

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benfotiamină G.L. Pharma 50 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 comprimat filmat conține benfotiamină (vitamina B1) 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 0,002 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, rotunde (diametru aproximativ 6,6 mm), biconvexe, cu o linie mediană pe una dintre fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul deficitului de vitamina B1 care nu poate fi abordat terapeutic prin modificări nutriționale.

Benfotiamină G.L. Pharma 50 mg comprimate filmate este indicat la adulți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

În funcție de severitatea deficitului, pot fi utilizate doze mai mici / mai mari, conform deciziei medicului curant.

##### *Copii și adolescenți*

Există disponibile 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.

Comprimatele filmate trebuie administrate nemestecate și trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

### Durata administrării

Durata tratamentului depinde de cauza deficitului de tiamină și de răspunsul terapeutic. După aproximativ patru săptămâni trebuie reevaluat răspunsul terapeutic.

## **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**

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

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

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

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

Tiamina este dezactivată de 5-fluoruracil, deoarece 5-fluoruracil inhibă competitiv fosforilarea tiaminei la pirofosfat de tiamină.

Studiile au arătat că pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu furosemid (și, posibil, și alte diuretice) au concentrații plasmatiche de tiamină reduse. Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu este cunoscut. La acest grup de pacienți, poate fi utilă o substituție profilactică cu tiamină.

Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor interacțiuni.

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

### Sarcina

În general, aportul zilnic recomandat de vitamina B1 în timpul sarcinii este de 1,2 mg în al doilea trimestru și de 1,3 mg în al treilea trimestru. În timpul sarcinii, această doză poate fi depășită numai dacă s-a dovedit carenta de vitamina B1, deoarece până în prezent siguranța administrării unei doze zilnice mai mari decât cea recomandată nu a fost documentată.

### Alăptarea

Aportul zilnic recomandat de vitamina B1 în timpul alăptării este de 1,3 mg.

Vitamina B1 trece în laptele matern.

### 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

Benfotiamina nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Frecvente:  $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$

Mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$

Rare:  $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1.000$

Foarte rare:  $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate\* (de exemplu, hiperhidroză, tahicardie, reacții cutanate cu prurit și urticarie)

##### Tulburări gastro-intestinale

Rare: tulburări gastro-intestinale, greață

\* în principal după administrare parenterală

##### 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 din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### 4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vitamine, vitamina B1, codul ATC: A11DA03

##### Mecanism de acțiune

Vitamina B1 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 transketolasei 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 ketoglutaratul 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 B1 poate fi determinată prin măsurarea activității enzimelor dependente de difosfat - tiamină în eritrocite, cum sunt transketolasa (ETK), precum și prin gradul potențialului de activare (coeficientul de activare  $\alpha$ -ETK). Concentrațiile de ETK în plasmă sunt cuprinse între 2 și 4  $\mu\text{g} / 100 \text{ ml}$ .

#### Efecte farmacodinamice

Deficitul de vitamina B1 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 vitamina B1).

#### Eficacitate și siguranță clinică

S-a demonstrat eficacitatea administrării în doză mare de vitamina B1 (benfotiamina) în tratamentul encefalopatiei Wernicke.

Consumul crescut de alcool este adesea asociat cu cardiomiopatie alcoolică și cu deficit de vitamina B1. 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:

Într-un studiu realizat de Haupt și colaboratori (2005), benfotiamina a fost investigată comparativ cu placebo la 40 de pacienți cu polineuropatie diabetică, administrându-se doza de 100 mg de 4 ori pe zi, timp de 3 săptămâni. Pe parcursul tratamentului s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului neuropatiei și terapia a fost bine tolerată.

În 2008, Stracke și colaboratorii a investigat eficacitatea administrării benfotiaminei în polineuropatia diabetică într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, de faza III. Administrarea dozelor zilnice benfotiamină 600 mg (n = 47/43), benfotiamină 300 mg (n = 45/42) sau placebo (n = 41/39) au fost investigate la 124 pacienți cu polineuropatie diabetică pe parcursul a 6 săptămâni. Scorul de neuropatie s-a îmbunătățit semnificativ (p = 0,033) în timpul tratamentului. Nu au apărut reacții adverse.

De asemenea, pentru vitamina B1 (respectiv benfotiamină) se poate demonstra un efect anti - nevralgie, în diferite modele experimentale animale.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Absorbția promedicamentului benfotiamină 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.

#### Distribuție

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 B1 din plasmă este legată de proteine. Concentrația de vitamina B1 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 B1 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 non-clinice nu dezvăluie niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale privind farmacologia de siguranță, toxicitatea după administrarea de doze repetate, genotoxicitatea, potențialul cancerigen, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleul comprimatului:*

Celuloză microcristalină

Povidonă K30

Croscarmeloză sodică

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Dibehenat de glicerol

#### *Film:*

Opadry II alb, format din:

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

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

A se păstra la temperaturi sub 30 ° C.

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

Cutii cu blistere transparente din PVC-PVdC/Al cu 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

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

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
A-8502 Lannach  
Austria

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

12775/2019/01-17

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

Data primei autorizări - Noiembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2020