

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

милгамма Протект 300 mg филмирани таблетки
milgamma Protect 300 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: бенфотиамин (*Benfotiamine*)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg бенфотиамин (мастноразтворим дериват на витамин В₁).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, продълговати филмирани таблетки с делителна линия от двете страни.

Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

милгамма Протект 300 mg филмирани таблетки е показан при:

- лечение и профилактика на клинични състояния на витамин В₁ дефицит (напр. невропатии и сърдечно-съдови заболявания), в случаите когато тези състояния не се повлияват от диета.
- лечение на диабетна и алкохолна полиневропатия.

Клинично диагностициран дефицит на витамин В₁ може да възникне в случаи на:

диета и недохранване (напр. бери-бери), продължително парентерално хранене, пълно гладуване, хемодиализа, малабсорбция, хроничен алкохолизъм (алкохолна токсична кардиомиопатия, енцефалопатия на Вернике, синдром на Корсаков), повишени нужди от витамин В₁ (бременност и кърмене).

милгамма Протект 300 mg филмирани таблетки се използва и за лечение на невропатии, както и сърдечно-съдови нарушения, които са в резултат от дефицит на витамин В₁.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Освен ако не е предписано друго, обичайната дозировка при лечение на клинични състояния на витамин В₁ дефицит и лечение на диабетна и алкохолна полиневропатия е 1 филмирана таблетка (300 mg милгамма Протект филмирани таблетки) веднъж дневно.

Обичайната дозировка при профилактика на клинични състояния на витамин В₁ дефицит (напр. невропатии и сърдечно-съдови заболявания), в случай че не могат да бъдат подобро повлиявани чрез диета, е 150 mg милгамма Протект 300 mg филмирани таблетки веднъж дневно.

Филмираната таблетка трябва да се поглъща цяла с малко течност.

УСТАВНО-ЗАКОННА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Формуляр за идентификация на продукта - Приложение 1	
Код Рък. №	20120775
Разрешение №	26258 / 01-07-2014
Срок на действие №	



Продължителността на употребата се определя от терапевтичния отговор.

Първоначално **милгамма Протект 300 mg** филмирани таблетки се прилага за период от поне 3 седмици, в случай на витамин В₁ дефицит и за период от поне 4 седмици в случаите на диабетна и алкохолна полиневропатия. След това поддържащото лечение се определя от терапевтичния отговор с 150 mg или 300 mg **милгамма Протект**. При незадоволителен терапевтичен отговор или липса на такъв след 3 седмици в случаите на витамин В₁ дефицит или след 4 седмици в случаите на диабетна и алкохолна полиневропатия, лечението трябва да бъде преоценено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца и юноши до 18 години не са установени. Няма данни на разположение.

Възрастни

Препоръчва се нормален режим на дозиране при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти с бъбречно увреждане

При тези пациенти **милгамма Протект 300 mg** филмирани таблетки може да се прилага в нормална доза.

Пациенти с чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане не са установени.

Начин на приложение

Филмираната таблетка трябва да се поглъща с малко течност. Таблетките могат да се вземат по всяко време на деня. Таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към бенфотиамин (тиамин) или към някое от помощните вещества в състава на **милгамма Протект 300 mg** филмирани таблетки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Няма данни.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тиамин може да бъде деактивиран от 5-флуороурацил, тъй като 5-флуороурацил конкурентно инхибира фосфорилирането на тиамин до тиаминов пирофосфат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При бременност и кърмене препоръчителната дневна доза на витамин В₁ е 1.4 - 1.6 mg. По време на бременност и кърмене тази доза може да бъде увеличена, но само в случаите когато пациентът демонстрира дефицит на витамин В₁, тъй като към момента няма данни за безопасността от прилагането на по-високи дози от препоръчителната дневна доза.

Витамин В₁ преминава в майчиното мляко.

милгамма Протект 300 mg филмирани таблетки трябва да се прилага, само ако пациентът страда от потвърден дефицит на витамин В₁ и ако лекуващият лекар счита, че използването му е абсолютно необходимо.

Кърмене

По време на кърмене препоръчителния дневен прием на витамин В₁ е 1.4-1.6 mg.



кърмене тази доза може да бъде превишена само ако пациентката има недостиг на витамин В₁, тъй като до този момент няма данни относно безопасността при прилагане на доза по-висока от препоръчителната дневна доза. Витамин В₁ преминава в майчиното мляко.

милгамма Протект 300 mg филмирани таблетки трябва да се прилага, само ако пациентът страда от потвърден дефицит на витамин В₁ и ако лекуващият лекар счита, че използването му е абсолютно необходимо.

Фертилитет

Не са налични клинични данни за влиянието на **милгамма Протект 300 mg филмирани таблетки** върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

милгамма Протект 300 mg филмирани таблетки не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Всяка оценка на страничните ефекти обикновено се основава на следните спецификации за честота:

Много чести $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ($\geq 1\% - < 10\%$)

Нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ ($\geq 0.1\% - < 1\%$)

Редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ ($\geq 0.01\% - < 0.1\%$)

Много редки: $< 1/10\ 000$ ($< 0.01\%$), включително изолирани случаи

Нарушения на имунната система:

Много редки: Реакции на свръхчувствителност (уртикария, екзантема).

Стомашно-чревни нарушения:

Много редки: В клинични изпитвания с бенфотиамин са документирани единични случаи на гадене и други стомашно-чревни оплаквания. Обаче честотата на тези оплаквания не се различава значително в сравнение с групата пациенти на плацебо. Все още не е установена достатъчна причинно-следствена връзка към бенфотиамин, има вероятност тя да е дозозависима.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



При орално приложение и поради широкия терапевтичен обхват, към момента не са известни случаи на предозиране.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Витамини, препарати за лечение на невропатия
АТС код: A11DA03

Механизъм на действие

Витамин В₁ е витамин и основна хранителна съставка с няколко важни физиологични функции. Мастноразтворимият прекурсор (*pro-drug*) бенфотиамин се трансформира в организма до биологичноактивния тиаминов пирофосфат (ТПФ). Витамин В₁ дефицит при хората води до заболяване, известно като бери-бери, основните прояви на които засягат главно нервната система (суха бери-бери) и сърдечно-съдовата система (влажна бери-бери). Най-значимите клинични признаци на тиаминов дефицит са свързани с нервната система. Преобладават полиневрит и парализа на периферните нерви. В човешката централната нервна система тиаминовият дефицит може да доведе до енцефалопатия на Wernicke и периферни невропатии.

Последиците от клинично значим В₁ дефицит са сериозни смущения в здравето, които се нуждаят от медицинско лечение с витамин В₁. Лечението се състои в заместителна терапия с витамин В₁, тъй като не съществува друга алтернатива.

В допълнение, експериментални и клинични проучвания показват ефективност, освен тази при заместителната терапия с витамин В₁, която се изразява главно в лечението на нарушения на въглехидратната обмяна и последиците от това. Най-значими са резултатите при лечението на диабетна и алкохолна полиневропатия.

Фармакодинамични ефекти

Витамин В₁ има важни функции на коензим и в допълнение притежава физиологично важни не-коензимни функции. Основната коензимна форма на тиамин е тиамин дифосфат (TDP), образувана от тиамин или бенфотиаминът в организма.

ТПФ изпълнява важни функции във въглехидратния метаболизъм. Тиаминовият пирофосфат действа като коензим при превръщането на пируват в ацетил-СоА и с транскетолаза в пентозофосфатния цикъл. В допълнение ТПФ участва в превръщането на алфа-кетоглутарат в сукцинил-СоА в цикъла на лимонената киселина. Тъй като производството на енергия в нервните клетки основно се осъществява чрез окислително разграждане на глюкозата, адекватното снабдяване на тиамин е задължително за невронните функции. При повишени нива на глюкоза има повишени нужди от тиамин.

Дефицитът на витамин В₁ води до увеличаване на интермедиерните разпадни продукти като пируват, лактат и кетоглутарат в кръвта и тъканите, към които мускулите, миокарда и ЦНС реагират особено чувствително. Бенфотиамин инхибира натрупването на тези токсични вещества.

Интересът към не-коензимната роля на тиамин се разраства. Тиамин оказва влияние върху структурата и функцията на мембраната, действа срещу агент-индуцираната цитотоксичност, определя местоположението на мембраните и притежава антинеуралгични свойства. Тиамин е фармакологичен антагонист на ацетилхолин, което може да обясни нервните поражения, причинени от тиаминовия дефицит.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечението на заболявания, причинени от дефицит на витамин В₁ изисква заместителна терапия с витамин В₁. Вече в продължение на десетилетия, това е добре познат и международно признат стандарт, публикуван в съответната специализирана литература. Употребата на бенфотиамин при хора се основава предимно на тази международно призната значимост на заместителната терапия. Този биофактор при лечението на неврологични и сърдечно-съдови състояния, причинени от дефицит на витамин В₁, е достигнат.



Освен това, ефикасността на бенфотиамин при диабетна и алкохолна полиневропатия е документирана в няколко двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания.

Диабетна полиневропатия: В две от тези проучвания бенфотиамин е изследван като монотерапия. В проучването на Haupt и др. (2005) пациентите са лекувани с 400 mg бенфотиамин и съответно плацебо. Статистически значимо подобрене ($p = 0,0287$) на невропатията е наблюдавано при Верум групата в сравнение с плацебо групата. Най-изразен е ефектът в намаляване на болката. В проучването BENDIP (Бенфотиамин при диабетна полиневропатия Stracke и сътр. 2008) 165 пациенти са лекувани с плацебо, с бенфотиамин 300 mg и с бенфотиамин 600 mg. В хода на терапията (6 седмици) имаше значително подобрене в NSS-скалата при Верум групите (600 mg > 300 mg). В общата оценка на симптомите (TSS) най-добро подобрене е установено за симптома болка, последвано от изтръпване, парене и парестезия. В отворено дългосрочно разширяване на изследването, подобряването продължи да се увеличава.

Две допълнителни рандомизирани двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания (Ledermann, 1989 г.; Stracke, 1996) с бенфотиамин в комбинация с витамин В₆ и витамин В₁₂ подкрепят резултатите на проучванията с монотерапия.

Алкохолна полиневропатия: Бенфотиаминът е изследван в две проучвания в монотерапия. В проучването на Woelk и др. (1998) пациентите са били лекувани с 320 mg / ден по време на седмица от 1 до 4 и 120 mg през седмица 5 до 8 в сравнение с плацебо. Статистически значимо подобрене на невропатията, двигателната функция и вибрационните възприятия е установено в бенфотиаминовата група в сравнение с плацебо групата. Резултатите бяха подкрепени от проучвания на Анисимова и сътр. (2001) и Питърс и сътр. (2006)

Бенфотиаминът се характеризира с много ниска токсичност и добра поносимост. Съобщава се по принцип за добра поносимост и липсващи странични ефекти. В клинични проучвания с бенфотиамин са документирани единични случаи на стомашно-чревни оплаквания, като метеоризъм, диария, запек, гадене и коремна болка. Причинно-следствената връзка с бенфотиамин все още не е достатъчно ясна и може да бъде зависима от дозата. Наблюдават се много редки случаи на алергични реакции.

Педиатрична популация

Прозрения, свързани с употребата на витамин В₁ при деца се основават предимно на опит в лечението на редки форми на В₁ дефицит (напр. инфантилен бери-бери, злокачествена форма на бери-бери, вродени нарушения или тиамин зависим метаболизъм). За лечението на тези недостатъци при деца, са необходими високи дози на витамин В₁. Препоръчва се лечение с дози тиамин до 200 mg / ден, понякога до 1000 mg / ден. С оглед на това, съответната доза на бенфотиамин е препоръчителна. Въпреки това, няма клиничен опит от използването на бенфотиамин при деца и юноши. Безопасността и ефикасността при деца и юноши до 18-годишна възраст не са установени. Следователно, при сегашното състояние на знанието, използването на бенфотиамин при деца и юноши не се препоръчва.

В друго плацебо – контролирано двойно сляпо проучване беше постигнато значително подобрене на невропатията при самостоятелно лечение с бенфотиамин (вътрешнофирмена база данни, 1993).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, бенфотиамин преминава през стомаха непроменен, защото той е стабилен в кисела среда. Той се абсорбира в дванадесетопръстника по дозо-зависим начин, за разлика от водоразтворимите деривати на тиамин, които показват кинетика на насищане в тънките черва. За да се осъществи абсорбцията, фосфатният остатък трябва да се отдели в чревната стена от пирофосфатазите, присъстващи там.

При орално приложение липидоразтворимият прекурсор бенфотиамин се дефосфорилира до липидоразтворим S-бензотиамин (SBT) в червата, с помощта на фосфатази. Резорбцията на SBT от циркулиращата кръв в интрацелуларната среда е по-ефикасна в сравнение с резорбцията на водоразтворимите тиаминови деривати. Абсорбираната доза е пропорционална на площта под кривата AUC.



Разпределение

S-бензоил тиамин произхождащ от Бенфотиамин в чревната стена се транспортира пасивно, в резултат на добрата си разтворимост в липидите на кръвта и клетките на целевите органи. Експериментална оценка на приемането и разпространението на ³H-бенфотиамин (доза: 200 µCi = 132 mg / kg) в органи и системи (мишка) се извършва след еднократно подкожно или орално прилагане при включване от 1.5 до 96 часа, както и след многократно прилагане на 50 µCi = 33 mg / kg) за период от 5 до 7 дни. Резултатите след орално приложение не показват никакви качествени разлики в сравнение с подкожното инжектиране. Най-високи активности са измерени в кръвта, черния дроб и бъбреците на първо място. Мускулатурата и мозъкът са с едва около 5-20% от стойностите на черния дроб и до голяма степен този процент остава постоянен през целия период на включването. Тиаминът се разпространява нехомогенно в цялата кръв. 75% е открит в еритроцитите, 15% в левкоцитите и 10% в плазмата, където е основно свързан с албумин. Въз основа на всички животински автордиограми, използващи белязан бенфотиамин, особено висока радиоактивност беше демонстрирана в мозъка, миокарда и диафрагмата.

Биотрансформация

Пероралното приложение на Бенфотиамин бързо води до увеличаване на тиаминовата активност в цялата кръв, червените кръвни клетки, цереброспиналната течност и урината при нормални и тиамин дефицитни индивиди. В организма тиамин и неговите липидо-разтворими деривати се превръщат в тиамин дифосфат (TDP), който е биологично активен метаболит.

Чрез ензимна трансформация на Бенфотиамин в тиамин се получава бензоена киселина и хипурова киселина. Тиаминът след това може да се превърне в тиаминова киселина, метилтиазолова оцетна киселина и пирамин.

Елиминиране

При нисък прием на бенфотиамин или тиамин, тиаминът се отделя с урината малко променен или непроменен. Въпреки това, тиамин, който е в излишък в тъканните депа за коензимни нужди, бързо се изчиства от бъбреците и се отделя в урината непроменен или фосфорилиран, или под формата на метаболити, включително пиримидинови и тиазолови съединения. Около 50% от тиамин се отделя непроменен или сулфат естерифициран. Остатъкът са няколко метаболити, сред които тиаминова киселина, метилтиазолова оцетна киселина и пирамин.

Елиминирането на тиамин се извършва на три фази, с една първоначална кратка фаза (α-phase) 0,15 часа, β-полу-живот от 1 час и крайната фаза от около 2 дни.

Средният елиминационен полуживот на 8-ия ден при ежедневно прилагане е $3,8 \pm 1,6$ часа за мускулно приложение на тиамин хлорид хидрохлорид и $4,1 \pm 1,2$ часа за орално приложение на бенфотиамин. При трансформацията на бенфотиамин до тиамин беше установен елиминационен полуживот от 5 часа при α-phase и 16 часа β-phase. Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на бенфотиамин в плазмата е 3,6 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра, подостра токсичност и токсичност при еднократно приложение:

Много високи дози витамин В₁ причиняват брадикардия в животински модел. В допълнение са наблюдавани симптоми на блокада на вегетативните ганглии и мускулни окончания.

При проучвания върху животни относно хроничната токсичност, не бяха наблюдавани никакви органопатологични изменения при дози от 100 mg/kg бенфотиамин.

Мутагенен и туморогенен потенциал

В условията на клинична употреба не се очакват мутагенни ефекти при употребата на витамин В₁. Няма информация за дългосрочни опити с животни относно туморогенния потенциал на витамин В₁.

Репродуктивна токсичност



Витамин В₁ активно се транспортира в плода. Концентрациите на витамин В₁ в плода и в новороденото са по-високи, отколкото в майката.
Високи дози витамин В₁ не са достатъчно изследвани при опити с животни.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Микрокристална целулоза, талк, повидон, безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, по-дълговерижни отделни глицериди.

Покритие на таблетката

Хипромелоза, титанов диоксид, полиетилен гликол, захарин натрий.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC-алуминиеви блистери

Опаковки съдържащи 30, 60 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всички неизползвани или негодни лекарствени продукти трябва да се изхвърлят съгласно местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

D-71034 Böblingen

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120474

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



24.09.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2014

