1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

milgamma® 100

Wirkstoffe: Benfotiamin (fettlösliches Vitamin B_1-Derivat) 100 mg
Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B_6) 100 mg

überzogene Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält:

Wirkstoffe:
Benfotiamin (lipoidlösliches Vitamin B_1-Derivat) 100 mg
Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B_6) 100 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Enthält 92,4 mg Saccharose pro überzogener Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile; siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, runde, gewölbte überzogene Tablette mit glatter Oberfläche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B_1 und B_6.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1 × täglich eine überzogene Tablette milgamma 100 ein. In akuten Fällen kann nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt die Dosis auf bis zu 3 × täglich 1 überzogene Tablette erhöht werden.

Art der Anwendung
Die überzogenen Tabletten werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Nach Ablauf von spätestens 4 Wochen soll der behandelnde Arzt entscheiden, ob die Gabe von Vitamin B_6 und Vitamin B_1 in der erhöhten Dosierung (3 × 1 überzogene Tablette täglich) weiter indiziert ist. Gegebenenfalls sollte auf 1 × tägliche Gabe umgestellt werden, um das mit Vitamin B_6 assoziierte Neuropathierisiko zu senken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Thiamin, Benfotiamin, Pyridoxinhydrochlorid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

milgamma 100 kann bei einer Einnahme über einen Zeitraum von 6 Monaten hinaus Neuropathien hervorrufen.

milgamma 100 enthält Saccharose und Natrium
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten milgamma 100 nicht einnehmen.

milgamma 100 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Therapeutische Dosen von Vitamin B_6 können die Wirkung von L-Dopa abschwächen. Die gleichzeitige Gabe von Pyridoxinantagonisten (z. B. Hydralazin, Isoniazid (INH), D-Penicillamin, Cycloserin), Alkohol sowie die langfristige Anwendung östrogenhaltiger oraler Kontrazeptiva können zu einem Mangel an Vitamin B_6 führen.
Thiamin wird durch 5-Fluoruracil inaktiviert, da 5-Fluoruracil kompetitiv die Phosphorylierung von Thiamin zu Thiaminpyrophosphat hemmt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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 und für Vitamin B_6 1,9 mg ab dem 4. Monat. In der Schwangerschaft dürfen diese Dosierungen nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B_1- und B_6-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosen bislang nicht belegt ist. In der Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin B_1 1,3 mg und von Vitamin B_6 1,9 mg.

Vitamin B_1 und B_6 gehen in die Muttermilch über.

Hohe Dosen von Vitamin B_6 können die Milchproduktion hemmen.

Eine Anwendung dieses Präparates während der Schwangerschaft und
Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

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

milgamma 100 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Immunsystems:
Sehr selten: In Einzelfällen kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautreaktionen (Urtikaria, Exanthem) und Schockzuständen kommen.

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufigkeit nicht bekannt: Die langfristige Einnahme über 6 Monate hinaus kann periphere sensorische Neuropathien hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Sehr selten: In klinischen Studien wurden Einzelfälle von gastrointestinalen Störungen wie z. B. Übelkeit oder andere Beschwerden dokumentiert. Ein kausaler Zusammenhang mit den Vitaminen B_1 und/oder B_6 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
Webseite: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung
Bei oraler Anwendung von Benfotiamin sind infolge der großen therapeutischen Breite keine Überdosierungserscheinungen zu erwarten. Hohe Dosen von Vitamin B_6 können bei kurzfristiger Einnahme (Dosen über 1 g/Tag) zu neurotoxischen Wirkungen führen.

Aber auch Dosen von 100 mg pro Tag können bei einer Einnahme über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten hinaus Neuropathien hervorrufen.

Eine Überdosierung zeigt sich im wesentlichen durch eine sensorischen Polyneuropathie, ggf. mit Ataxie. Extrem hohe Dosen können sich in Krämpfen äußern. Bei Neugeborenen und Säuglingen können eine starke Sedierung, Hypotonie und respiratorische Störungen (Dyspnoe, Apnoe) auftreten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Wenn akut Dosen von Pyridoxinhydrochlorid über 150 mg/kg Körpergewicht eingenommen wurden, werden induzierte Emesis und die Gabe von Aktivkohle empfohlen. Eine Emesis ist am effektivsten in den ersten 30 min nach Einnahme, ggf. sind intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Stoff- und Indikationsgruppe: Neuropathiepräparat

ATC-Code: N07XB56

Vorkommen und Bedarfsdeckung

Vitamin B_1 und seine phosphorylierten Derivate sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Pflanzen und einige Mikroorga-

nismen sind thiaminautotroph. Der Mensch zählt zu den thiaminheterotrophen Organismen, mit einem Körperbestand an Vitamin B_1 von ca. 30 mg. Wegen der hohen Turnover-Rate und begrenzten Speicherung muß Thiamin zur Bedarfsdeckung täglich in ausreichenden Mengen aufgenommen werden. Bei Jugendlichen, älteren Personen, Alkoholikern, längerer Fehl-, Mangel- sowie parenteraler Ernährung ist häufig ein Vitamin B_1-Defizit nachzuweisen. Der minimale Thiaminbedarf beim Menschen beträgt 0,2 – 0,3 mg/1000 kcal. Zur Vermeidung eines Defizits wird eine tägliche Vitamin B_1-Zufuhr für Männer zwischen 1,3 und 1,5 und für Frauen zwischen 1,1 und 1,3 mg/Tag empfohlen. In der Schwangerschaft ist eine Zulage von 0,3 mg und in der Stillzeit von 0,5 mg/Tag erforderlich.

Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin kommen reichlich in Pflanzen- und Tierprodukten vor. Der Körperbestand des Menschen an Vitamin B_6 beträgt 40 – 150 mg, die tägliche renale Ausscheidung 1,7 – 2,6 mg und die Turn-over-Rate 2,2 – 2,4 %. Der Bedarf hängt vom Proteinumsatz ab und steigt mit der Eiweißzufuhr. Zur Vermeidung eines Defizits ist eine tägliche Vitamin B_6-Zufuhr für Männer von 2,3 mg/Tag und für Frauen von 2,0 mg/Tag erforderlich. In der Schwangerschaft sind Zulagen von 1,0 mg/Tag und in der Stillzeit von 0,6 mg/Tag notwendig.

Klinische Angaben

Nach den Ernährungsberichten zählen neben anderen vor allem Vitamin B_1 und B_6 zu den kritischen Vitaminen des B-Komplexes. Eine Unterversorgung kann häufig mit biochemischen Methoden bei Jugendlichen, älteren Personen, chronischem Alkoholismus, nach längerer Fehl- und Mangelernährung, nach Reduktionsdiäten oder längerer parenteraler Ernährung nachgewiesen werden.
Anhaltspunkte für einen Vitamin B_1-Mangel sind u. a. erniedrigte Thiaminkonzentrationen im Vollblut und Plasma, (Normalwert: zwischen 2 und 4 µg/100 ml) verminderte Thiaminausscheidung im Urin, Abfall der Transketolase und Anstieg des Transketolase-Aktivierungskoeffizienten der Erythrozyten.
Anhaltspunkte für einen Vitamin B_6-Mangel sind u. a. erhöhte Xanthurenausscheidung nach Tryptophanbelastung, verminderte Ausscheidung von 4-Pyridoxinsäure, erniedrigte Serumwerte für Pyridoxin und Pyridoxinsäure-5'-phosphat, (Normalwert: im Mittel 1,2 µg/100 ml) erhöhter erythrozytärer Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivierungskoeffizient.

Vitamin B_1 ist ein essentieller Wirkstoff. Benfotiamin, als lipoidlösliches Vitamin B_1 (Thiamin)-Derivat, wird im Organismus zum biologisch wirksamen Thiaminpyrophosphat (TPP) und Thiamintriphosphat (TTP) phosphoryliert.
TPP greift als Coenzym in wichtige Funktionen des Kohlenhydratstoffwechsels ein. Es ist das Coenzym der Pyruvat-Decarboxylase, der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase und der Transketolase. Im Pentosephosphatzyklus ist TPP an der Übertragung von Aldehydgruppen beteiligt.

Vitamin B_6 ist in seiner phosphorylierten Form (Pyridoxal-5'-phosphat, PALP) das Coenzym einer Vielzahl von Enzymen, die in den gesamten nichtoxidativen Stoffwechsel der Aminosäuren eingreifen. Sie sind durch Decarboxylierung an der Bildung physiologisch aktiver Amine (z. B. Adrenalin, Histamin, Serotonin, Dopamin, Tyramin), durch Transaminierung an anabolen und katabolen Stoffwechselvorgängen (z. B Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, γ-Aminobuttersäure-, α-Ketoglutarat-Transaminase) sowie an verschiedenen Spaltungen und Synthesen der Aminosäuren beteiligt. Vitamin B_6 greift an vier verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B_6 die α-Amino-β-Ketoadininsäurebildung.

Aufgrund enger Verknüpfungen im Stoffwechsel bestehen Wechselwirkungen zwischen Vitamin B_1 und Vitamin B_6 sowie mit den übrigen Vitaminen des B-Komplexes.

Eine analgetische (antineuralgische) Wirkung wurde für beide Vitamine in tierexperimentellen Modellen nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Für oral zugeführtes Vitamin B_1 wird ein dosisabhängiger dualer Transportmechanismus angenommen, eine aktive Resorption bis zu Konzentrationen ≤ 2 µmol und eine passive Diffusion bei Konzentrationen ≥ 2 µmol.

Verteilung

Für die Passage durch die Darmmukosa wird ein Carrier-Mechanismus vermutet, während der Übergang von der Serosaseite in das Blut ATPase-abhängig ist. Zur Resorption müssen von den phosphorylierten Thiamin-Derivaten durch Phosphatasen die Phosphatreste abgespalten werden. Die Resorption ist in der Duodenalschleife am größten, geringer im oberen und mittleren Dünndarm. Hauptausscheidungsprodukte sind Thiamincarbonsäure, Pyramin, Thiamin und eine Reihe bisher nicht identifizierter Metaboliten.
Nach oraler Gabe von Benfotiamin erfolgt im Darm durch Phosphatasen eine Dephosphorylierung zu S-Benzoylthiamin (SBT). Dieses ist lipoidlöslich und besitzt deshalb eine große Permeabilität. SBT wird ohne wesentliche Umwandlung in Thiamin resorbiert. Erst später erfolgt die enzymatische Debenzoylierung zu Thiamin und den biologisch aktiven Coenzymen.
Aufgrund von Vergleichsuntersuchungen ist belegt, daß Benfotiamin schneller und besser und in höherem Ausmaß resorbiert wird als das wasserlösliche Thiaminhydrochlorid.
Nach oraler Verabreichung von Benfotiamin werden im Plasma und in den abzentrifugierten Blutzellen höhere und länger anhaltende Konzentrationen an Thiamin und den biologisch aktiven Coenzymen nachgewiesen als nach äquivalenten Mengen von Thiaminhydrochlorid. Von Benfotiamin konnte nachgewiesen werden, daß aus den beiden Substanzen 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.

Elimination

Vitamin B_6 und seine Derivate werden hauptsächlich im oberen Magen-Darm-Trakt rasch über eine passive Diffusion resorbiert und innerhalb von 2 bis 5 Stunden ausgeschieden. Im Blutplasma sind Pyridoxal-5-phosphat und Pyridoxal an Albumin gebunden. Die Transportform ist Pyridoxal. Zur Passage der Zellmembran wird an Albumin gebundenes Pyridoxal-5-phosphat durch eine alkalische Phosphatase zu Pyridoxal hydrolysiert.

Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse kann bei Vitamin B_1 (bzw. Benfotiamin) eine antinozizeptive Wirkung erwartet werden. Aus der Behandlung von Alkoholikern ist ein positiver Einfluß auf Transketolasen als Aktivierungsfaktoren bekannt.

Die Wirksamkeit hochdosierter Gaben von Vitamin B_1 bei der Wernicke-Enzephalopathie wird hervorgehoben und als Hinweis auf eine Wirkung des Vitamins im ZNS gewertet. Andererseits wird festgestellt, dass bei fortbestehender Einwirkung der Noxe die Gabe von Vitamin B_1 keinen Einfluss hat. Vitamin B_6 beeinflusst die Kalt-Warm-Perzeption und hat einen positiven Einfluss bei Ausfällen motorischer, sensibler und vegetativer Nervenfasern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Beim Tier bewirken sehr hohe Dosen von Vitamin B_1 Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf.
Die orale Verabreichung von 150 – 200 mg Vitamin B_6 (Pyridoxinhydrochlorid)/kg KG/Tag über einen Zeitraum von 100 – 107 Tagen verursachte bei Hunden Ataxien, Muskelschwäche, Gleichgewichtsstörungen sowie degenerative Veränderungen der Axone und Myelinscheiden. Ferner sind im Tierversuch nach hohen Vitamin B_6-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B_1 und B_6 nicht zu erwarten.
Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B_1 und B_6 liegen nicht vor.

Vitamin B_1 wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen im Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin B_1-Konzentrationen.
Hohe Dosen von Vitamin B_1 wurden im Tierversuch unzureichend untersucht.
Vitamin B_6 ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen.
Vitamin B_6 ist im Tierversuch unzureichend geprüft.
In der Embryotoxizitätsstudie an der Ratte ergaben sich Hinweise auf ein teratogenes Potential.

Bei männlichen Ratten führte die Gabe von sehr hohen Dosen von Vitamin B_6 zu Spermatogeneseschäden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon, Talkum, langkettige Partialglyceride, Schellack, Triethylcitrat, Saccharose, Calciumcarbonat, Arabisches Gummi, Maisstärke, Titandioxid (E171), Macrogol 6000, Glycerol 85 %, Polysorbat 80, Montanglykolwachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackungen (Blister) im Umkarton

Packungen mit 30, 60 und 100 überzogenen Tabletten.
Musterpackung mit 30 überzogenen Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

6246505.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 13.06.2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt