

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

milgamma® 300 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe:

1 Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe enthält:

Benfotiamin (lipoidlösliches Vitamin B₁) 300 mg
Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B₆) 100 mg

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Filmtabletten

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**Neurologische Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel an Vitamin B₁ und B₆.**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Dosierung:

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1 × täglich 1 Filmtablette milgamma® 300 mg Filmtabletten ein. In akuten Fällen kann nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt die Dosis auf bis zu 3 × täglich 1 Filmtablette erhöht werden.

Art der Anwendung:

Die Filmtabletten werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Dauer der AnwendungNach Ablauf von spätestens 4 Wochen sollte der behandelnde Arzt entscheiden, ob die Gabe von Vitamin B₆ und Vitamin B₁ in der erhöhten Dosierung (3 × 1 Filmtablette täglich) weiter indiziert ist. Gegebenenfalls sollte auf eine 1 × tägliche Gabe umgestellt werden, um das mit Vitamin B₆ assoziierte Neuropathierisiko zu senken.**4.3 Gegenanzeigen**

Bei bekannter Benfotiamin- bzw. Thiamin-überempfindlichkeit und/oder Überempfindlichkeit gegen Pyridoxinhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile von milgamma® 300 mg Filmtabletten sollte das Präparat nicht oder nur unter ärztlicher Aufsicht gegeben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

milgamma® 300 mg Filmtabletten kann bei einer Einnahme über einen Zeitraum von 6 Monaten hinaus Neuropathien hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenTherapeutische Dosen von Vitamin B₆ können die Wirkung von L-Dopa abschwächen.

Die gleichzeitige Gabe von Pyridoxinagonisten (z. B. Hydralazin, Isoniazid (INH), D-Penicillamin, Cycloserin), Alkohol sowie

die langfristige Anwendung östrogenhaltiger oraler Kontrazeptiva können zu einem Mangel an Vitamin B₆ führen.

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

4.6 Schwangerschaft und StillzeitIn der Schwangerschaft beträgt die empfohlene Zufuhr für Vitamin B₁ 1,2 mg im 2. Trimester und 1,3 mg im 3. Trimester und für Vitamin B₆ 1,9 mg (ab dem 4. Monat). In der Schwangerschaft dürfen diese Dosierungen nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin B₁- und B₆-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 für Vitamin B₁ 1,3 mg und für Vitamin B₆ 1,9 mg. Vitamin B₁ und B₆ gehen in die Muttermilch über. Hohe Dosen von Vitamin B₆ können die Milchproduktion hemmen. Eine Anwendung dieses Präparates während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt entschieden werden.**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)

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

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

In klinischen Studien wurden Einzelfälle von gastrointestinalen Störungen wie z. B. Übelkeit oder andere Beschwerden dokumentiert. Ein kausaler Zusammenhang mit den Vitaminen B₁ und/oder B₆ 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 B₆ 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 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**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuropathiepräparat

ATC-Code: N07XB56

Vorkommen und BedarfsdeckungVitamin B₁ 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 B₁ 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-B₁-Defizit nachzuweisen. Der minimale Thiaminbedarf beim Menschen beträgt 0,2–0,3 mg/1000 kcal. Zur Vermeidung eines Defizits wird eine tägliche Vitamin-B₁-Zufuhr für Männer zwischen 1,3 und 1,5 mg/Tag 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 Tierproduk-



ten vor. Der Körperbestand des Menschen an Vitamin B₆ 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-B₆-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 B₁ und B₆ 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-B₁-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-B₆-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) ein erhöhter erythrozytärer Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivierungskoeffizient.

Vitamin B₁ ist ein essentieller Wirkstoff. Benfotiamin, als lipoidlösliches Vitamin B₁ (Thiamin)-Pro-Drug, 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 B₆ 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 B₆ greift an vier verschiedenen Stellen in den Tryptophanstoffwechsel ein. Im Rahmen der Synthese des Blutfarbstoffes katalysiert Vitamin B₆ die α-Amino-β-Ketoadininsäurebildung.

Aufgrund enger Verknüpfungen im Stoffwechsel bestehen Wechselwirkungen zwischen Vitamin B₁ und Vitamin B₆ sowie mit den übrigen Vitaminen des B-Komplexes.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Für oral zugeführtes Vitamin B₁ 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.

Ausscheidung

Vitamin B₆ 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 B₁ (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 B₁ 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 B₁ keinen Einfluß hat. Vitamin B₆ 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 B₁ Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf.

Die orale Verabreichung von 150–200 mg Vitamin B₆ (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 B₆-Dosen Konvulsionen und Koordinationsstörungen aufgetreten.

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B₁ und B₆ nicht zu erwarten.

Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B₁ und B₆ liegen nicht vor.

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

Hohe Dosen von Vitamin B₁ wurden im Tierversuch unzureichend untersucht.

Vitamin B₆ ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen sind höher als die maternalen.

Vitamin B₆ 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 B₆ zu Spermatogeneschäden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Cellulosepulver, Maisstärke, Gelatine, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Propylenglycol, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Talkum, Macrogol 6000

– glutenfrei, enthält keine Lactose –

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

milgamma® 300 mg Filmtabletten ist 5 Jahre haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Licht geschützt und nicht über 25 °C aufbewahren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packungen mit 30 **N1**, 60 **N2** und 90 **N3** Filmtabletten

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(n)

6366646.00.00

9. Verlängerung der Zulassung

14.06.2005

10. Stand der Information

Oktober 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt