

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benfogamma 50 mg drajeuri

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține benfotiamină 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: zahăr 58,2548 mg, sodiu 0,1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeuri rotunde, biconvexe, de culoare albă strălucitoare, cu suprafață omogenă, netedă, cu diametrul de 7,6-8,0 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea și tratamentul deficitului de vitamina B<sub>1</sub>, care nu poate fi abordat terapeutic prin modificări ale dietei.

Tratamentul neuropatiilor și afecțiunilor cardiovasculare cauzate de deficitul de vitamina B<sub>1</sub>.

Carența de vitamina B<sub>1</sub> poate să apară în: subnutriție și malnutriție (de exemplu boala beri-beri), nutriție parenterală o perioadă lungă, hemodializă, malabsorbție, polinevrite periferice degenerative, atrofie musculară, consum cronic de alcool (cardiomiopatie toxică alcoolică, encefalopatie Wernicke, sindrom Korsakoff), necesar crescut (de exemplu sarcină, alăptare), utilizarea diureticelor în doze mari, diabet zaharat.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Prevenirea deficienței de vitamina B<sub>1</sub>*

Doza uzuală zilnică este de 50 până la 150 mg benfotiamină pe zi (1 până la 3 drajeuri pe zi).

*Tratarea deficienței de vitamina B<sub>1</sub>*

Doza uzuală zilnică este de 150 până la 300 mg benfotiamină pe zi (3 până la 6 drajeuri pe zi).

*Tratarea anumitor neuropatii (polineuropatii) ce pot fi cauzate de deficiența de vitamina B<sub>1</sub>*

Doza inițială zilnică este de 300 mg (câte 3 drajeuri de 2 ori pe zi) până la 450 mg în cazuri speciale (câte 3 drajeuri de 3 ori pe zi), pe o perioadă de cel puțin 3 săptămâni, după care se continuă cu doze zilnice de 150 mg până la 300 mg benfotiamină (3 până la 6 drajeuri pe zi).

#### Copii și adolescenți

Există date limitate privind utilizarea benfotiaminei la populația pediatrică. Ca urmare, nu poate fi recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

#### Pacienți cu insuficiență renală și vârstnici

Doza uzuală poate fi utilizată la pacienții cu insuficiență renală și la vârstnici.

#### Insuficiență hepatică

Benfotiamina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Drajeurile se administrează întregi, cu puțin lichid.

#### Durata administrării

Durata tratamentului depinde de cauza deficitului de tiamină și de răspunsul terapeutic. În cazul lipsei sau insuficienței reacției terapeutice după 3 săptămâni de administrare, terapia va trebui reconsiderată.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Deoarece acest medicament conține zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharozei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Deoarece conține hidroxistearat de glicerol-macrogol, Benfogamma poate provoca jenă gastrică și diaree.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Tiamina este dezactivată de 5-fluoruracil, care inhibă fosforilarea tiaminei și trecerea în forma activă, tiamină pirofosfat.

Aportul concomitent de băuturi care conțin sulfat (de ex. vin) crește degradarea tiaminei.

Consumul cronic de alcool scade absorbția de tiamină și afectează negativ capacitatea de depozitare și metabolismul acesteia.

Studiile arată că pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid (și, posibil, și alte diuretice) prezintă concentrații plasmatice de tiamină reduse. Prevenția deficitului de tiamină poate reprezenta un element de rutină în managementul general al insuficienței cardiace.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

În timpul sarcinii și alăptării doza zilnică recomandată pentru vitamina B<sub>1</sub> este de 1,4 - 1,6 mg. În timpul sarcinii și alăptării, această doză poate fi depășită numai dacă s-a dovedit carența de vitamina B<sub>1</sub>, deoarece

până în prezent siguranța administrării unei doze zilnice mai mari decât cea recomandată nu a fost documentată.

#### Alăptarea

Vitamina B<sub>1</sub> se excretă în laptele matern.

Nu există dovezi de teratogenitate și mutagenitate care să pledeze împotriva utilizării Benfogamma în timpul sarcinii și alăptării.

#### Fertilitatea

Până în prezent, nu s-au găsit indicii privind impactul negativ asupra fertilității.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Benfogamma nu afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Frecvența reacțiilor adverse este definită conform următoarei convenții:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții de hipersensibilitate (urticarie, exantem)

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte rare: tulburări gastro-intestinale, greață

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

### **4.9 Supradozaj**

Nu au fost semnalate până în prezent cazuri de intoxicații sau supradozaj.

Benfotiamina are un indice terapeutic mare.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vitamina B<sub>1</sub> în combinații cu vitamina B<sub>6</sub> și/sau B<sub>12</sub>, codul ATC: A11DA03.

#### Mecanism de acțiune

Vitamina B<sub>1</sub> este una dintre vitaminele esențiale. Benfotiamina, un promedicament solubil în lipide, este transformată în pirofosfat de tiamină (TPP) – substanța biologic activă din organism. TPP este implicat în unele procese importante ale metabolismului glucidelor. Acționează ca o coenzimă în conversia piruvatului în acetil CoA și în timpul transketolazei în ciclul fosfatului pentoză. Mai mult, joacă un rol în timpul transformării  $\alpha$ -cetoglutaratului în succinil CoA în ciclul acidului citric.

Datorită proceselor metabolice strâns legate între ele, pot apărea interacțiuni între oricare dintre vitaminele B.

Printre alte funcții, TPP acționează ca o coenzimă a piruvat-dehidrogenazei, care joacă un rol cheie în descompunerea oxidativă a glucozei. Întrucât energia din celulele nervoase este generată în principal prin descompunerea oxidativă a glucozei, rezervele suficiente de tiamină sunt esențiale pentru funcțiile nervoase obișnuite. În situațiile în care concentrațiile de glucoză sunt crescute, sunt necesare cantități mai mari de tiamină. Dacă aportul de TPP în sânge nu este suficient, substanțele de degradare intermediară, cum sunt piruvatul, lactatul și cetoglutaratul sunt depozitate în sânge și țesuturi. La aceste substanțe de degradare intermediară, mușchii, miocardul și SNC pot reacționa într-un mod deosebit de sensibil. Benfotiamina poate inhiba acumularea substanțelor potențial toxice de acest fel. Concentrația de vitamină B<sub>1</sub> poate fi determinată prin măsurarea activității enzimelor dependente de difosfat - tiamină în eritrocite, cum sunt transketolaza (ETK), precum și prin gradul potențialului de activare (coeficientul de activare  $\alpha$ -ETK). Concentrațiile de ETK în plasmă sunt cuprinse între 2 și 4  $\mu\text{g}/100$  ml.

#### Efecte farmacodinamice

Deficitul de vitamină B<sub>1</sub> poate apărea în următoarele cazuri: alcoolism cronic, diabet zaharat de tip I și de tip II, stare nutrițională compromisă, utilizare de diuretice în doză mare, sarcină sau alăptare (necesitate crescută de vitamină B<sub>1</sub>).

#### Eficacitate și siguranță clinică

S-a demonstrat eficacitatea administrării în doză mare de benfotiamină în tratamentul encefalopatiei Wernicke.

Consumul crescut de alcool este adesea asociat cu cardiomiopatie alcoolică și cu deficit de vitamină B<sub>1</sub>. Mai mult, s-a observat o relație între insuficiența cardiacă și deficitul de tiamină. S-a demonstrat că administrarea suplimentară de tiamină crește fracția de ejeție a ventriculului stâng.

Eficacitatea benfotiaminei în terapia polineuropatiei diabetice a fost demonstrată în mai multe studii clinice controlate cu placebo dublu-orb. În studiul Ledermann (1989) a fost utilizată o combinație de benfotiamină, vitamina B<sub>6</sub> și vitamina B<sub>12</sub>. Pe parcursul terapiei s-a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a scorului de neuropatie și a sensibilității la vibrații în 3 săptămâni. În cadrul acestui scor a existat o îmbunătățire semnificativă a dizesteziei. Sub Verum s-a obținut o îmbunătățire a senzației de durere la 47% dintre pacienți, cu placebo la doar 10% dintre pacienți.

Investigația lui Stracke și Federlin (1996) au confirmat eficacitatea unei combinații care conține benfotiamină în polineuropatia diabetică pe baza parametrului obiectiv al vitezei de conducere a nervilor. De asemenea, observațiile pe termen lung efectuate pe o perioadă de 12 luni au confirmat acest efect pozitiv.

Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo s-a obținut o îmbunătățire semnificativă a scorului neuropatiei cu un monopreparat cu benfotiamină (datele interne ale companiei, 1993).

De asemenea, pentru vitamină B<sub>1</sub> (respectiv benfotiamină) se poate demonstra un efect anti-nevralgie, în diferite modele experimentale animale.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Absorbția benfotiaminei necesită scindarea reziduurilor de fosfat cu ajutorul fosfatazei din peretele intestinal. În cazul administrării orale de tiamină, se presupune existența unui mecanism de transport dublu (saturabil, energie activă și transport dependent de sodiu pentru cantități  $<2 \mu\text{mol}/\text{l}$  și difuzie pasivă pentru doze mai mari). Absorbția activă se desfășoară predominant la nivelul intestinului subțire (jejun și ileum). Benfotiamina este semnificativ mai bine absorbită decât sărurile hidrosolubile de tiamină.

### Distributie

Biodisponibilitatea clorhidratului de tiamină 50 mg la subiecții sănătoși este de aproximativ 5,3%. În

comparație, aportul oral de benfotiamină a generat valori de 5 ori mai mari pentru  $C_{max}$  de tiamină și de aproximativ 3,6 ori mai bune pentru biodisponibilitate.

În corpul uman, concentrațiile de tiamină sunt mari. La nivel celular, tiamina este prezentă mai ales ca difosfat. În sânge, aproximativ 10% din tiamină se găsește în plasmă și aproximativ 90% în celulele sanguine. 20 până la 30% din vitamina B<sub>1</sub> din plasmă este legată de proteine. Concentrația de vitamina B<sub>1</sub> în plasmă este puternic reglată.

Tiamina traversează bariera hemato-encefalică și bariera placentară și este excretată în laptele matern.

### Metabolizare

Printre alte procese de transformare, tiamina este fosforilată la co-enzima activă tiamin pirofosfat.

### Eliminare

Cea mai mare parte a tiaminei nu este reținută în organism.

Surplusul de vitamina B<sub>1</sub> este eliminat în principal pe cale renală - fie ca tiamină nemodificată, fie sub formă de metaboliți (aproximativ 20). La concentrații fiziologice, clearance-ul renal este foarte scăzut, cu o valoare mai mică decât clearance-ul creatininei. Timpul de înjumătățire plasmatică din corp este între aproximativ 9 și 18 zile.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele existente până în prezent nu au evidențiat la benfotiamină potențial mutagen, carcinogen sau de toxicitate asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Amidon de porumb

Zahăr

Gelatină

Talc

Acid stearic

Stearat de magneziu

#### *Strat de drajefiere*

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Caolin

Hidroxistearat de glicerol-macrogol

Gumă arabică

Zahăr

Amidon de porumb

Lauril sulfat de sodiu

Povidonă K25

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Carmeloză sodică

Carbonat de sodiu

Sirop de glucoză

Macrogol 6000

Ceară montan glicol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

La temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere PVC-PVdC/Al a câte 10 drajeuri

Cutie cu 5 blistere PVC-PVdC/Al a câte 10 drajeuri

Cutie cu 6 blistere PVC-PVdC/Al a câte 10 drajeuri

Cutie cu 5 blistere PVC-PVdC/Al a câte 20 drajeuri

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11864/2019/01-02-03-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.