

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.

Excipienți cu efect cunoscut: sorbitol 7,8925 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi

Capsule moi de formă oblongă din gelatină moale, cu coajă opacă, bicoloră alb/roz, conținând gel cu aromă de vanilie, cu dimensiunile 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, alune, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Persoanelor cu deficit de B₁₂ care sunt expuse riscului de atrofie optică Leber.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece excesul de cobalamină este eliminat prin rinichi, vitamina B₁₂ se poate acumula în special la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (sub dializă). Nivelurile serice de vitamina B₁₂ trebuie monitorizate în mod regulat, iar programul de tratament trebuie ajustat pentru a menține nivelurile serice adecvate de vitamina B₁₂.

Din cauza lipsei datelor de farmacocinetică, siguranță și eficacitate la pacienții cu insuficiență hepatică, poate fi necesară o monitorizare mai atentă a pacientului.

Datorită conținutului de piridoxină, tratamentul cu doze mari de Milgamma N pot duce la dezvoltarea neuropatiei atunci când sunt utilizate pentru o perioadă prelungită (mai mult de 6 luni) (vezi pct. 4.8 și 4.9). În cazul în care apar semne neuropatice, cum ar fi amorțeală, parestezie, senzații de arsură sau instabilitate a mersului, administrarea de Milgamma N trebuie întreruptă imediat.

Aces medicament conține 7,89 mg sorbitol per capsulă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tiamina este dezactivată de 5-fluoruracil, care inhibă fosforilarea tiaminei la pirofosfat de tiamină, ceea ce crește riscul de deficit chiar și la pacienții fără deficit anterior. Poate fi necesară ajustarea dozei de tiamină.

Utilizarea adjuvantă a Milgamma N cu unele medicamente anticancerigene (de exemplu, pemetrexed sau altretamină) a fost asociată cu reducerea efectelor adverse legate de chimioterapie.

Dozele terapeutice de piridoxină diminuează efectul terapeutic al produselor care conțin levodopa. Prin urmare, pacienții cu boala Parkinson tratați cu L-dopa nu trebuie să primească vitamina B₆ în doze mai mari decât necesarul zilnic. Această recomandare nu se aplică în cazul asocierii cu un inhibitor periferic al decarboxilazei. Administrarea simultană de antagoniști ai piridoxinei (de exemplu, hidralazină, izoniazidă (INH), D-penicilamină, cicloserină), alcool, precum și utilizarea pe termen lung a contraceptivelor orale care conțin estrogen pot duce la un deficit de piridoxină.

Absorbția vitaminei B₁₂ poate fi afectată de utilizarea concomitentă a inhibitorilor pompei de protoni (de exemplu, omeprazol), blocanților receptorilor histaminei H₂ (de exemplu, cimetidină), colchicinei, aminoglicozidelor (de exemplu, neomicină), acidului aminosalicilic, medicamentelor antiepileptice, sărurilor de potasiu și metildopei, precum și a alcoolului.

Concentrațiile serice de vitamina B₁₂ pot fi scăzute la pacienții care iau contraceptive orale, metformin și medicamente antipsihotice (cum sunt olanzapina și risperidona).

Cloramfenicolul poate reduce efectele vitaminei B₁₂ la pacienții cu anemie.

Expunerea prelungită la oxid nitric poate provoca un deficit funcțional de vitamina B₁₂ și posibile efecte adverse neurologice grave, chiar și cu niveluri normale de vitamina B₁₂.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau există o cantitate limitată de date despre utilizarea vitaminelor B₁, B₆ și B₁₂ la femeile însărcinate. Studiile pe animale sunt insuficiente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Milgamma N nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Tiamina, piridoxina și cianocobalamina sunt excretate în laptele uman. Nu sunt suficiente informații despre efectele acestor substanțe active la nou-născuți/sugari. S-a demonstrat că o doză zilnică totală de 450-600 mg de piridoxină timp de 5-7 zile inhibă lactația.

Milgamma N nu trebuie administrat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind influența Milgamma N asupra fertilității.

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

Milgamma N nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității 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 pielii și țesutului subcutanat

Foarte rare: erupții cutanate asemănătoare acneei.

Tulburări generale și la locul de administrare

Frecvență necunoscută: febră.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate care se pot manifesta sub formă de urticarie, erupții cutanate sau prurit pe zone extinse ale corpului, șoc anafilactic.

Tulburări gastro-intestinale

Cu frecvență necunoscută: tulburări gastro-intestinale (greață sau alte tulburări gastro-intestinale).

Tulburări ale sistemului nervos

Cu frecvență necunoscută: neuropatie senzorială periferică (după utilizarea pe termen lung, vezi pct. 4.4 și 4.9).

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 la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome de supradozaj

În cazul administrării orale de benfotiamină și cianocobalamină, nu sunt de așteptat simptome de supradozaj datorită indicelui lor terapeutic larg. Simptomele de intoxicație sau supradozaj sunt necunoscute pentru aceste vitamine.

Dozele mari de vitamina B₆ pot provoca efecte neurotoxice dacă sunt administrate pentru o perioadă scurtă de timp (doze mai mari de 1 g/zi). Cu toate acestea, dozele de 100 mg pe zi pot provoca neuropatie dacă sunt administrate pe o perioadă mai mare de 6 luni. Un supradozaj se manifestă în esență sub forma unei polineuropatii senzoriale, posibil însoțită de ataxie. Dozele extrem de mari pot duce la convulsii.

Măsuri terapeutice în caz de supradozaj

Dacă s-au administrat doze acute de clorhidrat de piridoxină mai mari de 150 mg/kg greutate corporală, se recomandă inducerea vărsăturilor și administrarea de cărbune activ. Vărsăturile sunt cele mai eficiente în primele 30 de minute după ingestie și pot fi necesare măsuri medicale intensive.

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 stimulative 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 hidroclohid 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 sangvine.

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 plasmatiche 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 xanturenic este de regulă mai mică de 30 mg/24 ore. O creștere a ratei de eliminare a acidului xanturenic 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 sangvine 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 B₁ se realizează măsurarea activității enzimactice dependente de tiamin difosfatază la nivel eritrocitar. 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 μg/100 ml. În sânge, concentrația de vitamină B₆ este în medie de 6 μmol/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 B₁₂ este de 200 – 900 pg vitamină B₁₂/ml, iar în cazul unei carențe vitaminice, aceasta este mai mică de 200 pg vitamină B₁₂/ml. Procentul de vitamină B₁₂ liberă reprezintă doar 0,1% din cantitatea totală de vitamină. Necesarul zilnic de vitamină B₁₂ este de aproximativ 1 μg. Vitamina B₁₂ necirculantă se depozitează în principal la nivelul ficatului. În cazul unui conținut total de 3-5 mg vitamina B₁₂, procentul depozitat hepatic este de 50 – 90%.

Absorbția vitaminei B₁₂ 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 B₁₂. 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 C₈-C₁₈)

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 caspule moi

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

Cutie cu 10 blistere PVC-PVdC a câte 10 caspule 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

Decembrie 2025

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