

**1. Bezeichnung des Arzneimittels****milgamma® 300 mg Filmtabletten****2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Wirkstoffe:

1 Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe enthält:

Benfotiamin (lipoidlösliches Vitamin B <sub>1</sub> )	300 mg
Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B <sub>6</sub> )	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 B<sub>1</sub> und B<sub>6</sub>.**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 B<sub>6</sub> und Vitamin B<sub>1</sub> in der erhöhten Dosierung (3 × 1 Filmtablette täglich) weiter indiziert ist. Gegebenenfalls sollte auf eine 1 × tägliche Gabe umgestellt werden, um das mit Vitamin B<sub>6</sub> 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 Wechselwirkungen**Therapeutische Dosen von Vitamin B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub> führen.

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

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**In der Schwangerschaft beträgt die empfohlene 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.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 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 &lt; 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis &lt; 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis &lt; 1/1.000)

Sehr selten (&lt; 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 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 sensorischen 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 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 Vitamin-B<sub>1</sub>-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 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, chronischem 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, verminderter 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 B<sub>1</sub> ist ein essentieller Wirkstoff. Benfotiamin, als lipoidlösliches Vitamin B<sub>1</sub> (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 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-Ketoadininsäurebildung.

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**

#### **Absorption**

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 Serosa-seite 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 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 antinozeptive 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 tumor erzeugenden 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**

Mikrokristalline Cellulose, Cellulosepulver, Maisstärke, Gelatine, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Propylenglycol, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (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 **N 1**, 60 **N 2** und  
90 **N 3** Filmtabletten

**7. Inhaber der Zulassung**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
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**

März 2016

**11. Verkaufsabgrenzung**

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt