiaminei și cianocobalaminei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Grăsimi solide de semisinteză (trigliceride saturate, catenă C_8-C_{18})

Ulei de rapiță rafinat

Lecitină de soia

Etilvanilină

Glicerol

Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Capsula

Gelatină

Glicerol 85%

Karion 83 soluție 70% (conține 2-4% manitol, 27-35% sorbitol și 61-71% amidon hidrogenat parțial hidrolizat)

Dioxid de titan (E 171)

Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

La temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere PVC-PVdC a câte 10 capsule moi

Cutie cu 5 blistere PVC-PVdC a câte 10 capsule moi

Cutie cu 10 blistere PVC-PVdC a câte 10 capsule moi

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24, 71034 Böblingen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9457/2016/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .