sp.zn. sukls140679/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Milgamma N 40 mg/90 mg/0,25 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivé látky
Jedna měkká tobolka obsahuje benfotiaminum 40 mg, pyridoxini hydrochloridum 90 mg a cyanocobalaminum 0,25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna měkká tobolka obsahuje až 7,89 mg sorbitolu a 5 mg sójového lecithinu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka
Popis přípravku: podlouhlé, měkké, želatinové tobolky, podélně barevně rozlišené, jedna strana růžová, druhá krémově bílá, obsahující růžovou pastu vanilkové vůně.

4.1 Terapeutické indikace

Onemocnění periferního nervového systému různého původu, např. zánětlivá onemocnění periferních nervů a kořenů, diabetická a alkoholická polyneuropatie, paréza n. facialis, neuralgie n. trigeminus, radikulární syndromy, pásový opar apod. Dále při zvýšené potřebě vitamínů skupiny B.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pokud lékař neurčí jinak, je obvyklá terapeutická dávka 1 tobolka 3krát denně.
Profylakticky, v lehčích případech a při velmi kladné reakci na léčbu 1-2 tobolky denně.
Přípravek Milgamma N je určen pro dospělé.

Způsob podání

Tobolky se užívají celé, nerozkousané, po jídle a zapíjejí se tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, na arašídy či sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Jedinci s nedostatkem vitamínu B12, u kterých hrozí Leberova optická atrofie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k tomu, že nadbytek kobalaminu je vylučován ledvinami, může docházet k jeho akumulaci, zejména u pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin (na dialýze). Hladiny vitaminu B12 v séru mají být pravidelně monitorovány a léčebný režim má být upraven tak, aby se udržely adekvátní hladiny vitaminu B12 v séru.
Vzhledem k nedostatku farmakokinetických údajů o bezpečnosti a účinnosti u pacientů s poruchou

funkce jater může být nutné pečlivější sledování takových pacientů.
Vzhledem k obsahu pyridoxinu může léčba vysokými dávkami přípravku Milgamma N při dlouhodobém užívání (déle než 6 měsíců) vést k rozvoji neuropatie (viz body 4.8 a 4.9). V případě výskytu neuropatických známek, jako je necitlivost, parestezie, pocit pálení nebo nestabilita chůze, se musí přípravek Milgamma N okamžitě vysadit.

Tento léčivý přípravek obsahuje až 7,89 mg sorbitolu v jedné tobolce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Thiamin je inaktivován 5-fluorouracilem, protože 5-fluorouracil kompetitivně inhibuje fosforylaci thiaminu na thiaminpyrofosfát, což zvyšuje riziko deficitu i u pacientů bez předchozího deficitu. Může být nutná úprava dávky thiaminu.

Současné užívání přípravku Milgamma N s některými protinádorovými léky (např. pemetrexedem nebo altretaminem) bylo spojeno se snížením nežádoucích účinků souvisejících s chemoterapií.
Terapeutické dávky pyridoxinu snižují terapeutický účinek přípravků obsahujících levodopu.
Pacienti s Parkinsonovou chorobou léčení L-dopou proto nemají užívat vitamín B6 v dávkách vyšších, než je denní potřeba. Toto doporučení neplatí v případě kombinace s inhibitorem periferní dekarboxylázy.
Současné podávání antagonistů pyridoxinu (např. hydralazin, isoniazid (INH), penicilamin, cykloserin), alkoholu a také dlouhodobé užívání perorální antikoncepce obsahující estrogen může vést k nedostatku pyridoxinu.
Absorpce vitaminu B12 může být narušena současným užíváním inhibitorů protonové pumpy (např. omeprazolu), blokátorů H2-histaminových receptorů (např. cimetidinu), kolchicinu, aminoglykosidů (např. neomycinu), kyseliny aminosalicylové, antiepileptik, draselných solí a methyldopy, a také alkoholu.
Koncentrace vitaminu B12 v séru mohou být sníženy u pacientů užívajících perorální antikoncepci, metformin a antipsychotika (jako je olanzapin a risperidon).
Chloramfenikol může u pacientů s anémií oslabit účinky vitamínu B12.
Dlouhodobé vystavení oxidu dusnatému může způsobit funkční nedostatek vitaminu B12 a možné závažné neurologické nežádoucí účinky, a to i při normálních hladinách vitaminu B12.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
O užívání vitamínů B1, B6 a B12 u těhotných žen nejsou k dispozici žádné nebo jsou k dispozici jen omezené údaje.
Studie na zvířatech jsou nedostatečné, pokud jde o reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).
Užívání přípravku Milgamma N se během těhotenství nedoporučuje.

Kojení
Thiamin, pyridoxin a kyanokobalamin se vylučují do lidského mateřského mléka. Nejsou k dispozici dostatečné informace o účincích těchto léčivých látek na novorozence/kojené děti. Bylo prokázáno, že celková denní dávka 450–600 mg pyridoxinu po dobu 5–7 dnů inhibuje kojení.
Přípravek Milgamma N se nemá užívat v období kojení.

Fertilita
Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu přípravku Milgamma N na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Milgamma N nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků jsou uváděny takto:
velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<10 000); není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:
Velmi vzácné: kožní vyrážky podobné akné.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:
Není známo: horečka.

Poruchy imunitního systému:
Vzácné: hypersenzitivní reakce, které se mohou projevit jako kopřivka, vyrážka nebo svědění na rozsáhlých plochách těla, anafylaktický šok.

Gastrointestinální poruchy:
Není známo: Gastrointestinální poruchy (nauzea nebo jiné gastrointestinální potíže).

Poruchy nervového systému:
Není známo: periferní senzorická neuropatie (po dlouhodobém užívání, viz body 4.4 a 4.9).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování
V případě perorálního podání benfotiaminu a kyanokobalaminu se vzhledem k jejich širokému terapeutickému indexu neočekávají žádné příznaky předávkování. Příznaky intoxikace nebo předávkování nejsou u těchto vitamínů známy.
Vysoké dávky vitaminu B6 mohou při krátkodobém užívání (dávky vyšší než 1 g/den) způsobit neurotoxické účinky. Dávky 100 mg denně však mohou při užívání po dobu delší než 6 měsíců způsobit neuropatii. Předávkování se v podstatě projevuje ve formě senzorické polyneuropatie, pravděpodobně spolu s ataxií. Extrémně vysoké dávky mohou vést k záchvatům křečí.

Terapeutická opatření v případě předávkování
Pokud byly požity akutní dávky pyridoxin-hydrochloridu vyšší než 150 mg/kg tělesné hmotnosti, doporučuje se vyvolat zvracení a podat aktivní uhlí. Zvracení je nejúčinnější během prvních 30 minut po požití a mohou být nutná intenzivní lékařská opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vitamin B1 v kombinaci s vitaminem B6 a/nebo B12
ATC kód: A11DB

Neurotropní vitamíny skupiny B mají příznivé účinky na zánětlivá a degenerativní onemocnění nervů a pohybového aparátu. Používají se nejen při léčbě stavů nedostatečnosti, ale ve vysokých dávkách mají další farmakologické vlastnosti (analgetické, antialergické účinky a účinky na podporu prokrvení).

V placebem kontrolované studii bylo pomocí přípravku Milgamma N dosaženo klinicky relevantního zlepšení bolestivosti a poruch senzibility u pacientů s diabetickou polyneuropatií (Ledermann, Therapiewoche 20, 1989).

Další placebem kontrolovaná studie prokázala signifikantní zlepšení přenosu nervového vzruchu při aplikaci kombinovaného přípravku Milgamma N (benfotiamin, vitamín B_6 a vitamín B_{12}) v terapii diabetické polyneuropatie. Sledování prováděné ještě devět měsíců po skončení studie tento pozitivní efekt potvrdilo (Stracke et al, 1996).

Benfotiamin je dalším vývojovým produktem a aktivnější formou vitamínu B_1. Vyznačuje se následujícími výhodami oproti tradičnímu vitamínu B_1:
1. Benfotiamin je resorbován 3-5krát lépe než ekvivalentní množství aneurinhydrochloridu.
2. Přeměna na kokarboxylázu, aktivní substanci při látkové výměně, je při užití benfotiaminu 2-3krát větší než po podání stejného množství vitamínu B_1.
3. Benfotiamin je nesrovnatelně rezistentnější proti účinku enzymu thiaminázy.
4. Po požití i velmi vysokých dávek benfotiaminu nebyly pozorovány žádné anafylaktické reakce.
5. Zatímco aneurinhydrochlorid působí proti peristaltice střev, má benfotiamin lehce povzbuzující účinek na hladké svalstvo.
6. Benfotiamin je bez chuti a bez zápachu. Známý nepříjemný tělesný zápach, který je typický u klasického vitamínu B_1 , se nevyskytuje.

Vitamín B_6 reguluje odbourávání bílkovin, tuků a uhlohydrátů. Jeho neurotropního účinku se využívá např. při terapii hydrazidem kyseliny izonikotinové pro prevenci neuritid. Extrapyramidální syndromy jsou tlumeny jeho působením na mozkový kmen.

Vitamín B_{12} je nepostradatelný pro buněčný metabolismus, normální tvorbu krve a fungování nervového systému. Katalyzuje biologickou syntézu nukleových kyselin a tím tvorbu nových buněčných jader. Při vysokých dávkách má vitamín B_{12} kromě toho analgetické a antialergické vlastnosti a účinky podporující prokrvení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním užití benfotiaminu probíhá ve střevě působením fosfatáz defosforylace na S-benzoylthiamin (SBT). Ten je rozpustný v lipidech a má proto vysokou permeabilitu. SBT je resorbován bez podstatné přeměny na thiamin.

Enzymatická debenzoylace na thiamin probíhá až později, přičemž působením thiaminkinázy dochází k přeměně na kokarboxylázu. V organismu je denně odbouráván cca 1 mg thiaminu. Přebytek thiaminu je vylučován močí.
Absence dostatečného množství kokarboxylázy v krvi má za následek hromadění intermediárních produktů odbourávání, jako pyruvátu, laktátu a ketoglutarátu v krvi a tkáních, na které reaguje obzvlášť citlivě svalstvo, myokard a CNS. Benfotiamin působí proti kumulaci těchto toxických látek. Již jediná aplikace benfotiaminu prokazuje analgetický efekt.

Pro stanovení vitamínu B_6 je vhodný tryptophanový zatěžovací test. Po perorálním užití 0,1 g L-tryptophanu na kg tělesné váhy činí vyloučení kyseliny xanthurenové obecně méně než 30 mg/24

hodin. Vyšší hladina vylučování kyseliny xanthurenové poukazuje na nedostatek vitamínu B_6. Pyridoxin, pyridoxal a pyridoxamin jsou velmi rychle absorbovány, fosforylovány a oxidovány na pyridoxal-5-fosfát (PALP) a pyridoxal. Hlavní produkt vylučování představuje kyselina 4-pyridoxinová.

Vitamín B_{12} uvolňovaný během procesu trávení potravy se váže na intrinsic faktor (IF). Tento glykoprotein je tvořen parietálními buňkami žaludku. Komplex vitamínu B_{12} – IF je rezistentní vůči proteolytickým enzymům a dostává se do distálního ilea, kde se váže na specifické receptory, čímž dochází k resorpci vitamínu. Vitamín B_{12} je přiváděn mukózou ke kapilární cirkulaci, kde se váže na transportní protein transkobalamin. Tento komplex je rychle přijímán játry, kostní dření a dalšími proliferujícími buňkami.

Absorpce je narušena u pacientů s chybějícím intrinsic faktorem, u pacientů s malabsorpcí nebo s onemocněními či malformacemi střeva, po gastrektomii nebo při vytváření autoimunních protilátek. Z potravy se absorbuje zpravidla jen 1,5-3,5 μg vitamínu B_{12}.
Vitamín B_{12} je vylučován žlučníkem a podléhá enterohepatálnímu oběhu. Vitamín B_{12} přechází do placenty.

Biologická dostupnost
Výrazně lepší biologickou dostupnost benfotiaminu dokládá nová porovnávací studie od BITSCHE, 1989, uskutečněná na 12 mladých osobách mužského pohlaví. Resorbované množství benfotiaminu se zvyšuje úměrně užívané dávce. Substance nepodléhá na rozdíl od thiaminů saturační kinetice. Zatímco ve vodě rozpustného vitamínu B1 je resorbováno maximálně jen 10 mg, činí biologická dostupnost benfotiaminu takřka 100%. Navíc je benfotiamin v tkáních déle retinován.

Rovněž v porovnání s ostatními v lipidech rozpustnými deriváty thiaminu má benfotiamin jednoznačné výhody. Bitsch v roce 1992 tak mohl v porovnávací studii metodou Cross-over dokázat, že např. hodnota AUC (plocha pod koncentračním časovým profilem) činila po podání benfotiaminu v plazmě 4násobek příslušné hodnoty fursulthiaminu; maximální koncentrace thiaminu (C_{max}) v plazmě byla po podání benfotiaminu více než 2násobná v porovnání s hodnotami fursulthaminu.
Pro určení stavu vitamínu B_1 jsou vhodná měření aktivit enzymů v erytrocytech v závislosti na TPP, jako např. transketoláza a rozsah její reaktivity. Koncentrace v plazmě se pohybují mezi 2-4 μg/100 ml.
Hodnoty séra u PALP se u dospělých pohybují v průměru kolem 1,2 μg/100 ml.
Koncentrace vitamínu B_6 v krvi je průměrně 6 μmol/100 ml.
Hypervitaminózy nebo vedlejší účinky nebyly pozorovány ani po podání denních dávek obsahujících 1 g po dobu týdnů a měsíců.
Obvykle se koncentrace v plazmě vitamínu B_{12} pohybují mezi 200-900 pg/ml, při nedostatku < 200 pg/ml. Cirkulující vitamín B_{12} odpovídá jen 0,1 % celkového množství vitamínů.
Denní potřeba vitamínu B_{12} je cca 1 μg. Vitamín B_{12} necirkulující v organismu se ukládá především v játrech. Je-li „body-pool“ 3-5 mg, činí obsah v játrech 50-90 %.
Resorpci vitamínu B_{12} brzdí kolchicin, ethanol a neomycin (zde se indikuje parenterální indikace). Rovněž perorální antidiabetika typu biguanidu a kyseliny p-aminosalicylové, stejně jako chloramfenikol a vitamín C interferují s resorpcí vitamínu B_{12}.
Biologický poločas rozpadu cyanokobalaminu v plazmě je 123 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Z dostupné literatury ani po celá desetiletí terapeutického používání nevyplývají žádné náznaky na mutagenní, karcinogenní nebo reprodukčně toxické vlastnosti benfotiaminu a vitamínu B_{12}.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tvrdý tuk, čištěný řepkový olej, sójový lecithin, ethylvanilin, hydrogenfosforečnan vápenatý, želatina, glycerol 85%, sušina z 70% roztoku karionu 83 (obsahuje sorbitol), oxid titaničitý (E 171), červený oxid

železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 ºC, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

velikost balení:
20, 50, 100, 500, 1000, 5000 měkkých tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

86/936/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.12.1995
Datum posledního prodloužení registrace: 27.1.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 12. 2025