

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****milgamma® mono 300**

Wirkstoff: Benfotiamin 300 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 300 mg Benfotiamin (lipidlösliches Vitamin B₁-Derivat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, längliche Filmtablette mit Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Gesicherte Anwendungsgebiete für die Monopräparate sind ausschließlich Therapie oder Prophylaxe von klinischen Vitamin-B₁-Mangelzuständen, sofern diese nicht ernährungsmäßig behoben werden können.

Der klinisch gesicherte Vitamin-B₁-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), Diabetes mellitus.

Behandlung von Neuropathien und kardiovaskulären Störungen, die durch Vitamin B₁-Mangel hervorgerufen werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Soweit nicht anders verordnet, 1 × täglich 1 Filmtablette einnehmen.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Einnahme richtet sich nach dem therapeutischen Erfolg.

Zur Therapie von Neuropathien sollte milgamma mono 300 initial über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen eingenommen werden. Anschließend Weiterbehandlung gemäß therapeutischem Erfolg. Sollte nach vier Wochen keine oder eine zu geringe Wirkung erkennbar sein, sollte die Therapie der Beschwerden überprüft werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

milgamma mono 300 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 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-B₁-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosis bislang nicht belegt ist.

In der Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 1,3 mg. Vitamin B₁ 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 Häufigkeitsangaben 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).

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

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: Vitamine
ATC-Code: A11DA03

Vitamin B₁ 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 Carboxylase 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 Carboxylasemengen 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 B₁-Status sind Messungen von thiamindiphosphat-abhängigen Enzymaktivitäten in den Erythrozyten, wie z. B. Transketolase (ETK) und das Ausmaß ihrer Aktivierbarkeit (Aktivierungskoeffizient α-ETK) geeignet. Die Konzentrationen für ETK im Plasma liegen zwischen 2 und 4 µg/100 ml.

Eine antineuralgische Wirkung von Vitamin B₁ (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 B₁ in der Therapie der Wernicke-Enzephalopathie ist erwiesen und wird als Hinweis auf eine direkte ZNS-Wirkung des Vitamins gewertet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vitamin B₁ 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

a) Akute, subchronische und chronische Toxizität

Beim Tier bewirken sehr hohe Dosen von Vitamin B₁ 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 organopathologischen Veränderungen festgestellt.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B₁ nicht zu erwarten.

Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B₁ liegen nicht vor.

c) Reproduktionstoxizität

Vitamin B₁ wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen in Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin B₁-Konzentrationen.

Hohe Dosen von Vitamin B₁ wurden im Tierversuch unzureichend untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Povidon K30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Langkettige Partialglyceride, Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 3350, Saccharin-Natrium (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackungen (Blister) im Umkarton Originalpackungen mit 30, 60, 90 und 100 Filmtabletten.

Klinikpackungen mit 500, 1.000 und 5.000 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall 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

6366617.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

23.06.2005

10. STAND DER INFORMATION

09/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

weitere Angaben:

Das lipidlösliche Pro-Drug Benfotiamin unterscheidet sich in seinen kinetischen Eigenschaften wesentlich von wasserlöslichen Thiaminderivaten. Die vielfach höhere Bioverfügbarkeit von Benfotiamin ist im Vergleich zu Thiaminmononitrat (Bitsch, 1990) belegt. Auch unter körperlicher Belastung werden mit Benfotiamin signifikant höhere Thiaminspiegel im Plasma, Hämolyt und in den Erythrozyten erzielt als mit wasserlöslichen Thiaminderivaten, wie eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 20 Sportlern gezeigt hat (Beuker, 1996). Für Benfotiamin wurde nach Gabe einer äquimolaren Menge eine etwa 5fach höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Thiaminmononitrat ermittelt. Die maximale Plasmakonzentration (c_{max}) war bis zu 16fach höher (firmeninterne Daten, 1996).

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



010333-49073-100