

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****milgamma® mono 300**

Wirkstoff: Benfotiamin 300 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält:

Wirkstoff: 300 mg Benfotiamin (lipidlösliches Vitamin B₁-Derivat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, längliche Filmtablette mit Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Gesicherte Anwendungsgebiete für die Monopräparate sind ausschließlich Therapie oder Prophylaxe von klinischen Vitamin-B₁-Mangelzuständen, sofern diese nicht ernährungsmäßig behoben werden können.

Der klinisch gesicherte Vitamin-B₁-Mangel kann auftreten bei:

Mangel- und Fehlernährung (z. B. Beriberi), parenteraler Ernährung über lange Zeit, Null-Diät, Hämodialyse, Malabsorption, chronischem Alkoholismus (alkoholtoxische Kardiomyopathie, Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom), gesteigertem Bedarf (z. B. Schwangerschaft und Laktation).

Behandlung von Neuropathien und kardiovaskulären Störungen, die durch Vitamin B₁-Mangel hervorgerufen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, 1 × täglich 1 Filmtablette einnehmen.

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Einnahme richtet sich nach dem therapeutischen Erfolg.

Zur Therapie von Neuropathien sollte milgamma® mono 300 initial über einen Zeitraum von mindestens 3 Wochen eingenommen werden. Anschließend Weiterbehandlung gemäß therapeutischem Erfolg. Sollte nach vier Wochen keine oder eine zu geringe Wirkung erkennbar sein, sollte die Therapie der Beschwerden überprüft werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Benfotiamin/Thiamin oder einem der sonstigen Bestandteile von milgamma® mono 300

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Keine.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 1,2 mg im 2. Trimester und 1,3 mg im 3. Trimester. In der Schwangerschaft darf diese Dosierung nur überschritten werden, wenn bei der Patientin ein nachgewiesener Vitamin-B₁-Mangel besteht, da die Sicherheit einer Anwendung höherer als der täglich empfohlenen Dosis bislang nicht belegt ist. In der Stillzeit beträgt die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin B₁ 1,3 mg. Vitamin B₁ geht in die Muttermilch über.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrundegelegt:

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 (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In Einzelfällen kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen (Urtikaria, Exanthem).

In klinischen Studien wurden Einzelfälle von gastrointestinalen Störungen wie z. B. Übelkeit oder andere Beschwerden dokumentiert. Ein kausaler Zusammenhang mit Vitamin B₁ 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

Bei der vorliegenden oralen Anwendung ist infolge der großen therapeutischen Breite bisher keine Überdosierung bekannt geworden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamine
ATC-Code: A11DA03

Vitamin B₁ ist ein essentieller Wirkstoff. Das lipidlösliche Pro-Drug Benfotiamin wird im Organismus zu biologisch wirksamem Thiaminpyrophosphat (TPP) umgewandelt. TPP greift in wichtige Funktionen des Kohlenhydratstoffwechsels ein. Thiaminpyrophosphat wirkt als Coenzym bei der Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-CoA und bei der Transketolase im Pentosephosphatzyklus. Außerdem wirkt es bei der Umwandlung von Alpha-Ketoglutarat zu Succinyl-CoA im Zitronensäurezyklus. Aufgrund enger Verknüpfungen im Stoffwechsel bestehen Wechselwirkungen mit den übrigen Vitaminen des B-Komplexes.

Die Carboxylase ist u. a. Coenzym der Pyruvatdehydrogenase, die eine Schlüsselstellung im oxidativen Glukoseabbau einnimmt. Da die Energiegewinnung in den Nervenzellen hauptsächlich durch oxidativen Glukoseabbau erfolgt, ist die ausreichende Versorgung mit Thiamin für die Funktion der Nerven unerlässlich. Bei erhöhten Glukosespiegeln ist ein Mehrbedarf an Thiamin vorhanden.

Das Fehlen ausreichender Carboxylasemengen im Blut führt zu einer Anreicherung intermediärer Abbauprodukte wie Pyruvat, Lactat und Ketoglutarat in Blut und Geweben, auf die die Muskulatur, das Myokard und das ZNS besonders empfindlich reagieren. Benfotiamin hemmt die Kumulation dieser toxischen Stoffe.

Zur Bestimmung des Vitamin B₁-Status sind Messungen von thiamindiphosphat-abhängigen Enzymaktivitäten in den Erythrozyten, wie z. B. Transketolase (ETK) und das Ausmaß ihrer Aktivierbarkeit (Aktivierungskoeffizient α-ETK) geeignet. Die Konzentrationen für ETK im Plasma liegen zwischen 2 und 4 µg/100 ml.

Eine antineuralgische Wirkung von Vitamin B₁ (bzw. Benfotiamin) wurde in tierexperimentellen Modellen nachgewiesen. Aus der Behandlung von Alkoholikern ist ein positiver Einfluss auf Transketolasen als Aktivierungsfaktoren bekannt.

Die Wirksamkeit hochdosierter Gaben von Vitamin B₁ in der Therapie der Wernicke-Enzephalopathie ist erwiesen und wird als Hinweis auf eine direkte ZNS-Wirkung des Vitamins gewertet.

Die Wirksamkeit von Benfotiamin bei der diabetischen Polyneuropathie ist in mehreren doppelblinden placebokontrollierten Studien belegt. In der Studie von Ledermann (1989) wurde ein Kombinationspräparat aus Benfotiamin, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ eingesetzt. Im Therapieverlauf kam es bereits innerhalb von 3 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung von Neuropathiescore und Vibrationsempfinden. Innerhalb des Scores kam es zu einer signifikanten Besserung der Sensibilitätsstörungen. Bei den Schmerzsensationen wurde unter Verum bei 47 % der Patienten eine Besserung erzielt, unter Placebo nur bei 10 % der Patienten.

Die Untersuchung von Stracke und Federlin (1996) belegt die Wirksamkeit eines Benfotiamin-haltigen Kombinationspräparates bei diabetischer Polyneuropathie anhand des objektiven Parameters der Nervenleitgeschwindigkeit. Auch die Langzeitbeobachtung, die über insgesamt 12 Monate durch-



geführt wurde, bestätigte diesen positiven Effekt.

In einer weiteren placebokontrollierte Doppelblind-Studie wurde mit einem Benfotiamin-Monopräparat eine signifikante Besserung des Neuropathiescores erzielt (firmeninterne Daten, 1993).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vitamin B₁ liegt in den meisten Nahrungsmitteln in der biologisch aktiven Form als Thiaminpyrophosphat vor. Zur Resorption muss der Phosphatrest an der Darmwand durch die dort vorhandenen Pyrophosphatasen abgespalten werden. Für die Resorption von Thiamin wird ein dosisabhängiger dualer Transportmechanismus angenommen, und zwar eine aktive Resorption bei einer applizierten Menge bis zu 2 µmol und eine passive Diffusion bei höheren Dosen. Ca. 1 mg Thiamin wird täglich im Organismus abgebaut. Ein Überschuss an Thiamin wird über den Urin ausgeschieden. Nach oraler Gabe des lipidlöslichen Pro-Drug Benfotiamin erfolgt im Darm durch Phosphatasen eine Dephosphorylierung in das fettlösliche S-Benzoylthiamin (SBT). Dieses wird besser resorbiert als die wasserlöslichen Thiaminderivate und gelangt aus dem zirkulierenden Blut ins Zellinnere. Dort erfolgt die enzymatische Debenzoylierung zu Thiamin, das anschließend durch Thiaminkinase in die aktive Coenzymform (Cocarboxylase, syn. Thiamindiphosphat) umgewandelt wird. Mit Benfotiamin werden intrazellulär wesentlich höhere Konzentrationen an Thiamin und den aktiven Coenzymen erzielt als mit oral verabreichten wasserlöslichen Thiaminderivaten.

Die Resorption von Benfotiamin erfolgt dosisproportional, da die Substanz aufgrund ihrer Fettlöslichkeit im Gegensatz zu Thiamin keiner Sättigungskinetik unterliegt. Von Benfotiamin konnte nachgewiesen werden, dass 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute, subchronische und chronische Toxizität

Beim Tier bewirken sehr hohe Dosen von Vitamin B₁ Bradykardien. Daneben treten Symptome einer Blockade der vegetativen Ganglien und Muskelendplatten auf.

Im Tierversuch zur chronischen Toxizität wurden bei Dosen von 100 mg/kg Benfotiamin keine organopathologischen Veränderungen festgestellt.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Unter den Bedingungen der klinischen Anwendung sind mutagene Wirkungen von Vitamin B₁ nicht zu erwarten. Langzeitstudien am Tier zum tumorerzeugenden Potential von Vitamin B₁ liegen nicht vor.

c) Reproduktionstoxizität

Vitamin B₁ wird aktiv in den Fetus transportiert. Die Konzentrationen in Feten und Neu-

geborenen liegen über den maternalen Vitamin B₁-Konzentrationen.

Hohe Dosen von Vitamin B₁ wurden im Tierversuch unzureichend untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Povidon (K30), hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, höherkettige Partialglyceride, Hypromellose, Titandioxid, Polyethylenglycol, Saccharin-Natrium

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 30, 60, 90 und 100 Filmtabletten.

Klinikpackungen mit 500, 1.000 und 5.000 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörlag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Tel.: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
E-mail: info@woerlagpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6366617.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

23.06.2005

10. STAND DER INFORMATION

03/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

weitere Angaben:

Das lipidlösliche Pro-Drug Benfotiamin unterscheidet sich in seinen kinetischen Eigenschaften wesentlich von wasserlöslichen Thiaminderivaten. Die vielfach höhere Bioverfügbarkeit von Benfotiamin ist im Vergleich zu Thiaminmononitrat (Bitsch, 1990) belegt. Auch unter körperlicher Belastung werden mit Benfotiamin signifikant höhere Thiaminspiegel im Plasma, Hämolyt und in den Erythrozyten erzielt als mit wasser-

löslichen Thiaminderivaten, wie eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 20 Sportlern gezeigt hat (Beuker, 1996). Für Benfotiamin wurde nach Gabe einer äquimolaren Menge eine etwa 5fach höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Thiaminmononitrat ermittelt. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) war bis zu 16fach höher (firmeninterne Daten, 1996).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt