#### ZĀĻU APRAKSTS

1. **ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Milgamma 50 mg/250 mikrogrami apvalkotās tabletes**

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viena apvalkotā tablete satur:

Benfotiamīnu (taukos šķīstošais B1 vitamīns) 50 mg (*Benfothiaminum)*

Ciānkobalamīnu (B12 vitamīns) 250 µg *(Cyanocobalaminum)*

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Sarkanas abpusēji izliektas tabletes bez šķautnēm.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Dažādas etioloģijas nervu slimības: neiropātijas un polineiropātijas (diabētiskas, alkohola izraisītas u. c.),

nervu sāpes (neiralģijas), nervu iekaisumi (neirīti, noteiktas formas redzes nerva iekaisums - retrobulbārais neirīts), sejas nerva parēze. Palīglīdzeklis jostas rozes (*herpes zoster*)gadījumā.Sirds muskuļu bojājums B1 vitamīna deficīta dēļ. Reimatiskas slimības, muskuļu sāpes. Pārmērīga stresa simptomu gadījumā un atveseļošanās periodā.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Lietot 1 apvalkoto tableti 3-4 reizes dienā (nesakošļājot).

Vieglos gadījumos, arī organisma spēcināšanas nolūkā un atveseļošanās periodā daudzos gadījumos pietiek lietot 1 - 2 Milgamma apvalkotās tabletes dienā.

Milgamma apvalkotās tabletes ir indicētas pieaugušajiem.

*Pediatriskā populācija*

Milgamma apvalkoto tablešu efektivitāte un lietošanas drošums bērniem nav pētīta. Nav pieejamu datu.

Lietošanas veids

Apvalkotās tabletes jālieto pēc ēšanas, nesakošļājot ar nelielu šķidruma daudzumu.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret tiamīnu/benfotiamīnu vai ciānkobalamīnu, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Šīs zāles satur 0,1 g laktozi, glikozes sīrupu un saharozi.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar *Lapp* laktāzes deficītu, retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

Šīs zāles satur hidrogenētu rīcineļļu, kas var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju.

Jums var būt vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, kā arī, lietojot augstākas devas, laksatīvs efekts.

Pacientiem ar psoriāzi ārstēšana jāuzsāk tikai pēc rūpīgas riska un ieguvuma izvērtēšanas, jo B12 vitamīns var pastiprināt ādas izpausmes.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības viedi**

Pretvēža līdzeklis 5-fluorouracils inaktivē B1 viatmīna tiamīna hlorīda hidrohlorīdu, jo 5-fluorouracils konkurējoši inhibē tiamīna fosforilēšanos līdz tiamīna pirofosfātam.

Zāles ir jāizvairās lietot vienlaicīgi ar kolhicīnu, aminoglikozīdu grupas antibiotikām (neomicīnu), p-aminosalicilskābi, pretepilepsijas līdzekļiem (tādiem kā fenitoīns, fenobarbitāls, primidons), holesteramīnu, pagarinātas darbības kālija preparātiem, protonu sūkņu inhibitoriem (omeprazolu, cimetidīnu), alkoholu, biguanīdiem (antidiabētiskiem medikamentiem), H2-receptoru antagonistiem, perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, jo tie samazina B12 vitamīna uzsūkšanos*.*

Pacienti, kuri terapijā lietohloramfenikolu, var vājāk reaģētuz B12 vitamīna terapiju.

Vienlaicīga vitamīna C un vitamīna B12 lietošana var izraisīt samazinātu viatmīna B12 daudzumu serumā un organismā.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā ieteicamā dienas deva ir 1,4 - 1,6 mg B1 vitamīna un 4 µg B12 vitamīna.

Šīs zāles satur 50 mg B1 un 250 µg B12 vitamīna, tāpēc tā lietošana grūtniecības laikā pieļaujama tikai tad, ja ārstējošais ārsts uzskata to par nepieciešamu.

Grūtniecības laikā B1 vitamīna devas var palielināt tikai tad, ja ir pierādīts, ka pacientei ir B1 vitamīna deficīts, jo vēl nav pierādījumu par drošumu, lietojot lielākas devas nekā ieteicamās. Vitamīnam B12 lielās devās netika novērota kaitīgais efekts.

B1 un B12 vitamīns izdalās mātes pienā.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Milgamma apvalkotās tabletes neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Ļoti bieži (≥1/10)

Bieži (≥1/100, <1/10)

Retāk (≥ 1/1000, <1/100)

Reti (≥ 1/ 10000, <1/1000)

Ļoti reti, ieskaitot atsevišķus gadījumus (<1/10000)

*Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Ļoti reti. Dažos gadījumos tika novēroti kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša un citas gastrointestinālas sūdzības. Ļoti reti novēro vēdera pūšanos, caureju, aizcietējumu, sāpes vēderā. Cēloņa sakarība starp B1 vitamīnu un atkarību no devas nav pietiekami noskaidrota.

*Imūnās sistēmas traucējumi*

Ļoti reti. Atsevišķos gadījumos iespējamas paaugstinātas jutības reakcijas (nātrene, izsitumi, astma). Galvassāpes, nieze, reibonis. Pacientiem ar paaugstinātu jutību pret acetilsalicilskābi blakusparādību rašanās risks ir palielināts.

Cēloņsakarība starp vitamīnu B1 un atkarību no devas nav pietiekami noskaidrota.

*Ādas un zemādas audu bojājumi*

Ļoti reti. Aknei līdzīgi un bullozi izsitumi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400; Fakss: +371 67078428.

Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv/)

**4.9. Pārdozēšana**

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Vitamīnu grupas preparāts neiropātiju ārstēšanai.

ATĶ kods: A11DB

Neirotropie B grupas vitamīni labvēlīgi ietekmē vielmaiņas un deģeneratīvas nervu un kustību aparāta slimības. Tos lieto ne tikai lai novērstu vitamīnu deficītu, bet lielās devās tiem piemīt farmakoloģiskas īpašības, kas nosaka izteiktu *Milgamma* pretsāpju, antineiralģisko un reģeneratīvo iedarbību.

Benfotiamīns pieder allitiamīna grupai un ir taukos šķīstošs B1 vitamīna atvasinājums. Salīdzinājumā ar ūdenī šķīstošo B1 vitamīnu, tas izceļas ar šādām priekšrocībām.

1. Benfotiamīns uzsūcas 3 - 5 reizes labāk nekā ekvivalents tiamīna hidrohlorīda daudzums.

2. Lietojot līdzīgās devās, 2 - 5 reizes vairāk benfotiamīna nekā tiamīna hlorīda pārvēršas kokarboksilāzē, kas piedalās vielmaiņā.

3. Benfotiamīns ir nesalīdzināmi lielākā mērā rezistents pret enzīma tiamināzes ietekmi.

4. Arī pēc ļoti liela benfotiamīna daudzuma iekšķīgas lietošanas anafilaktiskas reakcijas netiek novērotas.

5. Atšķirībā no tiamīna hlorīda, kas aizkavē zarnu peristaltiku, benfotiamīnam piemīt viegli uzbudinoša iedarbība uz gludo muskulatūru.

6. Benfotiamīns ir bez garšas un smaržas. Cilvēkam nepiemīt tipiskā, nepatīkamā smarža, ko var novērot pēc ūdenī šķīstošā B1 vitamīna lietošanas.

B12 vitamīns nepieciešams šūnu vielmaiņai, normālai asinsainai un nervu sistēmas darbībai. Tas katalizē bioloģisko nukleīnskābju sintēzi un līdz ar to jaunu šūnu kodolu izveidi. Lietojot lielās devās, B12 vitamīnam bez tam vēl piemīt pretsāpju, pretalerģiskas un apasiņošanu veicinošas īpašības.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc benfotiamīna iekšķīgas ievadīšanas fosfatāzes ietekmē zarnās notiek defosforilēšanās taukos šķīstošajā S-benzoiltiamīnā (SBT). Tas uzsūcas labāk nekā ūdenī šķīstošie tiamīna atvasinājumi un no cirkulējošām asinīm nonāk šūnu iekšienē. Tur notiek fermentatīva debenzoilēšanās par tiamīnu, kas pēc tam tiamīnkināzes ietekmē tiek pārvērsts aktīvajā koenzīma formā (kokarboksilāze jeb tiamīna difosfāts). Dienā organismā tiek noārdīts apmēram 1 mg tiamīna. Tiamīna atlikums izdalās ar urīnu.

Kokarboksilāze ir piruvātdehidrogenāzes koenzīms, kam ir svarīga nozīme oksidatīvā glikozes noārdīšanās procesā. Tā kā enerģija nervu šūnās galvenokārt tiek iegūta glikozes oksidatīvās noārdīšanas rezultātā, tad nervu sistēmas darbībai nepieciešama pietiekoša apgāde ar tiamīnu. Paaugstināta glikozes līmeņa gadījumā ir lielāka vajadzība pēc tiamīna. Ar benfotiamīnu intracelulāri tiek sasniegtas augstākas tiamīna un aktīvo koenzīmu koncentrācijas nekā ar perorāli lietotiem ūdenī šķīstošiem tiamīna atvasinājumiem.

Ja asinīs nav pietiekams kokarboksilāzes daudzums, asinīs un audos var palielināties noārdīšanās starpproduktu, piemēram, piruvāta, laktāta un ketoglutarāta koncentrācija, uz ko sevišķi jutīgi reaģē muskulatūra, miokards un centrālā nervu sistēma. Benfotiamīns kavē šo toksisko vielu uzkrāšanos. Bez tam benfotiamīna terapeitiskai lietošanai ir pretsāpju efekts. Gremošanas procesa laikā no uztura atbrīvojies B12 vitamīns tiek saistīts pie iekšķīgā faktora (IF). Šis glikoproteīns veidojas kuņģa parietālajās šūnās. B12 vitamīna un IF komplekss ir rezistents pret proteolītiskiem fermentiem un nokļūst distālajā vidē, kur to saista specifiski receptori un tā tiek garantēta vitamīna uzsūkšanās. B12 vitamīns caur gļotādu nokļūst kapilārajā asinsritē, kur tas piesaistās transportproteīnam transkobalamīnam. Šis komplekss tiek ātri uzņemts no aknām, kaulu smadzenēm un citām proliferējošām šūnām.

Pacientiem iekšķīgā faktora trūkuma, malabsorbcijas vai zarnu slimību vai pārmaiņu gadījumā, pēc gastrektomijas vai autoimūnantivielu veidošanās gadījumā ir traucēta uzsūkšanās. Normālos apstākļos tikai 1,5 - 3,5 µg B12 vitamīna uzsūcas no uztura.

B12 vitamīns tiek izdalīts ar žulti un pakļauts enterohepatiskai cirkulācijai. B12 vitamīns pāriet placentā.

Biopieejamība

Būtiski augstā benfotiamīna biopieejamība pretstatā ūdenī šķīstošam tiamīna mononitrātam pierādīta BITSCH (1990) salīdzinošos pētījumos 10 jauniem brīvprātīgiem vīriešiem. Benfotiamīna uzsūkšanās notika proporcionāli devai, jo substance, pamatojoties uz tās šķīstamību taukos, pretstatā tiamīnam nav pakļauta piesātināšanās kinētikai. Turpretī no iekšķīgi ievadītas dienas devas uzsūcas maksimāli tikai 10 mg ūdenī šķīstošā B1 vitamīna. Bez tam benfotiamīns ilgāk uzturās audos.

Benfotiamīns ir nepārprotami pārāks arī pār citiem taukos šķīstošiem tiamīna atvasinājumiem. To varēja redzēt *Bitsch* 1992. gada pētījumā parādot salīdzinošos pētījumos ar *cross - over* metodi, ka, piemēram, *AUC* vērtība (laukums zem koncentrācijas - laika līknes) pēc benfotiamīna devas ievadīšanas plazmā 4 reizes pārsniedz atbilstošu fursultiamīna vērtību; tiamīna maksimālā koncentrācija (cmax) plazmā pēc benfotiamīna ievadīšanas vairāk nekā divas reizes pārsniedz fursultiamīna līmeni.

B1 vitamīna noteikšanai piemēroti tiamīna difosfātatkarīgās enzīmu aktivitātes mērījumi eritrocītos, piemēram, transketolāzes (ETK) un tās aktivitātes apjoms (aktivēšanās koeficients  - ETK). Transketolāzes koncentrācija (ETK) plazmā ir 2 - 4 µg /100 ml.

Normālos apstākļos B12 vitamīna koncentrācija plazmā ir 200 - 900 pg/ml, deficīta gadījumā - 200 pg/ml. Cirkulējošais B12 vitamīna daudzums atbilst tikai 0,1% no kopējā vitamīna daudzuma.

Nepieciešamais B12 vitamīna daudzums dienā ir apmēram 1 µg. Organismā necirkulējošais B1 vitamīns galvenokārt tiek uzkrāts aknās. Ja krājums organismā ir 3 - 5 mg, vitamīna daudzums aknās samazinās par 50 - 90%.

B12 vitamīna uzsūkšanos kavē kolhicīns, etilspirts un neomicīns (šādos gadījumos jāordinē parenterāla ievadīšana). Arī perorālie biguanīda tipa pretdiabēta līdzekļi un p - aminosalicilskābe, arī hloramfenikols un C vitamīns ietekmē B12 vitamīna uzsūkšanos. Ciānkobalamīna eliminācijas pusperiods plazmā ir 123 stundas.

**5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Atbilstoši pieredzei un pieejamai literatūrai, benfotiamīns un vitamīns B12 neizraisa atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts, saharoze, kukurūzas ciete, želatīns, mikrokristāliskā celuloze, talks, stearīnskābe, dekstrīns, glikozes sīrups, kalcija karbonāts, šellaka, rīcineļļa, titāna dioksīds (E 171), krāsviela hinolīna dzeltenais (E 104), azorubīns (E 122), kumačs (E 124), bišu vasks, karaunba vasks.

**6.2. Nesaderība**

Benfotiamīns parasti neizrāda tiamīnam raksturīgo nesaderību. Tikai aminofilīna, C vitamīna un augstu temperatūru, arī augsta gaisa mitruma apstākļos un B2 vitamīna klātbūtnē novērotas substances krāsas pārmaiņas.

B12 vitamīns ir nesaderīgs ar oksidējošām un reducējošām substancēm un ar smago metālu sāļiem. Šķīdumos, kuri satur tiamīnu, B12 vitamīns, kā arī citi B grupas vitamīni tiamīna noārdīšanās produktu ietekmē tiek ātrāk noārdīti (dzelzs joni zemā koncentrācijā no tā var pasargāt). Arī riboflavīnam, īpaši vienlaicīgas gaismas iedarbības ietekmē, piemīt destruktīvs efekts; nikotīnamīds paātrina fotolīzi, turpretī antioksidanti darbojas kavējoši.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH/ Alumīnija blisteris, iepakots kartona kastītē.

Iepakojumā pa 20, 50 vai 100 apvalkotajām tabletēm. Iepakojumi klīnikām satur 500, 1000 un 5000 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Wörwag Pharma GmbH &Co. KG

 Flugfeld-Allee 24

71034 Böblingen

Vācija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

00-0005

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2000. gada 19. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 30. aprīlis

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

10/2021