

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Benfogamma 50  
50 mg, obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 obalená tableta obsahuje 50 mg benfotiamínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna obalená tableta obsahuje 58,26 mg sacharózy, 0,389 mg glukózového sirupu a 0,046 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu, 0,1 mg sodnej soli karmelózy a 0,04 mg natriumlaurylsulfátu (takmer nulové množstvo sodíka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Vypuklá okrúhla tableta bielej farby.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia a liečba ochorení spôsobených nedostatkom vitamínu B<sub>1</sub>, ktoré sa nedajú upraviť správnu výživou.

Klinicky významný nedostatok vitamínu B<sub>1</sub> sa vyskytuje pri:

-nedostatočnej a jednostrannej výžive (napr. beri-beri), pri dlhodobej parenterálnej výžive, nevhodnej diéte (pôst), pri hemodialýze, malabsorpcii

-chronickom alkoholizme (alkoholická kardiomyopatia, Wernickeova encefalopatia, Korsakovov syndróm)

Nedostatok vitamínu B<sub>1</sub> môže viesť k vzniku polyneuropatie.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### *Dávkovanie*

Prevenia nedostatku vitamínu B<sub>1</sub>: 1 obalená tableta 1 až 2-krát týždenne.

Liečba nedostatku vitamínu B<sub>1</sub>: 1 obalená tableta 1 až 3-krát denne, v zriedkavých prípadoch aj viac.

Liečba ochorení nervového systému (polyneuropatia), ktoré môžu byť vyvolané nedostatkom vitamínu B<sub>1</sub>: najprv minimálne prvé tri týždne liečby 2 obalené tablety 4-krát denne, následne pri ďalšej liečbe 1 obalená tableta 1 až 3-krát denne.

##### *Spôsob podávania*

Obalené tablety sa prehltnú celé bez rozhryzenia a zapijú sa malým množstvom tekutiny. Dĺžka liečby závisí od úspechu liečby.

Pri liečbe neuropatie sa má liek Benfogamma 50 užívať minimálne 3 týždne. Dĺžka ďalšej liečby závisí od liečebného úspechu.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na tiamín/benfotiamín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Hydroxystearoylmakrogol-glycerol môže spôsobiť žalúdočné ťažkosti a hnačku.

### 4.5 Liekové a iné interakcie

Nie sú známe.

### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Liek sa môže užívať počas tehotenstva a dojčenia, ak laboratórnymi vyšetreniami bol zistený klinicky významný nedostatok vitamínu B<sub>1</sub>. Liek sa môže užívať krátku dobu, pretože nie sú k dispozícii poznatky s predávkovaním lieku počas tehotenstva a dojčenia.

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Benfogamma 50 nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

### 4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky sú zatriedené v súlade s MedDRA terminológiou do systémových orgánových tried s vyjadrením frekvencie výskytu:

Veľmi časté:	≥1/10
Časté:	≥1/100 až <1/10
Menej časté:	≥1/1000 až <1/100
Zriedkavé:	≥1/10 000 až <1/1000
Veľmi zriedkavé:	<1/10 000
Neznáme:	z dostupných údajov

#### *Poruchy imunitného systému*

Veľmi zriedkavo sa môžu vyskytnúť alergické reakcie (žihľavka, vyrážky).

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Veľmi zriedkavé: V klinických skúšaní boli zaznamenané ojedinelé prípady gastrointestinálnych porúch ako je nauzea a iné gastrointestinálne ťažkosti. Avšak frekvencia výskytu sa významne nelíšila od skupiny liečenej placebom. Spojitosť medzi týmito účinkami a vitamínom B<sub>1</sub> nie je celkom objasnená a môže byť závislá od veľkosti 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

Vzhľadom na veľkú terapeutickú šírku liečiva nie je známe predávkovanie po perorálnom podaní.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vitamíny, vitamín B<sub>1</sub> samotný  
ATC kód: A11DA

Vitamín B<sub>1</sub> je esenciálnou látkou. Benfotiamín, v tukoch rozpustný derivát vitamínu B<sub>1</sub> (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-oxoketoglutarovej 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 odpadových produktov intermediárneho metabolizmu ako je pyruvát, laktát a ketoglutarát, na ktoré veľmi citlivo reaguje svalstvo, myokard a CNS. Benfotiamín zamedzuje hromadeniu týchto metabolitov.

Na stanovenie hladiny vitamínu B<sub>1</sub> sa používa metóda sledovania TDP závislej enzýmovej aktivity v erythrocytoch, napr. transketolázy a miery jej aktivácie (koeficient aktivácie transketolázy). Plazmatická hladina transketolázy je v rozsahu je 2 - 4 µg/100 ml.

Na zvieracích experimentálnych modeloch sa preukázal analgetický (antineuralgický) účinok vitamínu B<sub>1</sub> (príp. benfotiamínu). Pri liečbe osôb závislých od alkoholu bol zistený pozitívny vplyv na transketolázy ako aktivačných faktorov.

Potvrdil sa účinok vysokých dávok vitamínu B<sub>1</sub> pri liečbe Wernickeovej encefalopatie ako dôkaz priameho pôsobenia vitamínu na centrálny nervový systém.

Účinok benfotiamínu na diabetickú polyneuropatiu bol dokázaný vo viacerých dvojito zaslepených placebo kontrolovaných štúdiách. V Ledermanovej štúdií (1989) sa podával zložený liek obsahujúci benfotiamín, vitamín B<sub>6</sub> a vitamín B<sub>12</sub>. 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 zlepšila citlivosť na bolestivé stimuly, zatiaľ čo u placebovej skupiny sa účinok dosiahol len u 10 % pacientov.

Stracke a Federlin (1996) pozorovali účinok zloženého 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 placebo kontrolovannej štúdií sa po podaní lieku, ktorý obsahoval len benfotiamín pozorovalo významné zlepšenie ukazovateľov neuropatie (interné firemné údaje, 1993).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vitamín B<sub>1</sub> sa vyskytuje vo väčšine potravín v biologicky aktívnej forme ako tiamíndifosfát. Pri resorpcii sa musí zvyšok fosfátu odštiepiť v stene čreva pyrofosfatázami. Pri absorpcii sa predpokladá prítomnosť duálneho transportného mechanizmu závislého od veľkosti dávky, a to aktívna absorpcia až do koncentrácie do 2 µmol a pasívna difúzia pri koncentráciách nad 2 µmol.

Denne sa v organizme odbúrava asi 1 mg tiamínu. 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 liečivo je rozpustné v tukoch a oproti tiamínu nepodlieha kinetike nasýtenia.

Po podaní 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.

### **Biologická dostupnosť**

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).

### **Ostatné údaje:**

#### Výskyt a požiadavky na substitúciu.

Vitamín B<sub>1</sub> sa vo svojej biologicky aktívnej forme ako tiamíndifosfát vyskytuje vo veľkej miere v rastlinnej a živočíšnej ríši. Rastliny a niektoré mikroorganizmy sú tiamín autotrofné. Človek patrí medzi heterotrofné organizmy.

Vzhľadom k vysokej využitiu a obmedzeným možnostiam ukladania je potrebné zabezpečiť denný príjem v dostatočnom množstve. Celkový obsah vitamínu B<sub>1</sub> v našom tele je 30 mg, z tohto množstva sa 40 % nachádza vo svaloch.

Minimálne potrebné množstvo vitamínu B<sub>1</sub> u človeka je 0,3 mg na 1000 kcal. Pre prevenciu jeho nedostatku sa odporúča denný príjem 1,3 až 1,5 mg u mužov a 1,1 až 1,3 mg u žien. Počas tehotenstva je potrebné zvýšiť uvedené množstvo o 0,3 mg, v období dojčenia o 0,5 mg na deň.

#### Prejavy nedostatku.

Príznaky úplného deficitu vitamínu B<sub>1</sub> (beri-beri) sú periférna neuropatia spojená s poruchami citlivosti, svalová slabosť, centrálné podmienené poruchy koordinácie, ataxia, paréza ako aj psychické, gastrointestinálne a kardiovaskulárne poruchy. Rozlišujeme suchú a mokрую formu avitaminózy B<sub>1</sub>. Pri mokrej forme sa objavujú rozsiahle edémy. V prípade chronického alkoholizmu sa môže nedostatok vitamínu B<sub>1</sub> podieľať na vzniku kardiomyopatie s dilatáciou pravej komory, polyneuropatie, Wernickeho encefalopatie a Korsakowovho syndrómu.

Okrem symptómov na nedostatok vitamínu B<sub>1</sub> poukazuje:

- znížená hladina tiamínu v krvi, v plazme, v krvinkách
- znížené vylučovanie tiamínu močom a znížená aktivita transketolázy,
- zvýšenie koeficientu aktivácie transketolázy v erytrocytoch (alfa ETK).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Akútna, subchronická a chronická toxicita

Tiamín má širokú terapeutickú šírku.

Po perorálnom podaní dávky 50 mg/kg telesnej hmotnosti denne králikom počas 4 týždňov neboli zistené žiadne nežiaduce účinky a histologicky neboli zistené žiadne zmeny tkanív. Perorálna akútna toxicita benfotiamínu u myši je 15 g/kg telesnej hmotnosti, po intravenóznom podaní 2,2 g/kg telesnej hmotnosti a po intraperitoneálnej aplikácii 1,81 g/kg telesnej hmotnosti. Ani pri sledovaní chronickej toxicity neboli zistené patologické zmeny na orgánoch, dokonca ani v prípade vysokých dávok 100 mg/kg telesnej hmotnosti.

Testy na chronickú toxicitu u potkanov nepreukázali patologické zmeny tkanív. Potkany dobre tolerovali dávky medzi 0,08 – 1 mg tiamínu po tri generácie bez nežiaducich účinkov. Uvedené dávky prekračujú 50 – 100 násobne denné odporúčané množstvo.

#### Mutagénny a tumorogénny potenciál

Teratogenita vitamínu B<sub>1</sub> sa sledovala a porovnávala s ďalšími liečivami na neuroblastoch u myši (N1 E-115). Až do koncentrácie  $1 \times 10^{-3}$  mol neboli dokázané žiadne teratogénne účinky tiamínhydrochloridu. Podobné výsledky sa dosiahli s benfotiamínom. Nie sú dostupné žiadne údaje, ktoré by poukazovali na karcinogenitu derivátov vitamínu B<sub>1</sub> rozpustných v tukoch.

#### Reprodukčná toxicita:

Vitamín B<sub>1</sub> sa aktívne transportuje do plodu. Koncentrácia vitamínu v plode a u novorodenca je vyššia ako koncentrácia vitamínu u matky. Nie sú skúsenosti s podávaním terapeutických dávok počas tehotenstva a laktácie. Preto sa odporúčaná denná dávka v rozmedzí od 1,4 do 2,3 mg môže prekročiť krátkodobo len pri laboratorne zistenom výraznom nedostatku tiamínu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

kukuričný škrob, sacharóza, želatína, mastenec, kyselina stearová, stearát horečnatý, bezvodý koloidný oxid kremičitý, ťažký kaolín, hydroxystearoylmakrogol-glycerol, arabská guma, laurylsulfát sodný, povidón K25, oxid titaničitý (E171), sodná soľ karmelózy, uhličitan vápenatý, glukózový sirup, makrogol 6000, montanglykolový vosk.

### **6.2 Inkompatibility**

Nie sú známe.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/ALU blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa

Veľkosť balenia: 30, 50, 60, 100 obalených tabliet.

Klinické balenie: 500, 1000 a 5000 obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Flugfeld-Allee 24  
71034 Böblingen  
Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

86/0872/96-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. novembra 2006

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2022