

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Milgamma drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține benfotiamină 50 mg și cianocobalamină 0,250 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 101,225 mg, zahăr 144,100 mg, ulei de ricin 0,075 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Milgamma sunt drajeuri rotunde, convexe, de culoare vișinie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Afecțiuni ale sistemului nervos de diferite etiologii, neuropatie și polineuropatie (diabetică, alcoolică etc.), nevralgii, zona zoster, pareze ale nervului facial, leziuni miocardice determinate de carența de vitamina B₁, afecțiuni reumatice, mialgii, tulburări generate de suprasolicitare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 1 drajeu Milgamma, de 4 ori pe zi. În convalescență sau când este utilizat ca adjuvant, doza recomandată este de 1-2 drajeuri Milgamma pe zi.

Mod de administrare

Drajeurile trebuie administrate nemestecate (întregi), cu puțin lichid.

Milgamma se utilizează la adulți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Milgamma la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții medicamentului, enumerați la pct. 6.1.
- Tumori maligne.

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.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Deoarece conține ulei de ricin, Milgamma poate provoca jenă gastrică și diaree.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Resorbția cianocobalaminei este redusă de colchicină, antibiotice aminoglycoside (de exemplu, neomicină), acid p-aminosalicilic, antiepileptice (de exemplu, fenitoină, fenobarbital și primidonă), colestiramină, preparate de potasiu cu eliberare extinsă, metildopa, antiacizi (de exemplu, omeprazol) și poate fi redusă de antidiabetice orale de tip biguanid.

Pacienții tratați cu cloramfenicol pot răspunde slab la terapia cu cianocobalamina.

Utilizarea simultană a Vitaminei C și a cianocobalaminei poate duce la cantități reduse de cianocobalamina disponibile în plasmă și depozite.

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 4 μg vitamina B₁₂. Doze zilnice mai mari decât cele recomandate s-au dovedit până acum nesigure.

De aceea, Milgamma trebuie administrată cu precauție în timpul sarcinii.

Alăptarea

Vitamina B₁ și vitamina B₁₂ se excretă în laptele matern. De aceea, Milgamma trebuie administrată cu precauție în timpul alăptării.

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

Milgamma 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. Risc crescut la pacienții cu sensibilitate la acidul acetilsalicilic.

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 B₁₂ și/sau vitamina B₁.

Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat

Foarte rare: erupții acneiforme și buloase.

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Datorită spectrului terapeutic larg, în timpul administrării orale de benfotiamină este puțin probabil să apară simptome de supradozaj.

Nu se cunosc cazuri de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vitamina B₁₂ (ciancobalaminum) și derivați, cod ATC: B03BA51

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

Vitaminele neurotrope ale complexului B au un efect favorabil asupra bolilor legate de metabolism și degenerative ale nervilor și ale aparatului locomotor. Acestea sunt utilizate nu numai pentru remediarea deficiențelor, dar în doze mari au și proprietăți farmacologice, ceea ce explică efectele analgezice, antineuralgice și regenerative care pot fi atinse cu Milgamma.

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 tiamină hidroclorid. Procentul de benfotiamină absorbit crește proporțional cu doza administrată. Studiile recente au arătat că tiamina hidroclorid 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 hidroclorid 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 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 glicoliză 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.

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 absoarb 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.

Determinarea concentrației plasmatice a vitaminei B₁ se realizează prin testarea activității enzimatică dependente de TPP la nivel eritrocitar (de exemplu, transcetolaza) și stabilirea reactivității acestora. Concentrațiile plasmatice ale vitaminei B₁ sunt de aproximativ 2 – 4 μg vitamina B₁/100 ml.

În general, concentrația plasmatică a vitaminei B₁₂ este de 200 – 900 pg vitamina B₁₂/ml, iar în cazul unei carențe vitaminice, aceasta este mai mică de 200 pg vitaminei B₁₂/ml. Procentul de vitamina 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 cianocobalamină 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 cianocobalamină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu
Lactoză monohidrat
Zahăr
Amidon de porumb
Gelatină
Celuloză microcristalină
Talc
Acid stearic

Strat de drajefiere

Zahăr
Talc
Dextrină
Sirop de glucoză - substanță uscată
Carbonat de calciu
Shellac
Ulei de ricin
Dioxid de titan (E 171)
Redbrilliant (E 104, E 122, E 124)
Ceară albă de albine
Ceară carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, ferit de lumină și căldură.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere PVC/PVdC a câte 10 drajeuri
Cutie cu 5 blistere PVC/PVdC a câte 10 drajeuri
Cutie cu 5 blistere PVC/PVdC a câte 20 drajeuri

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Instrucțiuni privind eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

12179/2019/01-02-03

9. DATA AUTORIZĂRII SAU A ULTIMEI REAUTORIZĂRI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie, 2021

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