

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benfogamma Forte, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana zawiera 300 mg benfotiaminy (*Benfothiaminum*)

Lek uznaje się za wolny od sodu (patrz punkt 4.4.)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe podłużne tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- leczenie potwierdzonego niedoboru witaminy B₁;
- zapobieganie skutkom niedoboru witaminy B₁, którego nie można skutecznie uzupełnić za pomocą diety, u pacjentów z grupy ryzyka;
- leczenie neuropatii i zaburzeń sercowo-naczyniowych spowodowanych niedoborem witaminy B₁.

Klinicznie rozpoznany niedobór witaminy B₁ może wystąpić w następujących przypadkach: cukrzyca, niedobory diety i niedożywienie (np. beri-beri), długotrwałe żywienie pozajelitowe, intensywne diety odchudzające (głodowa), hemodializa, zaburzenia wchłaniania, przewlekły alkoholizm (kardiomiopatia spowodowana alkoholizmem, encefalopatia Wernickiego, zespół Korsakova), wzmożone zapotrzebowanie (np. ciążą i laktacją).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie potwierdzonego niedoboru witaminy B₁:

Jeśli lekarz nie zaleci inaczej, 1 tabletkę (300 mg) na dobę.

Zapobieganie skutkom niedoboru witaminy B₁:

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi ½ tabletki (150 mg) na dobę.

Leczenie neuropatii i zaburzeń sercowo-naczyniowych spowodowanych niedoborem witaminy B₁:

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi ½ tabletki (150 mg) na dobę.

Czas trwania leczenia określony jest przez odpowiedź na leczenie.

Początkowo należy przyjmować produkt leczniczy Benfogamma Forte przez okres co najmniej 3 tygodni. Następnie dawka zależy od odpowiedzi na leczenie i wynosi ½ do 1 tabletki (150 mg do 300 mg). W

przypadku braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie niedoboru witaminy B₁, należy ponownie rozważyć schemat leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Benfogamma Forte u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest zalecane dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można stosować normalne dawkowanie.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Sposób podawania

Tabletki powlekane należy połykać popijając dużą ilością płynu. Tabletki można przyjmować o dowolnej porze dnia. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tiamina jest dezaktywowana przez 5-fluorouracyl, ponieważ 5-fluorouracyl hamuje fosforylację tiaminy do tiaminy pirofosforanu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W okresie ciąży zalecane dzienne spożycie witaminy B₁ wynosi 1,4 – 1,6 mg. W okresie ciąży dawka ta może być przekroczona jedynie w przypadku, gdy pacjentka wykazuje niedobór witaminy B₁, ponieważ do tej pory nie udokumentowano bezpieczeństwa stosowania wyższych dawek dobowych.

Produkt leczniczy Benfogamma Forte może być stosowany w okresie ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności i wyłącznie na zlecenie lekarza.

Karmienie piersią

W okresie karmienia piersią zalecane dzienne spożycie witaminy B₁ wynosi 1,4 do 1,6 mg. W okresie karmienia piersią dawka ta może być przekroczona jedynie w przypadku, gdy pacjentka wykazuje niedobór witaminy B₁, ponieważ do tej pory nie udokumentowano bezpieczeństwa stosowania wyższych dawek dobowych. Witamina B₁ przenika do mleka ludzkiego.

Produkt leczniczy Benfogamma Forte może być stosowany w okresie karmienia piersią jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności i wyłącznie na zlecenie lekarza.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Benfogamma Forte na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Benfogamma Forte nie ma wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Objawy niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania:

bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 10\ 000$; częstość nieznana: nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko

Reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, wysypka)

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko

W badaniach klinicznych benfotiaminy, zaburzenia żołądka i jelit jak nudności i inne dolegliwości żołądkowo-jelitowe, udokumentowano w pojedynczych przypadkach. Jednak częstość występowania nie różniła się od tej w grupach placebo. Związek przyczynowy z benfotiaminą nie jest wystarczająco wyjaśniony i może być zależny od dawki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przy zalecanym aktualnie podaniu doustnym oraz szerokim zastosowaniu terapeutycznym, nie zanotowano przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty witaminy B₁, benfotiamina

Kod ATC: A11DA03

Mechanizm działania

Benfotiamina jest prolekiem ulegającym biotransformacji do postaci czynnej – witaminy B₁ (tiaminy). Jest lipofilnym analogiem tiaminy, przekształcanym w organizmie w czynny biologicznie koenzym. Głównym koenzymem pochodnym tiaminy jest pirofosforan tiaminy.

Witamina B₁ jest ważnym składnikiem odżywczym pełniącym istotne funkcje fizjologiczne, m.in. w metabolizmie węglowodanów. Niedobór witaminy B₁ powoduje u ludzi chorobę o nazwie beri-beri, której

główne objawy obejmują zaburzenia układu nerwowego (postać sucha) i sercowo-naczyniowego (postać mokra). Najbardziej znamienne kliniczne objawy niedoboru tiaminy dotyczą układu nerwowego. Dominują zapalenie wielonerwowe oraz porażenie nerwów obwodowych. Niedobory tiaminy mogą prowadzić do zmian w ośrodkowym układzie nerwowym - wystąpienia encefalopatii Wernickiego i neuropatii obwodowych.

Istotny niedobór niesie ze sobą poważne skutki kliniczne i wymaga leczenia - suplementacji witaminy B₁. Standardowe leczenie awitaminozy polega na suplementacji witaminy B₁. Brak jest alternatywnej, porównywalnej metody leczenia.

Wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują, że skuteczność w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej i ich następstw wykracza poza proste uzupełnienie niedoborów witaminy B₁. Świadczy o tym skuteczność w leczeniu polineuropatii cukrzycowej i alkoholowej.

Działanie farmakodynamiczne

Witamina B₁ pełni ważne funkcje koenzymatyczne oraz istotne z punktu widzenia fizjologii funkcje niekoenzymatyczne. Podstawową formą koenzymatyczną tiaminy jest pirofosforan tiaminy (ang. *thiamine diphosphate*, TDP) wytwarzany w organizmie z tiaminy lub benfotiaminy. TDP pełni poważne funkcje w gospodarce węglowodanowej. Jako koenzym bierze udział w przemianie pirogronianu w acetylo-CoA oraz razem z transketolazą - w cyklu pentozofosforanowym. Uczestniczy także w przemianie anionu kwasu alfa-ketoglutazarowego (alfa-KG) w sukcyńlo-CoA podczas cyklu kwasu cytrynowego. Ponieważ wytwarzanie energii w komórkach nerwowych zachodzi głównie poprzez rozpad glukozy w warunkach tlenowych, właściwa podaż tiaminy jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Przy podwyższonym stężeniu glukozy zapotrzebowanie na tiaminę wzrasta.

Niedobór witaminy B₁ powoduje zwiększenie ilości pośrednich produktów rozpadu, takich jak pirogronian, mleczan czy kwas ketoglutazarowy we krwi i tkankach. Tiamina hamuje gromadzenie wymienionych toksycznych półproduktów, na które mięśnie, mięsień sercowy i OUN są szczególnie wrażliwe.

Witamina B₁ pełni także funkcje niekoenzymatyczne. Jest farmakologicznym antagonistą acetylocholino, co może tłumaczyć zmiany w układzie nerwowym powodowane jej niedoborem. Uczestniczy w budowie i czynności błon, przeciwdziała indukowanej cytotoksyczności, działa naprawczo w obszarze błony oraz wykazuje właściwości przeciwnuralgiczne.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Leczenie schorzeń wywołanych niedoborem witaminy B₁ wymaga jej suplementacji. Jest to postępowanie standardowe, powszechnie uznane i opisywane w literaturze. Stosowanie benfotiaminy u ludzi opiera się głównie na tej uznawanej na świecie istotności suplementacji w leczeniu chorób neurologicznych i sercowo-naczyniowych powodowanych awitaminozą.

Skuteczność benfotiaminy w leczeniu polineuropatii cukrzycowej i alkoholowej udowodniono także w szeregu badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo.

Polineuropatia cukrzycowa

W dwóch spośród powyższych badań oceniano benfotiaminę podawaną w monoterapii. W badaniu Haupt i wsp. (2005) pacjentom podawano odpowiednio 400 mg benfotiaminy lub placebo. Statystycznie istotną ($p=0,0287$) poprawę wyników neuropatii zaobserwowano w grupie otrzymującej lek, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Najbardziej wyraźnym skutkiem leczenia było zmniejszenie bólu. W badaniu BENDIP (*Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy*; Stracke i wsp. 2008) 165 pacjentom podawano placebo lub odpowiednio 300 mg albo 600 mg benfotiaminy. W czasie trwania leczenia (6 tygodni) odnotowano istotną poprawę wyników w skali do badania neuropatii NNS (*Neuropathy Symptom Score*) w grupie przyjmującej benfotiaminę (600 mg > 300 mg). W skali do badania ogólnych objawów TSS (*Total Symptom Score*), największą poprawę obserwowano w kategorii objawów bólowych, następnie - odrętwienia, pieczenia i parestezji. W otwartym długoterminowym przedłużeniu tego badania odnotowana poprawa dodatkowo się nasiliła.

Dwa randomizowane badania z podwójnie ślełą próbą kontrolowane placebo (Ledermann, 1989; Stracke, 1996) z zastosowaniem benfotiaminy w skojarzeniu z witaminą B₆ i B₁₂ potwierdzają wyniki badań nad benfotiaminą w monoterapii.

Polineuropatia alkoholowa

Benfotiaminę w monoterapii analizowano w dwóch badaniach. W badaniu Woelk i wsp. (1998) pacjentom podawano 320 mg benfotiaminy na dobę w tygodniach 1 - 4 oraz 120 mg - w tygodniach 5 - 8, w porównaniu z placebo. Zaobserwowano statystycznie istotną poprawę wyników neuropatii, funkcji motorycznych i odczucia drżenia w grupie, której podawano benfotiaminę, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wyniki te zostały poparte przez badania Anisimova i wsp. (2001) i Peters i wsp. (2006).

Benfotiamina charakteryzuje się bardzo niską toksycznością i dobrą tolerancją. Zazwyczaj opisywana jest dobra tolerancja i brak działań niepożądanych. W badaniach klinicznych nad benfotiaminą udokumentowano pojedyncze przypadki zaburzeń układu żołądkowo-jelitowego, jak wzdęcia, biegunka, zaparcia, nudności i ból brzucha. Związek przyczynowo-skutkowy z benfotiaminą nie jest jeszcze wystarczająco poznany i może być zależny od dawki. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia reakcji alergicznych.

Dzieci i młodzież

Spostrzeżenia dotyczące stosowania witaminy B₁ u dzieci opierają się przede wszystkim na doświadczeniu w leczeniu rzadkich form niedoboru witaminy B₁ (np. dziecięca postać beri-beri, złośliwa postać beri-beri, zaburzenia wrodzone lub metabolizm zależny od tiaminy). W leczeniu tych niedoborów u dzieci wymagane są duże dawki witaminy B₁. Zalecane są dawki tiaminy do 200 mg na dobę, a niekiedy do 1000 mg na dobę. Mając to na uwadze, wskazane są odpowiednie dawki benfotiaminy. Nie są jednak dostępne dane z badań klinicznych dotyczących stosowania benfotiaminy u dzieci i młodzieży. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży do 18 lat. W związku z obecnym stanem wiedzy nie jest zalecane stosowanie benfotiaminy u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym benfotiamina przechodzi przez żołądek w stanie niezmiennym, ponieważ nie ulega zmianom w środowisku kwaśnym. Wchłanianie odbywa się w dwunastnicy w sposób proporcjonalny do dawki, w przeciwieństwie do rozpuszczalnych w wodzie pochodnych tiaminy, które wykazują kinetykę związaną z saturacją substratem w jelicie cienkim. Przed wchłonięciem reszta fosforanowa musi zostać odszczepiona w ścianie jelita przez obecne tam pirofosfatazy. Po podaniu doustnym rozpuszczalnego w lipidach proleku – benfotiaminy, pod wpływem działania fosfatyz w jelicie zachodzi proces defosforylacji do rozpuszczalnej w tłuszczach S-benzoilotiaminy (SBT). Wchłania się ona skuteczniej niż rozpuszczalne w wodzie pochodne tiaminy i przedostaje się do środowiska wewnątrzkomórkowego z krążącej krwi. Wchłonięta dawka jest proporcjonalna do pola powierzchni pod krzywą (AUC).

Dystrybucja

Powstająca z benfotiaminy w ścianie jelita S-benzoilotiamina wchłania się w sposób bierny proporcjonalnie do dawki do krwiobiegu oraz komórek narządów docelowych dzięki dobrej rozpuszczalności w tłuszczach. Eksperymentalną ocenę wychwytu i rozkładu ³H-benfotiaminy (dawka: 200 μ Ci = 132 mg/kg) w układzie narządowym myszy przeprowadzono po podskórnym lub doustnym podaniu pojedynczej dawki w czasie od 1,5 do 96 godzin, a także po wielokrotnym podaniu 50 μ Ci = 33 mg/kg w okresie 5–7 dni. Wyniki analizy podania doustnego nie wykazały różnic jakościowych w porównaniu z podaniem podskórnym. Największą radioaktywność odnotowano we krwi, wątrobie i nerkach. Mięśnie i mózg uzyskały tylko od 5 do 20% wartości obserwowanych w wątrobie, co w przybliżeniu pozostawało na stałym poziomie przez cały okres przyswajania. Powstała tiamina rozmieszczona jest we krwi w sposób niejednorodny. 75% znajduje się w erytrocytach, 15% w leukocytach, a 10% w osoczu, gdzie wiąże się zwłaszcza z albuminą. Na podstawie pełnego autoradiogramu zwierzęcia z zastosowaniem znaczonej benfotiaminy, szczególnie wysoki poziom radioaktywności zaobserwowano w mózgu, mięśniu sercowym oraz przeponie.

Metabolizm

Doustne podanie benfotiaminy nagle zwiększa aktywność tiaminy we krwi pełnej, w czerwonych krwinkach, płynie mózgowo-rdzeniowym oraz moczu zarówno u osób z prawidłową zawartością jak i niedoborem tiaminy. Wewnątrz organizmu tiamina i jej rozpuszczalne w tłuszczach pochodne ulegają przekształceniu w difosforan tiaminy (TDP), czyli biologicznie aktywny metabolit. Podczas enzymatycznej przemiany benfotiaminy w tiaminę tworzy się kwas benzoesowy oraz hipurowy. Powstała tiamina może następnie ulec

przekształceniu w kwas tiaminowy, kwas metylotiazolooctowy (ang. *methylthiazole acetic acid*, MTA) i piraminę.

Eliminacja

W przypadku spożywania małych ilości benfotiaminy lub tiaminy, w moczu wydalana jest niezmieniona lub zmieniona w niewielkim stopniu tiamina. Jednakże, nadmiar tiaminy, który przekracza możliwości magazynowania w tkankach i zapotrzebowanie na koenzymy, zostaje gwałtownie usunięty przez nerki i wydalony z moczem w postaci niezmienionej, wolnej lub fosforylowanej, albo w postaci metabolitów takich jak pirymidyna czy fragmenty tiazolowe. Około 50% tiaminy wydalane jest w postaci niezmienionej lub jako estry siarczanowe. Pozostałość wydalana jest w postaci metabolitów, np. kwasu tiaminowego, MTA i piraminy.

Wydalanie tiaminy zachodzi w trzech etapach, z których pierwszy etap wstępny jest krótki (faza α) i trwa 0,15 godz., drugi - okres półtrwania β - wynosi 1 godzinę, zaś okres końcowy - około 2 dni.

Średni biologiczny okres półtrwania w 8. dniu codziennego domięśniowego podawania chlorowodoru tiaminy wynosi $3,8 \pm 1,6$ godziny, a doustnego podawania benfotiaminy $4,1 \pm 1,2$ godziny. Biologiczny okres półtrwania tiaminy powstałej z benfotiaminy wynosi odpowiednio: faza α - 5 godzin, faza β - 16 godzin. Średni biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) w osoczu wynosi dla benfotiaminy 3,6 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

a) Toksyczność ostra, podprzewlekła i przewlekła

Bardzo wysokie dawki witaminy B₁ powodują w modelu zwierzęcym bradykardię. Ponadto występują objawy blokady zwojów wegetatywnych i płytek ruchowych mięśni.

W badaniach toksyczności przewlekłej na zwierzętach nie stwierdzono zmian patologicznych narządów w przypadku dawek benfotiaminy 100 mg/kg.

b) Potencjał działania mutagennego i rakotwórczego

W warunkach stosowania klinicznego nie należy oczekiwać działania mutagennego witaminy B₁. Nie przeprowadzono długookresowych badań działania rakotwórczego witaminy B₁.

c) Toksyczny wpływ na rozród

Witamina B₁ jest aktywnie transportowana do płodu. Stężenia u płodu i u noworodka są większe niż stężenia witaminy B₁ u matki.

Nie przeprowadzono wystarczających badań wysokich dawek witaminy B₁ u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Talk

Powidon (K30)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kroskarmeloza sodowa

Glicerydy częściowe, długołańcuchowe

Skład otoczki (Opadry 07F28588):

Hypromeloza

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Sacharyna sodowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

10, 30, 60 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Flugfeld-Allee 24

71034 Böblingen

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer 23927

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

25.04.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Październik 2021