

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мильгамма композитум таб, 100 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: бенфотиамин и пиридоксин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: в каждой таблетке содержится 0,28 мг натрия (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМАЛекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Описание

Белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На разломе ядро таблетки белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Неврологические заболевания при подтвержденном дефиците витаминов В₁ и В₆.

4.2 Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Взрослые*

Принимать по 1 таблетке в сутки. В острых случаях после консультации врача доза может быть увеличена до 1 таблетки 3 раза в день.

После 4 недель лечения принять решение о необходимости продолжения приема препарата в повышенной дозе и рассмотреть возможность снижения повышенной дозы витаминов В₆ и В₁ до 1 таблетки в сутки. По возможности доза должна быть снижена до 1 таблетки в сутки с целью снижения риска развития нейropатии, ассоциированной с применением витамина В₆.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мильгамма композитум таб у детей пока не

установлены, поэтому препарат не следует принимать детям и подросткам до 18 лет. Данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов препарат Мильгамма композитум таб можно применять в обычной дозировке.

Почечная недостаточность

Не требуется корректировка дозы препарата Мильгамма композитум таб у пациентов с нарушенной функцией почек.

Печеночная недостаточность

Безопасность и эффективность препарата Мильгамма композитум таб у пациентов с нарушенной функцией печени пока не установлены. Данные отсутствуют.

Способ приема

Препарат Мильгамма композитум таб следует принимать внутрь, запивая большим количеством жидкости.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Декомпенсированная сердечная недостаточность.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препарата в дозе 100 мг в сутки на протяжении более 6 месяцев возможно развитие нейропатии.

Вспомогательные вещества

Препарат Мильгамма композитум таб содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, т. е. по сути «не содержит натрий».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При приеме одновременно с 5-фторурацилом отмечается дезактивация тиамина (витамина В₁), поскольку фторурацил конкурентно подавляет фосфорилирование тиамина до тиаминдифосфата.

В терапевтических дозах пиридоксин (витамин В₆) может снижать эффект леводопы.

Одновременное применение антагонистов пиридоксина (например, гидралазина, изониазида, пеницилламина, циклосерина), употребление алкоголя и длительный прием эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов может привести к недостаточности витамина В₆ в организме.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Препарат противопоказан к применению в период беременности и грудного вскармливания.

Фертильность

Клинические данные о влиянии препарата Мильгамма композитум таб на фертильность отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Мильгамма композитум таб не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

При лечении Мильгаммой композитум таб могут возникать нежелательные реакции. Частота возникновения определяется следующим образом: очень часто > 1/10; часто > 1/100, < 1/10; нечасто > 1/1 000, < 1/100; редко > 1/10 000, < 1/1 000; очень редко < 1/10 000; частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Очень редко: реакция гиперчувствительности (кожные реакции, зуд, крапивница, кожная сыпь, затрудненное дыхание, отек Квинке, анафилактический шок). В отдельных случаях – головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень редко: тошнота.

Нарушения со стороны нервной системы:

Частота неизвестна (единичные спонтанные сообщения): периферическая сенсорная нейропатия при длительном применении препарата (более 6 месяцев).

Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки.

Частота неизвестна (единичные спонтанные сообщения): угревая сыпь, повышенное потоотделение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Частота неизвестна (единичные спонтанные сообщения): тахикардия.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4.

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Тел.: +374 (10) 23-16-82, +374 (10) 23-08-96

Факс: +374 (10) 23-21-18, +374 (10) 23-29-42

Электронная почта: admin@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а.

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел./факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25.

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Тел.: + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы передозировки

Учитывая широкий терапевтический диапазон, передозировка бенфотиамина при приеме внутрь является маловероятной

Прием высоких доз пиридоксина (витамина В₆) в течение короткого промежутка времени (в дозе более 1 г в сутки) может привести к кратковременному появлению нейротоксических эффектов. При применении препарата в дозе 100 мг в сутки на протяжении более 6 месяцев также возможно развитие нейропатий.

Передозировка, как правило, проявляется в виде развития сенсорной полинейропатии, которая может сопровождаться атаксией. Прием препарата в крайне высоких дозах может приводить к конвульсиям. На новорожденных и младенцев препарат может оказать сильное седативное действие, вызвать гипотонию и нарушения дыхания (диспноэ, апноэ).

Лечение передозировки

При приеме пиридоксина в дозе, превышающей 150 мг/кг массы тела, рекомендуется вызвать рвоту и принять активированный уголь. Провокация рвоты наиболее эффективна в течение первых 30 минут после приема препарата. Может потребоваться принятие экстренных мер.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Витамины; витамин В1 и его комбинации с витаминами В6 и В12; витамин В1 в комбинации с витаминами В6 и/или В12.

Код АТХ: А11DB

Механизм действия

Бенфотиамин — жирорастворимое производное тиамина, которое после всасывания превращается в тиамин и его важную, биологически активную коферментную форму — тиаминдифосфат. Дефицит витамина В₁ может привести к широкому спектру заболеваний, таких как болезнь Бери-бери, характеризующаяся периферической нейропатией или сердечно-сосудистыми проявлениями (поражение периферической нервной системы, сопровождающееся болями в конечностях, слабостью мускулатуры и искажением кожных ощущений, увеличением сердца и недостаточным сердечным выбросом), энцефалопатия Вернике, алкогольный синдром Корсакова, синдром Вернике-Корсакова.

Пиридоксин является производным витамина В₆, который после всасывания превращается в пиридоксаль-5-фосфат, являющийся его наиболее важной, биологически активной коферментной формой. Дефицит пиридоксина может проявляться сердечно-сосудистыми, дерматологическими, желудочно-кишечными, гематологическими или неврологическими симптомами. Тяжелый дефицит приводит к серьезным клиническим последствиям и требует лечения — стандартное лечение включает прием витаминов В₁ и В₆. Альтернативного метода лечения не существует.

Фармакодинамические эффекты

Тиаминдифосфат является важнейшим кофактором в нескольких ключевых метаболических ферментных системах (пируватдегидрогеназный комплекс, α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс (KGDHC), транскетолаза и комплекс альфа-кетокислот дегидрогеназы с разветвленной цепью). Тиаминдифосфат играет важную роль в процессах, связанных с метаболизмом липидов, глюкозы, аминокислот и нейротрансмиттеров. Поэтому недостаточный уровень тиаминдифосфата может привести к серьезным осложнениям как в нервной, так и в сердечно-сосудистой системе. Витамин В₁ также выполняет функции, выходящие за рамки его коферментных свойств. Тиамин является антагонистом ацетилхолина, что может дополнительно объяснить неврологические дефекты, наблюдаемые при его дефиците. С этим витамином также связаны такие функции, как нейронная коммуникация, активация иммунной системы, сигнальные и поддерживающие процессы в клетках и тканях, а также динамика клеточных

мембран.

Пиридоксин выступает в качестве необходимого кофактора для более чем 100 ферментов, которые в основном участвуют в метаболизме аминокислот, включая трансаминирование, деаминирование и декарбоксилирование, а также необходим в гликолизе и глюконеогенезе. Пиридоксин необходим для декарбоксилирования некоторых аминокислот в нейротрансмиттеры, такие как гистамин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и дофамин. Пиридоксин также необходим для синтеза сфинголипидов, гемоглобина и экспрессии генов. Дефицит витамина В₆ снижает конверсию триптофана в ниацин и поэтому может вызвать дефицит ниацина.

Клиническая эффективность и безопасность

Повышение системного воздействия соединения является ключевым способом восстановления дефицитных уровней витаминов В₁ и В₆ у пациентов с гиповитаминозами этих витаминов. Многочисленные клинические исследования демонстрируют, что бенфотиамин и пиридоксин являются эффективными при лечении дефицита витаминов В₁ и В₆. Это было продемонстрировано на нескольких группах пациентов, которые особенно склонны к дефициту тиамина и витамина В₆, таких как пациенты, находящиеся на гемодиализе, пациенты с диабетом и пациенты с алкоголизмом. Положительная реакция на симптомы дефицита наблюдалась в ходе клинических исследований уже через 3 – 12 недель лечения.

Лечение бенфотиамином и пиридоксином не представляет значительных рисков для пациентов. Неблагоприятные эффекты наблюдались с частотой, сравнимой с группами, получавшими плацебо, и разрешались спонтанно. Терапия бенфотиамином и пиридоксином в целом хорошо переносится. Несколько клинических исследований продемонстрировали положительный эффект терапии бенфотиамином и пиридоксином при состояниях дефицита тиамина и пиридоксина, а также при диабетической и алкогольной полинейропатии.

Педиатрическая популяция

Клинические данные, подтверждающие применение бенфотиамин и пиридоксин у детей, отсутствуют. Эффективность и безопасность применения бенфотиамин и пиридоксин у детей не изучалась.

5.2 Фармакокинетические свойства

Бенфотиамин

Абсорбция

Бенфотиамин — это пролекарство без фармакологической активности, которое не пересекает клеточные мембраны. В кишечнике бенфотиамин дефосфорилируется до S-бензоилтиамина и затем всасывается путем пассивной диффузии. В отличие от тиамина, его всасывание не зависит от высокоаффинных переносчиков. Среднее время достижения максимальной концентрации составляет 1,6 часа после приема бенфотиамина.

S-бензоилтиамин всасывается пропорционально принятой дозе.

Распределение

Восемьдесят процентов общего содержания тиамина в крови присутствует в эритроцитах, преимущественно в виде тиаминдифосфата, концентрация которого в 10 – 20 раз выше, чем концентрация тиамина в плазме крови. После введения радиомеченого бенфотиамина в животной модели наибольший уровень тиамина наблюдался в крови, печени и почках.

Биотрансформация

Бенфотиамин метаболизируется до тиамина и в этой форме выполняет свою функцию. Пероральный прием бенфотиамина приводит к повышению уровня тиамина, тиаминмонофосфата и тиаминдифосфата в цельной крови, плазме крови и эритроцитах как у здоровых людей, так и у пациентов с дефицитом витамина В₁. После всасывания S-бензоилтиамина преобразуется в тиамин и бензойную кислоту. Бензойная кислота метаболизируется до гиппуровой кислоты.

Выведение

Фосфорилированные формы тиамина дефосфорилируются до тиамина и выводятся с мочой. Уксусные метаболиты тиамина 2-метил-4-амино-5-пиримидинкарбоновая кислота, 4-метилтиазол-5-уксусная кислота и тиамин-уксусная кислота также подвергаются почечной элиминации. От 60 до 99 % бензойной кислоты выводится с мочой в виде гиппуровой кислоты, а оставшаяся часть выводится с мочой после конъюгации с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения тиамина после перорального приема бенфотиамина, о котором сообщается в литературе, варьируется от 1,6 до 3,6 часов.

Пиридоксин

Всасывание

Фосфорилированные формы витамина В₆ в продуктах питания ферментативно гидролизуются в тонком кишечнике и всасываются в виде пиридоксина, пиридоксаля и пиридоксамина. Биодоступность полная. Максимальная концентрация витамина в плазме достигается примерно через 1,25 – 1,5 часа.

Распределение

Пиридоксина гидрохлорид содержится примерно на 60 % в виде пиридоксаль-5-фосфата (PLP), на 15 % в виде пиридоксина (PN) и на 14 % в виде пиридоксаля (PL) в плазме крови и большей частью связан с альбумином. Для переноса через клеточные мембраны фосфорилированные формы должны быть гидролизованы фосфатазами. В эритроцитах PLP в основном связан с гемоглобином. Общий метаболический запас витамина В₆ в организме человека составляет около 15 нмоль/г. Около 80 % витамина В₆ хранится в мышцах и около 5 – 10 % – в печени.

Метаболизм

В печени другие формы витамина В₆ метаболизируются до пиридоксаля, который затем может фосфорилироваться до пиридоксаль-5-фосфата, являющегося биологически активной коферментной формой. Метаболизм PLP происходит в основном в печени, где он окисляется альдегидоксидазой до 4-пиридоксиновой кислоты (4-РА), которая высвобождается и выводится из организма.

Выведение

4- Пиридоксиновая кислота образуется из пиридоксаля под действием альдегидоксидазы (АОКС) в печени. Избыток 4-пиридоксиновой кислоты быстро выводится с мочой.

5.3 Данные по доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основании исследований токсичности повторных доз, генотоксичности, токсичности для репродукции и развития.

Канцерогенный потенциал тиамин на животных моделях не исследовался, в то время как пиридоксин не проявлял такого потенциала.

Очень высокие внутривенные дозы тиамин могут вызывать брадикардию, нервно-мышечную и ганглионарную блокаду в животных моделях. Для бенфотиамин, принимаемого внутрь, сообщалось об острой токсичности 15 г/кг, для внутривенного введения 2,2 г/кг и для внутрибрюшинного введения 1,81 г/кг у мышей.

Высокие дозы пиридоксина обладают нейротоксической активностью. Для пиридоксина, принимаемого внутрь, острая токсичность составила 5,5 г/кг, для внутривенного введения 0,66 г/кг и для подкожного введения 2,45 г/кг у мышей.

Дозы бенфотиамин и пиридоксина, показавшие острую токсичность у животных, на 3 – 4 порядка выше терапевтических доз, применяемых у людей. В исследованиях хронической токсичности на животных при дозах бенфотиамин 100 мг/кг не было обнаружено органопатологических изменений и задержки роста. Дозы 150 – 300 мг/кг пиридоксина

вызывали нейропатию и нейродегенерацию у крыс и собак.

Токсические эффекты наблюдались в доклинических исследованиях только при дозах, значительно превышающих максимальное воздействие на человека, что свидетельствует о малой значимости для рекомендованного клинического применения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Стеариновая кислота

Состав пленочной оболочки Опадрай II 85F190000 прозрачный:

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный

Макрогол 4000

Тальк.

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер в картонной пачке) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 15 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги, по 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 25 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги, по 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ / Woerwag Pharma GmbH & Co. KG

Флюгфельд-Аллее 24, 71034 Беблинген, Германия / Flugfeld-Allee 24, 71034 Boeblingen, Germany.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «НАТАЛИ ФАРМ»

0065, г. Ереван, 3-й пер. Тычины, д. 2/2.

Тел.: +374 (91) 52-77-85

Электронная почта: natalipharm@bk.ru

Республика Беларусь

Представительство командитного товарищества «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» (Германия) в Республике Беларусь

220004, г. Минск, ул. Раковская, 12, офис 201.

Тел./факс: +375 (17) 357-59-42

Электронная почта: info@woerwagpharma.by

Республика Казахстан и Кыргызская Республика

Представительство "WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG" ("ВЁРВАГ ФАРМА ГмбХ энд Ко. КГ "WOERWAG PHARMA GmbH and Co. KG)

A15T0G9, г. Алматы, Бостандыкский район, ул. Тимирязева, д. 28В, офис 310.

Тел./факс: +7 (727) 341-09-75, +7 (727) 341-09-76

Электронная почта: info@woerwagpharma.kz

Российская Федерация

ООО «Верваг Фарма»

121170, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3, корп. 4.

Тел.: +7 (495) 382-85-56

Электронная почта: adr@woerwagpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ / ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ /
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мильгамма композитум таб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.