

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Benfogamma 300
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 300 mg benfotiamínu (derivát vitamínu B₁ rozpustný v tukoch).

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele podlhovasté filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a prevencia klinických stavov spôsobených nedostatkom vitamínu B₁, ak tieto stavy nie je možné upraviť diétnymi opatreniami.

Klinicky diagnostikovaný nedostatok vitamínu B₁ sa môže vyskytnúť pri:

- nedostatoknej diéte a malnutriícii (napr. beri-beri),
- dlhodobej parenterálnej výžive,
- hladovaní,
- hemodialýze,
- malabsorpcii,
- chronickom alkoholizme (alkoholová toxická kardiomyopatia, Wernickeova encefalopatia, Korsakovov syndróm),
- pri zvýšenej potrebe (napr. tehotenstvo a dojčenie).

Liečba neuropatií a kardiovaskulárnych ochorení vyvolaných nedostatkom vitamínu B₁.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pokiaľ nie je predpísané inak, zvyčajná dávka je 1 filmom obalená tableta raz denne.

Dĺžka liečby závisí od terapeutickje odpovede.

Pri liečbe neuropatií sa spočiatku užíva Benfogamma 300 aspoň 3 týždne. Následná udržiavacia liečba sa riadi podľa terapeutickkej odpovede. V prípade chýbajúcej alebo nedostatočnej terapeutickkej odpovede sa má liečba prehodnotiť.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé s dostatočným množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Žiadne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tiamín je deaktivovaný 5-fluóruracilom, keďže 5-fluóruracil kompetitívne inhibuje fosforyláciu tiamínu na tiamínpyrofosfát.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tehotenstvo a dojčenie

Odporúčaná denná dávka vitamínu B₁ počas gravidity a dojčenia je 1,4 – 1,6 mg. Počas gravidity a dojčenia sa môže táto dávka prekročiť len vtedy, ak sa u pacientky dokáže deficit vitamínu B₁, pretože dodnes nebola preukázaná bezpečnosť vyšších dávok ako je odporúčaná denná dávka. Vitamín B₁ prechádza do materského mlieka.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Benfogamma 300 nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa klasifikácie tried orgánových systémov MedDRA. Frekvencia výskytu je definovaná podľa konvencií nasledovne:

Veľmi časté:	≥1/10
Časté:	≥1/100 až <1/10
Menej časté:	≥1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé:	≥1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé:	<1/10 000
Neznáme	(z dostupných údajov)

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: alergické reakcie (urtikária, exantém)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi zriedkavé: v klinických štúdiách s benfotiamínom boli v jednotlivých prípadoch zaznamenané gastrointestinálne poruchy ako je nauzea a iné gastrointestinálne ťažkosti. Avšak frekvencia sa významne nelíšila v porovnaní s placebom v liečenej skupine. Príčinný vzťah k benfotiamínu nie je dostatočne objasnený a môže byť závislý od dávky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V súčasnosti pri bežnom perorálnom podávaní a z dôvodu veľkej terapeutickej šírky nie je známe predávkovanie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vitamíny, vitamín B₁, samotný
ATC kód: A11DA03

Vitamín B₁ je esenciálnou látkou. Benfotiamín, v tukoch rozpustný derivát vitamínu B₁ (tiamínu), sa v organizme mení na biologicky aktívny tiamíndifosfát (TDP, kokarboxyláza). TDP ovplyvňuje dôležité pochody v metabolizme cukrov. Tiamíndifosfát sa zúčastňuje ako koenzým pri premene kyseliny pyrohroznovej na acetyl-CoA a ako koenzým transketolázy, dôležitého enzýmu pentózového cyklu. Okrem toho sa zúčastňuje pri premene kyseliny 2-oxoketoglutárovej na sukcinyl-CoA v citrátovom cykle. Následkom úzkeho prepojenia s metabolizmom vznikajú interakcie s ostatnými vitamínmi B-komplexu. Kokarboxyláza je aj koenzýmom pyruvátdehydrogenázy, ktorá má kľúčovú úlohu v oxidatívnom metabolizme glukózy. Pretože nervové bunky získavajú energiu najmä oxidatívnym odbúraním glukózy, je dostatočné zásobovanie tiamínom pre správnu funkciu nervov nevyhnutné. Pri zvýšenej hladine glukózy sa zvyšuje utilizácia tiamínu.

Pri zníženej hladine kokarboxylázy v krvi dochádza v krvi a v tkanivách k zvýšeniu hladín rozpadových produktov intermediárneho metabolizmu ako je pyruvát, laktát a ketoglutarát, na ktoré veľmi citlivo reaguje svalstvo, myokard a CNS. Benfotiamín inhibuje kumuláciu týchto toxických látok.

Na stanovenie hladiny vitamínu B₁ sa používa metóda sledovania TDP závislej enzýmovej aktivity v erytrocytoch, napr. transketolázy a miery jej aktivácie (koeficient aktivácie α -transketolázy). Plazmatické koncentrácie transketolázy sú v rozsahu 2 – 4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Na zvieracích experimentálnych modeloch sa preukázal analgetický (antineuralgický) účinok vitamínu B₁ (príp. benfotiamínu). Pri liečbe osôb závislých od alkoholu bol zistený pozitívny vplyv na transketolázy ako aktivačných faktorov.

Potvrdil sa účinok vysokých dávok vitamínu B₁ pri liečbe Wernickeovej encefalopatie ako dôkaz priameho pôsobenia vitamínu na centrálny nervový systém.

Účinok benfotiamínu na diabetickú polyneuropatiu bol dokázaný vo viacerých dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách. V Ledermanovej štúdii (1989) sa podával kombinovaný liek obsahujúci benfotiamín,

vitamín B₆ a vitamín B₁₂. Počas troch týždňov liečby nastalo významné zlepšenie neuropatie a vibračnej citlivosti. Počas hodnotenia neuropatie sa pozorovalo výrazné zníženie porúch citlivosti. Až u 47 % pacientov, ktorí užívali liek, sa zlepšilo vnímanie bolesti, zatiaľ čo u placebovej skupiny sa účinok dosiahol len u 10 % pacientov.

Stracke a Federlin (1996) pozorovali účinok kombinovaného lieku obsahujúci benfotiamín na diabetickú polyneuropatiu využitím objektívneho merania rýchlosti šírenia nervových vzruchov. Aj dlhodobé, 12 mesiacov trvajúce pozorovania potvrdili tento pozitívny účinok.

Aj v ďalšej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií sa po podaní lieku, ktorý obsahoval len benfotiamín, pozorovalo významné zlepšenie ukazovateľov neuropatie (interné firemné údaje, 1993).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vitamín B₁ sa vyskytuje vo väčšine potravín v biologicky aktívnej forme ako tiamíndifosfát. Pri absorpcii sa musí zvyšok fosfátu odštiepiť v stene čreva pyrofosfatázami. Pri absorpcii tiamínu sa predpokladá prítomnosť duálneho transportného mechanizmu závislého od veľkosti dávky, a to aktívna absorpcia podanej dávky až do 2 μmol a pasívna absorpcia pri vyšších dávkach.

Približne 1 mg tiamínu denne sa metabolizuje v organizme. Nadbytočné množstvo tiamínu sa vylučuje močom. Po perorálnom podaní lipofilného benfotiamínu (prodrug) nastáva v čreve jeho defosforylácia fosfatázami a vzniká v tukoch rozpustný S-benzoyltiamín (SBT), ktorý sa lepšie vstrebáva ako vo vode rozpustné deriváty tiamínu a prestupuje z cirkulujúcej krvi do buniek. V bunkách nastáva enzýmové odštiepenie benzoylovej skupiny (debenzoylácia) a jeho premena na tiamín, ktorý sa tiamínkinázou mení na aktívny koenzým (kokarboxylázu, tiamíndifosfát). Podaním benfotiamínu sa dosahuje výrazne vyššia intracelulárna koncentrácia tiamínu a aktívnych koenzýmov ako po perorálnom podaní vo vode rozpustných derivátov tiamínu.

Absorpcia benfotiamínu je proporcionálne závislá od dávky, pretože na rozdiel od tiamínu, liečivo nepodlieha kinetike nasýtenia z dôvodu jeho rozpustnosti v tukoch.

Ukázalo sa, že z benfotiamínu vznikajú biologicky aktívne koenzýmy tiamíndifosfát a tiamíntrifosfát. Za použitia celotelovej autorádiografie s radioaktívne značeným benfotiamínom sa pozorovala jeho vysoká radioaktivita v mozgu, v myokarde a v bránici pokusných zvierat.

V tukoch rozpustný benfotiamín sa výrazne líši svojimi kinetickými vlastnosťami od hydrofilných derivátov tiamínu. Benfotiamín predstihuje aj iné lipofilné deriváty tiamínu.

Dokázaná je mnohonásobne vyššia biologická dostupnosť benfotiamínu v porovnaní s tiamínmononitrátom (Bitsch, 1990) a allitiamínom, fursultiamínom a tiamíndisulfidom (Bitsch, 1993). Pokusy na biologickú dostupnosť u 20 športovcov preukázali, že pri telesnej záťaži sa dosiahla vyššia hladina tiamínu v plazme, v hemolyzáte a v červených krvinkách po podaní benfotiamínu ako po podaní hydrofilných derivátov tiamínu (Beuker, 1996). Po podaní rovnakých dávok sa dosiahla 5-násobne vyššia biologická dostupnosť benfotiamínu v porovnaní s tiamínmononitrátom. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) bola 16-násobne vyššia (firemné údaje, 1996).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

a) Akútna, subchronická, chronická toxicita

Na zvieracích modeloch vyvolávajú veľmi vysoké dávky vitamínu B₁ bradykardiu. Okrem toho sa vyskytujú príznaky blokády vegetatívnych ganglií a nervovosvalových platničiek.

Vo zvieracích štúdiách na chronickú toxicitu sa nezistili patologické zmeny na orgánoch v dávke 100 mg/kg benfotiamínu.

b) Mutagénny a tumorogénny potenciál

V podmienkach klinického používania sa neočakáva mutagénny účinok vitamínu B₁.
Nie sú dostupné dlhodobé štúdie u zvierat na tumorogénny potenciál vitamínu B₁.

c) Reprodukčná toxicita

Vitamín B₁ sa aktívne transportuje do plodu. Koncentrácie v plode a u novorodenca sú vyššie ako koncentrácie vitamínu B₁ u matky.

Pri pokusoch na zvieratách sa adekvátne neskúmala reprodukčná toxicita s vysokými dávkami vitamínu B₁.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
mastenec (E 553)
povidón (K30)
koloidný oxid kremičitý, bezvodý (E 551)
kroskarmelóza sodná (E 466)
triacylglyceroly s dlhým reťazcom
hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
polyetylénglykol (E 1521)
sacharín sodný (E 954)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/ALU blister.

Originálne balenie obsahuje 10, 30, 60 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

86/0089/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. február 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. november 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022