

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Milgamma 100, 100 mg/100 mg kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 kaetud tablett sisaldab:
benfotiamiini (rasvlahustuv B1 vitamiini derivaat) 100 mg,
püridoksiinvesinikkloriidi (vitamiin B6) 100 mg
INN. Pyridoxinum, benfothiaminum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Vitamiin B₁ ja B₆ kestva puudusest tingitud neuroloogiliste sümptomite ravi.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Kui ei ole teisiti määratud, manustatakse üks kaetud tablett 3 korda päevas.
Kaetud tabletid võetakse sisse piisava koguse vedelikuga.
4-nädalase ravi järel peab arst otsustama, kas edasine ravi on vajalik.
Vajadusel võib annust muuta - võtta ühe kaetud tableti 1 korra ööpäevas, vähendamaks vitamiin B₆ manustamisega seotud neurooptaatiate tekkeriski.

4.3. Vastunäidustused

Milgamma 100 ei tohi kasutada patsiendid, kes on ülitundlikud tiamiini, benfotiamiini, püridoksiinvesinikkloriidi või teiste Milgamma 100 koostisainete suhtes. Seetõttu tuleb enne Milgamma 100 manustamist koguda anamnees patsiendi ülitundlikkuse kohta.

Milgamma 100 kasutamine raseduse ja imetamise ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.6).

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui Milgamma 100 võetakse kauem kui 6 kuu jooksul, võib see põhjustada neuropaatiate teket.

Milgamma 100 ei tohi võtta patsiendid, kellel on pärilik fruktoosi talumatus, glükoosi-galaktoosi imendumishäired või sahharraasi-isomaltasi puudulikkus.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vitamiini B₆ raviannused võivad nõrgendada L-dopa toimet. Tiamiin inaktiveerub 5-fluorouratsiili mõjul, sest 5-fluorouratsiil inhibeerib konkureerivalt tiamiini fosforüleerimist tiamiinpürofosfaadiks.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Raseduse ja imetamise ajal on soovitatav ööpäevane annus B1 vitamiinil 1,4...1,6 mg ja B6 vitamiinil 2,4...2,6 mg. Suuremate kui soovitatavate ööpäevaste annuste manustamise ohutus ei ole tõestatud. Seetõttu on Milgamma 100 manustamine raseduse ajal vastunäidustatud.

B1 ja B6 vitamiinid imenduvad rinnapiima.

B6 vitamiini suurte annuste manustamine võib pärssida rinnapiima teket. Seetõttu on Milgamma 100 manustamine imetamise ajal vastunäidustatud.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Pole teada.

4.8. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on liigitatud järgnevate sageduste kaupa:

Väga sage ($\geq 10\%$)

Sage ($\geq 1\%$ kuni $< 10\%$)

Aeg-ajalt ($\geq 0.1\%$ kuni $< 1\%$)

Harv ($\geq 0.01\%$ kuni $< 0,1\%$)

Väga harv ($< 0.01\%$ või teadmata)

Immuunsüsteemi häired:

Väga harv: üksikjuhtudel võib esineda allergilisi naha ülitundlikkusreaktsioone (urtikaaria, eksanteem) või anafülaktiline šokk.

Närvisüsteemi häired:

Sagedus teadmata: rohkem kui 6 kuud kestev tarvitamine võib põhjustada perifeerseid sensoorseid neuropaatiid (vt lõik 4.4)

Seedetrakti häired:

Väga harv: Üksikjuhtudel on kliinilistes uuringutes dokumenteeritud seedetrakti häireid, nagu näiteks iiveldus või muud vaevused. Põhjuslikku seost B1 ja B6 vitamiinide kasutamisega ning võimalikku annustest sõltuvust ei ole kindlaks tehtud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

a) Üleannustamise sümptomid

Tulenevalt vitamiin B1 laiast terapeutilisest vahemikust, ei ole üleannustamise nähud benfotiamiini suukaudsel manustamisel tõenäolised. B6 vitamiini suured annused (rohkem kui 1 g ööpäevas) võivad lühiajalisel kasutamisel põhjustada neurotoksilisi toimeid.

Samuti võib 100 mg annuste manustamine rohkem kui kuue kuu vältel viia neuropaatiate tekkeni.

Üleannustamine väljendub sensorsete polüneuropaatiatena, võib kaasneda ataksia. Väga suured annused võivad põhjustada krampe. Vastsündinutel ja imikutel võib esineda tugev unisus, hüpotensioon ja respiratoorsed häired (düsnoe, apnoe).

b) Üleannustamise ravi

Kui manustatud on püridoksiini suur annus, rohkem kui 150 mg/kg kehakaalu kohta, on soovitatav oksendamise esilekutsumine ning aktiivsöe manustamine. Oksendamine on kõige efektiivsem, kui on möödunud kuni 30 minutit manustamisest, intensiivravi võib olla vajalik.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

ATC-kood: A11DB81

Vitamiin B₁ on elutähtis aine. Benfotiamiin on B₁ vitamiini (tiamiini) rasvlahustuv derivaat, mis forforüleeritakse organismis bioloogiliselt aktiivseks tiamiinpürofosfaadiks (TPP) ja tiamiintrifosfaadiks (TTP).

TPP osaleb koensüümina paljudes tähtsates süsivesikute ainevahetuse reaktsioonides. Ta on koensüümiks püruvaadi dekarboksülaasile, 2-oksüglutaraadi dehüdrogenaasile ja transketolaasile. Pentoosfosfaadi tsükliks osaleb TPP aldehyüdgrupi ülekandes.

Vitamiin B₁ ja tema fosforüleeritud derivaadid on taime- ja loomariigis laialt levinud. Taimed ja mõned mikroorganismid on tiamiin-autotroofsed. Inimesed kuuluvad tiamiin-heterotroofsete organismide hulka, kelle organismi B₁ vitamiini varu on umbes 30 mg. Tiamiini kiire metabolismi ja piiratud varude tõttu peab organismi ööpäevaste vajaduste katmiseks saama seda iga päev piisavas koguses. Vitamiin B₁ puudust tuleb sageli ette nooremas eas, vanematel inimestel, alkohoolikutel, pikka aega ebaadekvaatsel või ebaõigel toitumisel, samuti parenteraalse toitmise korral. Minimaalne tiamiinivajadus inimesel on 0,2...0,3 mg/1000 kcal kohta. Vitamiinipuuduse ärahoidmiseks on soovitatav päevane B₁ vitamiini annus meestel 1,3...1,5 mg ja naistel 1,1...1,3 mg. Raseduse ajal on tarvilik lisaannus 0,3 mg päevas, imetamisperioodil 0,5 mg päevas.

Vitamiin B₁ puuduse tunnused on muuhulgas tiamiini kontsentratsiooni langus seerumis (normaalne väärtus 2...4 µg/100 ml), vähenenud tiamiini eritus uriiniga, transketolaasi aktiivsuse langus ja transketolaasi aktiivsuskoeffitsiendi tõus erütrotsüütides.

Fosforüleeritud vormis vitamiin B₆ (püridoksaal-5'-fosfaat, PALP) on koensüümiks mitmetele mitteoksüdatiivses aminohapete ainevahetuses osalevatele ensüümidele. Need osalevad dekarboksüleerimisprotsessi käigus füsioloogiliselt aktiivsete amiinide (näiteks adrenaliin, histamiin, serotoniin, dopamiin, türamiin) moodustumisel, transamineerimise teel anaboolsetes ning kataboolsetes ainevahetusprotsessides (nagu glutamaat-oksalaatsetaadi transaminaas, glutamaat-püruvaat transaminaas, γ-amino võihape, α-ketoglutaraadi transaminaas), samuti mitmetes aminohapete lõhustumise ja sünteesi protsessides. Vitamiin B₆ osaleb trüptofaani metabolismi neljas eri punktis. Verepigmenti sünteesil katalüüsib vitamiin B₆ α-amino-β-ketoadiniinhappe teket. Püridoksiini, püridoksaali ja püridoksamiini leidub laialdaselt taimsetes ja loomsetes saadustes. Inimkehas talletatud B₆ vitamiini varu on 40...150 mg, samal ajal kui päevas eritub neerude kaudu 1,7...2,6 mg ja metaboliseerub 2,2...2,4%. Vajadused olenevad proteiinide ainevahetuse kiirusest ja proteiini tarbimine tõstab B₆ vitamiini vajadust. Puudusseisundi vältimiseks vajalik B₆ vitamiini hulk on meestel 2,3 mg ööpäevas ja naistel 2,0 mg ööpäevas. Raseduse ajal on tarvilik lisaannus 1,0 mg päevas, imetamisperioodil 0,6 mg päevas.

Vitamiin B₆ puuduse tunnused on muuhulgas tõusnud ksantureeni eritumine pärast trüptofaaniproovi, 4-püridoksiidi erituse langus, püridoksiini ja püridoksiid-5'-fosfaadi hulga langus seerumis (normaalne keskmine väärtus 1,2 µg/100 ml), punavereliblede tõusnud glutamaat-oksalaat transaminaasi aktiivsuskoeffitsient.

Tingituna nende vitamiinide seotusest ainevahetusahelates, esineb koostoimeid B₁ ja B₆ vitamiini vahel nagu ka teiste B-rühma vitamiinide vahel. Mõlema vitamiini analgeetiline (antineuralgiline) toime on leidnud kinnitust loomkatsetes.

Toitumisuuringud on näidanud, et vitamiinid B₁ ja B₆ on elutähtsad vitamiinid. Biokeemilised uuringud näitavad sageli nende vitamiinide ebaküllaldast tarbimist nooremas eas, vanematel inimestel, alkohoolikutel, pärast ebaadekvaatset või ebaõiget toitumist, pärast nälгимist või pikaegset parenteraalset toitmist. Kaasuv püridoksiini antagonistide (nt hüdralasiin, isoniasiid, D-penitsillamiin, tsükloseriin) manustamine, alkoholi tarbimine ja östrogeeni sisaldavate suukaudsete kontratseptiivide pikaajaline manustamine võib viia B₆ vitamiini puuduseni.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suu kaudu manustatuna imendub vitamiin B₁ annusest sõltuva transpordimehhanismi abil. Annused kuni 2 µmol imenduvad aktiivse transpordi teel, kusjuures suuremad annused imenduvad passiivse difusiooni teel.

Jaotumine

Seedetrakti limaskestast intestinaalse poole läbimisel arvatakse toimivat kandjavalgu mehhanism, seroosel poolel, transportimisel verre toimib ATPaas-sõltuv mehhanism. Transportimiseks tuleb fosforüleeritud tiamiini küljest eemaldada fosfataaside abil fosfaatrühmad. Imendumine on maksimaalne kaksteistsõrmiksooles, vähem aktiivne peensoole ülemises ja keskmises osas. Peamised metaboliidid on tiamiinkarboksüülhape, püramiin, tiamiin ja hulk praegu veel mitte kindlaksmääratavaid metaboliite.

Benfotiamiini suukaudsel manustamisel toimub peensooles fosfataaside toimel defosforüleerimine S-bensoüültiamiiniks (SBT). SBT on rasvlahustuv ning läbib seetõttu peensoole seina kergemini. SBT imendub ilma mingi olulise tiamiini transformatsioonita. Alles hiljem toimub SBT ensümaatiline debensoüülimine tiamiiniks ja tekivad bioloogiliselt aktiivsed koensüümid.

Võrdlevad uuringud on näidanud, et benfotiamiin imendub kiiremini, paremini ja suuremas koguses kui vesilahustuv tiamiinvesinikkloriid. Benfotiamiini suukaudsel manustamisel saavutatakse kõrgem ja kauem kestev tiamiini ning bioloogiliselt aktiivsete koensüümide kontsentratsioon seerumis ja tsentrifuugitud punaverelibledes kui ekvivalentsetes kogustes tiamiinvesinikkloriidi manustamisel. Benfotiamiini puhul on õnnestunud näidata kahe bioloogiliselt aktiivse koensüümi, tiamiinpürofosfaadi ja trifosfaadi teket organismis. Loomadel läbiviidud autoradiograafial leiti eriti kõrge benfotiamiini tase ajukoes, südamelihases ja diafragmas.

Eritumine

Vitamiin B₆ ja tema derivaadid imenduvad kiiresti seedetrakti ülemisest osast passiivse difusiooni teel ning erituvad 2...5 tunni möödudes. Püridoksaal-5-fosfaat ja püridoksaal seostuvad vereplasmas albumiinidega. Transpordivorm on püridoksaal. Transportimiseks läbi rakumembraani hüdrolüüsib albumiiniga seotud püridoksaal-5-fosfaat aluselise fosfataasi toimel püridoksaaliks.

Loomkatsete tulemuste põhjal võib eeldada, et vitamiin B₁ (või benfotiamiinil) on antinotsitseptiivne toime. Alkohoolikute ravitulemustest on teada, et ravimil on positiivne toime transketolaasile kui aktiveerivale faktorile.

Vitamiin B₁ suurte annuste kasutamise efektiivsus Wernicke entsefalopaatiat ravis on tõestatud, mis on kinnituseks selle vitamiini otsesest toimest kesknärvisüsteemile. Teisest küljest pole vitamiin B₁ manustamisel edu, kui haiguse põhjus püsib. Vitamiin B₆ mõjutab külma ja kuuma tunnetust ning omab positiivset toimet motoorsete, sensorsete ja vegetatiivsete närvikiudude funktsioonihäirete korral.

Benfotiamiinil on parem biosaadavus võrreldes vesilahustuva tiamiinvesinikkloriidiga. Imendunud benfotiamiini hulk tõuseb võrdeliselt sissevõetud annusega. Erinevalt tiamiinist ei allu see preparaati mingile küllastussõltuval kineetikale. Samal ajal kui vesilahustuv vitamiin B₁ imendub vähesel määral, on benfotiamiini biosaadavus peaaegu 100%. Lisaks püsib benfotiamiin kudedes kauem.

5.2. Prekliinilised ohutusandmed

Loomadel põhjustavad B₁ vitamiini väga kõrged annused bradükardiat. Lisaks esinevad vegetatiivsete ganglionide ning neuromuskulaarse sünapsi postsünaptilise membraani blokaadi sümptomid.

Vitamiin B₆ suukaudsete annuste 150...200 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas manustamine koortele 100-107 päeva vältel põhjustas ataksiaid, lihaskõhust, tasakaaluhäireid ning aksonite ja müeliinkihi degeneratiivseid muutusi. Lisaks esines loomkatsetes pärast B₆ vitamiini kõrgete suukaudsete annuste manustamist krampe ja koordinatsioonihäireid.

Kliinilise manustamise tingimustes ei ole B₁ ja B₆ vitamiini mutageenne toime tõenäoline.

Puuduvad pika kestvusega loomkatsetes B₁ ja B₆ vitamiinide tumorigeenne toime kohta.

Vitamiin B₁ transporditakse aktiivselt lootesse. Loote ja vastsündinu vitamiin B₁ kontsentratsioonid on kõrgemad kui emal.

B₁ vitamiini kõrgeid annuseid ei ole loomkatsetes piisavalt uuritud.

B₆ vitamiin läbib platsenta ning loote kontsentratsioonid on kõrgemad kui emal.

B6 vitamiini ei ole loomkatsetes piisavalt uuritud.
Loote embrüotoksilisuse uuringutes ilmnis teratogeenne potentsiaal.
Rottide isasloomadel põhjustas B6 vitamiin spermatogeneesi häireid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Kõrgdispersne ränidioksiid, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, polüvidoon, talk, pika ahelaga osalised glütseriidid, šellak, sahharoos, kaltsiumkarbonaat, kummiaraabik, maisitärklis, titaandioksiid (E171) makrogool 6000, glütserool (85%), polüsorbaat 80, montaanglükoolvaha. Gluteenivaba, ei sisalda laktoosi.

6.2. Sobimatus

Puudub.

6.3. Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

30, 60 ja 100 kaetud tabletti.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Wörwag Pharma GmbH & Co.KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

454504

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

01.10.2004/15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014