WÖRWAG PHARMA GMBH & CO. KG **milgamma® mono 150**

1. Bezeichnung des Arzneimittels

milgamma® mono 150
Wirkstoff: Benfotiamin 150 mg
Überzogene Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Benfotiamin (lipidlösliches Vitamin B_1-Derivat)
1 überzogene Tablette enthält 150 mg Benfotiamin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose 70,88 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiße, runde, gewölbte überzogene Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Gesicherte Anwendungsgebiete für die Monopräparate sind ausschließlich Therapie oder Prophylaxe von klinischen Vitamin B_1-Mangelzuständen, sofern diese nicht ernährungsmäßig behoben werden können. Der klinisch gesicherte Vitamin B_1-Mangel kann auftreten bei: Mangel- und Fehlernährung (z. B. Beriberi), parenteraler Ernährung über lange Zeit, Null-Diät, Hämodialyse, Malabsorption, chronischem Alkoholismus (alkoholtoxische Kardiomyopathie, Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom), gesteigertem Bedarf (z. B. Schwangerschaft und Laktation).
Behandlung von Neuropathien und kardiovaskulären Störungen, die durch Vitamin B_1-Mangel hervorgerufen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Vorbeugung eines Vitamin B_1-Mangels:	1 mal täglich 1 überzogene Tablette
Zur Behandlung eines Vitamin B_1-Mangels:	1 mal täglich 1 – 2 überzogene Tabletten, in seltenen Fällen auch mehr
Zur Behandlung von bestimmten Nervenerkrankungen (Polyneuropathien), die durch Vitamin B_1-Mangel verursacht werden können:	anfänglich mindestens 2 mal täglich, in besonderen Fällen 3 mal täglich, 1 überzogene Tablette über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen, anschließend Weiterbehandlung mit 1 mal täglich 1 – 2 überzogenen Tabletten

Art der Anwendung
Die überzogenen Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Einnahme richtet sich nach dem therapeutischen Erfolg.

Zur Therapie von Neuropathien sollte milgamma® mono 150 initial über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen eingenommen werden. Anschließend Weiterbehandlung gemäß therapeutischem Erfolg.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Benfotiamin) oder Thiamin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten milgamma® mono 150 nicht einnehmen.

milgamma® mono 150 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro überzogene Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“. Bei einer maximalen Tagesdosis von 3 Tabletten werden weniger als 23 mg Natrium zugeführt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thiamin wird durch 5-Fluoruracil inaktiviert, da 5-Fluoruracil kompetitiv die Phosphorylierung von Thiamin zu Thiaminpyrophosphat hemmt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
In der Schwangerschaft beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B_1 1,2 mg im 2. Trimester und 1,3 mg im 3. Trimester. In der Schwangerschaft darf diese Dosierung nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B_1-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosierung bislang nicht belegt ist.

Stillzeit
In der Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B_1 1,3 mg. Vitamin B_1 geht in die Muttermilch über.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 bis 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis 1/100
Selten: ≥ 1/10.000 bis 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankung des Immunsystems:
Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, Exanthem).

Erkrankung des Gastrointestinaltrakts:
Häufigkeit nicht bekannt: Gastrointestinale Störungen (Übelkeit oder andere gastrointestinale Beschwerden).
Ein kausaler Zusammenhang mit Vitamin B_1 sowie eine mögliche Dosisabhängigkeit sind noch nicht ausreichend geklärt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der vorliegenden oralen Anwendung ist infolge der großen therapeutischen Breite bisher keine Überdosierung bekannt geworden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitaminpräparat
ATC-Code: A11DA03
Vitamin B_1 ist ein essentieller Wirkstoff. Das lipidlösliche Pro-Drug Benfotiamin wird im Organismus zu biologisch wirksamem Thiaminpyrophosphat (TPP) umgewandelt. TPP greift in wichtige Funktionen des Kohlenhydratstoffwechsels ein. Thiaminpyrophosphat wirkt als Coenzym bei der Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-COA und bei der Transketolase im Pentosephosphatzyklus. Außerdem wirkt es bei der Umwandlung von Alpha-Ketoglutarat zu Succinyl-COA im Zitronensäurezyklus. Aufgrund enger Verknüpfungen im Stoffwechsel bestehen Wechselwirkungen mit den übrigen Vitaminen des B-Komplexes.
Die Cocarboxylase ist u. a. Coenzym der Pyruvatdehydrogenase, die eine Schlüsselstellung im oxidativen Glukoseabbau einnimmt. Da die Energiegewinnung in den Nervenzellen hauptsächlich durch oxidativen Glukoseabbau erfolgt, ist die ausreichende Versorgung mit Thiamin für die Funktion der Nerven unerlässlich. Bei erhöhten Glukosespiegeln ist ein Mehrbedarf an Thiamin vorhanden.
Das Fehlen ausreichender Cocarboxylasemengen im Blut führt zu einer Anreicherung intermediärer Abbauprodukte wie Pyruvat, Lactat und Ketoglutarat in Blut und Geweben, auf die die Muskulatur, das Myokard und das ZNS besonders empfindlich reagieren. Benfotiamin hemmt die Kumulation dieser toxischen Stoffe.
Zur Bestimmung des Vitamin B_1-Status sind Messungen von thiamindiphosphatabhängigen Enzymaktivitäten in den Erythrozyten, wie z. B. Transketolase (ETK) und das Ausmaß ihrer Aktivierbarkeit (Aktivierungskoeffizient alpha-ETK) geeignet. Die Konzentrationen für ETK im Plasma liegen zwischen 2 und 4 µg/100 ml.

Eine antineuralgische Wirkung von Vitamin B_1 (bzw. Benfotiamin) wurde in tierexperimentellen Modellen nachgewiesen. Aus der

Behandlung von Alkoholikern ist ein positiver Einfluss auf Transketolasen als Aktivierungsfaktoren bekannt.

Die Wirksamkeit hochdosierter Gaben von Vitamin B_1 in der Therapie der Wernicke-Enzephalopathie ist erwiesen und wird als Hinweis auf eine direkte ZNS-Wirkung des Vitamins gewertet.

Die Wirksamkeit von Benfotiamin bei der diabetischen Polyneuropathie ist in mehreren doppelblinden placebokontrollierten Studien belegt. In der Studie von Ledermann (1989) wurde ein Kombinationspräparat aus Benfotiamin, Vitamin B_6 und Vitamin B_{12} eingesetzt. Im Therapieverlauf kam es bereits innerhalb von 3 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung von Neuropathiescore und Vibrationsempfinden. Innerhalb des Scores kam es zu einer signifikanten Besserung der Sensibilitätsstörungen. Bei den Schmerzsensationen wurde unter Verum bei 47 % der Patienten eine Besserung erzielt, unter Placebo nur bei 10 % der Patienten.
Die Untersuchung von Stracke und Federlin (1996) belegt die Wirksamkeit eines Benfotiamin-haltigen Kombinationspräparates bei diabetischer Polyneuropathie anhand des objektiven Parameters der Nervenleitgeschwindigkeit. Auch die Langzeitbeobachtung, die über insgesamt 12 Monate durchgeführt wurde, bestätigte diesen positiven Effekt.
In einer weiteren placebokontrollierten Doppelblind-Studie wurde mit einem Benfotiamin-Monopräparat eine signifikante Besserung des Neuropathiescores erzielt (firmeninterne Daten, 1993).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vitamin B_1 liegt in den meisten Nahrungsmitteln in der biologisch aktiven Form als Thiaminpyrophosphat vor. Zur Resorption muss der Phosphatrest an der Darmwand durch die dort vorhandenen Pyrophosphatasen abgespalten werden. Für die Resorption von Thiamin wird ein dosisabhängiger dualer Transportmechanismus angenommen, und zwar eine aktive Resorption bei einer applizierten Menge bis zu 2 µmol und eine passive Diffusion bei höheren Dosen.
Ca. 1 mg Thiamin wird täglich im Organismus abgebaut. Ein Überschuss an Thiamin wird über den Urin ausgeschieden.
Nach oraler Gabe des lipidlöslichen Pro-Drug Benfotiamin erfolgt im Darm durch Phosphatasen eine Dephosphorylierung in das fettlösliche S-Benzoylthiamin (SBT). Dieses wird besser resorbiert als die wasserlöslichen Thiaminderivate und gelangt aus dem zirkulierenden Blut ins Zellinnere. Dort erfolgt die enzymatische Debenzoylierung zu Thiamin, das anschließend durch Thiaminkinase in die aktive Coenzymform (Cocarboxylase, syn. Thiamindiphosphat) umgewandelt wird. Mit Benfotiamin werden intrazellulär wesentlich höhere Konzentrationen an Thiamin und den aktiven Coenzymen erzielt als mit oral verabreichten wasserlöslichen Thiaminderivaten.
Die Resorption von Benfotiamin erfolgt dosisproportional, da die Substanz aufgrund ihrer Fettlöslichkeit im Gegensatz zu Thiamin keiner Sättigungskinetik unterliegt. Von Benfotiamin konnte nachgewiesen werden, dass im Organismus die biologisch aktiven Coenzyme Thiaminpyrophosphat und -triphosphat entstehen. Anhand von Ganztierautoradiographien konnten mit markiertem Benfotiamin besonders hohe Radioaktivitäten im Gehirn, Herzmuskel und Zwerchfell nachgewiesen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute, subchronische und chronische Toxizität

Beim Tier bewirken sehr hohe Dosen von Vitamin B_1 Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf. Im Tierversuch zur chronischen Toxizität wurden bei Dosen von 100 mg/kg Benfotiamin keine organpathologischen Veränderungen festgestellt.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B_1 nicht zu erwarten.
Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B_1 liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Vitamin B_1 wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen in Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin-B_1-Konzentrationen. Hohe Dosen von Vitamin B_1 wurden im Tierversuch unzureichend untersucht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern: mikrokristalline Cellulose, Talkum, Povidon (K30), hochdisperses Siliciumdioxid, höherkettige Partialglyceride, Croscarmellose-Natrium

Hülle: Sucrose, Calciumcarbonat, Talkum, Titandioxid (E 171), Schellack, Arabisches Gummi, Maisstärke, Povidon (K30), hochdisperses Siliciumdioxid, Glycerol 85%, Macrogol (6000), Polysorbat 80, Montanglykolwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30, 60 und 100 überzogene Tabletten.
Klinikpackungen mit 500, 1.000 und 5.000 (als Bündelpackung) überzogenen Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder im Haushaltsmüll entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

7. Inhaber der Zulassung

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Tel.: 07031/ 6204-0
Fax: 07031/ 6204-31
E-Mail: info@woerwagpharma.com

8. Zulassungsnummer

6856712.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

17.08.1998

10. Stand der Information

Oktober 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Vorkommen und Bedarfsdeckung
Vitamin B_1 ist in seiner biologisch aktiven Form als Thiaminpyrophosphat im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Pflanzen und einige Mikroorganismen sind thiaminautotroph. Der Mensch zählt zu den thiaminheterotrophen Organismen.
Wegen einer hohen Turnover-Rate und begrenzten Speicherung muss Thiamin zur Bedarfsdeckung täglich in ausreichenden Mengen aufgenommen werden. Der Gesamtkörperbestand beträgt ca. 30 mg. Hiervon befinden sich ca. 40 % in der Muskulatur.
Der minimale Vitamin-B_1-Bedarf beim Menschen beträgt 0,3 mg/1000kcal. Zur Vermeidung eines Defizits wird eine tägliche B_1-Zufuhr für Männer zwischen 1,3 und 1,5 mg pro Tag und für Frauen zwischen 1,1 und 1,3 mg/Tag empfohlen. In der Schwangerschaft ist eine Zulage von 0,3 mg/Tag und in der Stillzeit von 0,5 mg/Tag erforderlich.

Vitamin-B_1-Mangelerscheinungen
Die Symptome des voll ausgeprägten Vitamin-B_1-Mangels (Beriberi) sind periphere Neuropathien mit Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche, zentralbedingte Koordinationsstörungen, Ataxie, Paresen sowie psychische, gastrointestinale und kardiovaskuläre Störungen. Man unterscheidet die trockene und die feuchte Form der Vitamin-B_1-Avitaminose. Bei der letztgenannten finden sich zusätzlich ausgedehnte Ödeme.
Beim chronischen Alkoholismus kann Vitamin-B_1-Mangel zur Kardiomyopathie mit Dilatation des rechten Ventrikels, Polyneuropathie, Wernicke-Enzephalopathie und zum Korsakow-Syndrom beitragen.
Anhaltspunkte für einen Vitamin-B_1-Mangel sind neben den genannten Symptomen u. a.
– erniedrigte Thiamin-Konzentrationen im Vollblut, Plasma, in den Blutzellen;

– verminderte Thiamin-Ausscheidung im Urin und verminderte Transketolase-Aktivität;
– erhöhter Transketolase-Aktivierungskoeffizient der Erythrozyten ($alpha_{ETK}$).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt