



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

milgamma® NA  
Weichkapseln  
Wirkstoffe: Benfotiamin (lipidlösliches Vitamin B<sub>1</sub>-Derivat) 40 mg  
Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B<sub>6</sub>) 90 mg

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Weichkapsel enthält:  
Wirkstoffe:  
Benfotiamin 40 mg  
Pyridoxinhydrochlorid 90 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sojalecithin

Dieses Arzneimittel enthält 22,6 mg Sorbitol pro Weichkapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Oblongförmige Weichgelatine kapsel mit weiß-/pink-farbiger Hülle

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel der Vitamine B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub>.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung  
Soweit nicht anders verordnet, bis zu 3 x täglich 1 Weichkapsel milgamma® NA einnehmen.

Art der Anwendung  
Die Weichkapseln werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Dauer der Anwendung  
Nach vierwöchiger Therapie sollte der Arzt entscheiden, ob weitere Therapiemaßnahmen erforderlich sind.

### 4.3 Gegenanzeigen

Darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Benfotiamin und Pyridoxinhydrochlorid, gegen Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Therapeutische Dosen von Vitamin B<sub>6</sub> 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<sub>6</sub> führen.

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität  
Systematische Untersuchungen zum Einfluss auf die Fertilität liegen nicht vor. Nach tierexperimentellen Befunden besteht keine Beeinflussung der Fertilität durch Vitamin B<sub>1</sub>, wohl aber durch sehr hohe Dosierungen von Vitamin B<sub>6</sub> (Spermatogeneschäden)

Schwangerschaft  
In der Schwangerschaft beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B<sub>1</sub> 1,2 mg im 2. Trimester und 1,3 mg im 3. Trimester und für Vitamin B<sub>6</sub> 1,9 mg (ab dem 4. Monat). In der Schwangerschaft dürfen diese Dosierungen nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B<sub>1</sub>- und B<sub>6</sub>-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosen bislang nicht belegt ist.

Stillzeit  
In der Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B<sub>1</sub> 1,3 mg und für Vitamin B<sub>6</sub> 1,9 mg. Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub> gehen in die Muttermilch über. Hohe Dosen von Vitamin B<sub>6</sub> 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Die vorliegenden Erfahrungswerte lassen jedoch keine Beeinträchtigung erkennen.

### 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

### Erkrankungen des Immunsystems:

Häufigkeit nicht bekannt: In Einzelfällen kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautreaktionen (Urtikaria, Exanthem) und Schockzuständen kommen.

Sehr selten: Sojalecithin kann allergische Reaktionen hervorrufen.

### Erkrankungen des Nervensystems:

Häufigkeit nicht bekannt: Die langfristige Einnahme über 6 Monate hinaus kann periphere sensorische Neuropathien hervorrufen (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufigkeit nicht bekannt: In klinischen Studien wurden Einzelfälle von gastrointestinalen Störungen wie z. B. Übelkeit oder andere Beschwerden dokumentiert. Ein kausaler Zusammenhang mit den Vitaminen B<sub>1</sub> und/oder B<sub>6</sub> 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

#### a) Symptome einer Überdosierung

Bei oraler Anwendung von Benfotiamin sind infolge der großen therapeutischen Breite keine Überdosierungserscheinungen zu erwarten. Hohe Dosen von Vitamin B<sub>6</sub> 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 sensorische 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 Erbrechen und die Gabe von Aktivkohle empfohlen. Eine Erbrechen ist am effektivsten in den ersten 30 min nach Einnahme, ggf. sind intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuropathiepräparat, ATC-Code: N07XB56

#### Vorkommen und Bedarfsdeckung

Vitamin B<sub>1</sub> und seine phosphorylierten Derivate sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Pflanzen und einige Mikroorganismen sind thiaminautotroph. Der Mensch zählt zu den thiaminheterotrophen Organismen, mit einem Körperbestand an Vitamin B<sub>1</sub> von ca. 30 mg. Wegen der hohen Turn-over-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<sub>1</sub>-Defizit nachzuweisen. Der minimale Thiaminbedarf beim Menschen beträgt 0,2–0,3 mg/1000 kcal. Zur Vermeidung eines Defizits wird eine tägliche Vitamine-B<sub>1</sub>-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<sub>6</sub> 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<sub>6</sub>-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<sub>1</sub> und B<sub>6</sub> zu den kritischen Vitaminen des B-Komplexes. Eine Unterversorgung kann häufig mit biochemischen Methoden bei Jugendlichen, älteren Personen, chronischen Alkoholismus, nach längerer Fehl- und Mangelernährung, nach Reduktionsdiäten oder längerer parenteraler Ernährung nachgewiesen werden.

Anhaltspunkte für einen Vitamin-B<sub>1</sub>-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<sub>6</sub>-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<sub>1</sub> ist ein essentieller Wirkstoff. Benfotiamin, als lipoidlösliches Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin)-Derivat, wird im Organismus zum biologisch wirksamen Thiaminpyrophosphat

(TPP) und Thiaminribosephosphat (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<sub>6</sub> 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<sub>6</sub> greift an vier verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B<sub>6</sub> die α-Amino-β-Ketoaminosäurebildung.

Aufgrund enger Verknüpfungen im Stoffwechsel bestehen Wechselwirkungen zwischen Vitamin B<sub>1</sub> und Vitamin B<sub>6</sub> 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<sub>1</sub> 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, Pyrimin, 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 die 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 abzentrifugier-

ten 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<sub>6</sub> 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<sub>1</sub> (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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> keinen Einfluss hat. Vitamin B<sub>6</sub> 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<sub>1</sub> Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf.

Die orale Verabreichung von 150–200 mg Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxinhydrochlorid)/kg KG/Tag über einen Zeitraum von 100–107 Tagen verursacht bei Hunden Ataxien, Muskelschwäche, Gleichgewichtsstörungen sowie degenerative Veränderungen der Axone und Myelinscheiden. Ferner sind im Tierversuch nach hohen Vitamin B<sub>6</sub>-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub> nicht zu erwarten.

Langzeitstudien am Tier zum tumorverzeugenden Potential von Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub> liegen nicht vor.

Vitamin B<sub>1</sub> wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen im Feten und Neugeborenen liegen über den maternalen Vitamin B<sub>1</sub>-Konzentrationen.

Hohe Dosen von Vitamin B<sub>1</sub> wurden im Tierversuch unzureichend untersucht.

Vitamin B<sub>6</sub> ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen.

Vitamin B<sub>6</sub> 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<sub>6</sub> zu Spermatogeneschäden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett, raffiniertes Rapsöl, entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Sojalecithin), 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd (Ethylvanillin), Sorbitol (Ph.Eur.), Glycerol 85 % [pflanzlich], Gelatine, Eisen (III)-oxid (E 172), Titan-dioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

milgamma® NA Weichkapseln sind 4 Jahre haltbar.

### 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

Packungen mit 30, 60 und 100 Weichkapseln.

Anstaltspackungen mit 500 (5 × 100), 1000 (10 × 100) und 5000 (5 × 10 × 100) Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Zul.-Nr.: 6246936.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.05.2013

## 10. STAND DER INFORMATION

10/2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt