

**sp.zn. sukls202517/2009**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Benfogamma  
50 mg  
obalené tablety

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna obalená tableta obsahuje benfotiaminum 50,0 mg  
Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 58,2548 mg sacharózy a 0,3889 mg sirupu tekuté glukosy  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Obalená tableta.  
Popis přípravku: bílé, vypouklé obalené tablety o průměru 7,8 mm.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Terapie a profylaxe onemocnění způsobených nedostatkem vitamínu B1, pokud nelze tento problém řešit v rámci výživy.

Klinicky významný nedostatek vitamínu B1 může nastat v případech:

- nedostatečné a jednostranné výživy (např. beri-beri), dlouhodobé parenterální výživy, nevhodně koncipované diety, hemodialýzy, malabsorpce,
- chronického alkoholismu (alkoholová kardiomyopatie, Wernickeova encefalopatie, Korsakowův syndrom),
- zvýšené potřeby (např. v těhotenství a při kojení).

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Dávkování

V rámci profylaxe u dospělých a dětí nad 10 let je obvyklá dávka 1-2krát týdně 1 tableta, při terapii se doporučuje užívat 1-3krát denně 1 tabletu, v ojedinělých případech i více.

*Pediatrická populace*

Přípravek je určen pouze pro děti a dospívající starší 10 let.

Způsob podání

Obalené tablety se polykají celé a zapíjejí se trochou tekutiny.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření po použití**

Při užívání případných dalších přípravků s vitamínem B1 je nutná konzultace s lékařem. Benfogamma obsahuje sacharózu a sirup z tekuté glukózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázové deficienci by tento přípravek neměli užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Doposud nebyly zjištěny skutečnosti svědčící o teratogenitě a mutagenitě. Přípravek lze podávat i v době kojení.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Žádné ovlivnění se nepředpokládá.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na následujících frekvencích: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

##### Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: V ojedinělých případech může dojít k hypersenzitivním reakcím (kopřivka, exantém).

##### Gastrointestinální poruchy:

Velmi vzácné: V klinických studiích s benfotiaminem byly v jednotlivých případech dokumentovány gastrointestinální poruchy, např. nevolnost a jiné. Přesto se frekvence jejich výskytu významně nelišila od skupiny léčené placebem. Příčinný vztah výskytu těchto nežádoucích účinků a užívání benfotiaminu není dosud uspokojivě vysvětlen a může být závislý na dávce.

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

#### **4.9 Předávkování**

Případy intoxikace nebo jevy spojené s předávkováním nebyly doposud zjištěny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vitamin B1, samotný, ATC kód : A11DA

Vitamín B1 je esenciální léčivou látkou. Deriváty thiaminu rozpustné v tucích se v těle přeměňují na biologicky aktivní thiaminpyrofosfát (TPP, synonymum: kokarboxyláza). TPP pak ovlivňuje důležité

funkce při výměně uhlohydrátů. TPP působí jako koenzym při přeměně pyruvátu na acetyl-CoA a při transketoláze v pentózovém fosfátovém cyklu. Kromě toho působí při přeměně alfa-ketoglutarátu na sukcinyl-CoA v cyklu kyseliny citrónové. Na základě úzkých vazeb v látkové výměně existují interakce s ostatními vitamíny B-komplexu. Kokarboxyláza je mj. koenzymem pyruvátdehydrogenázy, jež hraje klíčovou roli v oxidativním odbourávání glukózy. Vzhledem k tomu, že získávání energie v nervových buňkách probíhá hlavně na základě oxidativního odbourávání glukózy, je dostatečné zásobování thiaminem pro fungování nervů nezbytné. Při zvýšené hladině glukózy se zvyšuje i potřeba thiaminu.

Absence dostatečného množství kokarboxylázy v krvi vede k obohacování intermediárních produktů odbourávání, jakými je pyruvát, laktát a ketoglutarát v krvi a v tkáních, na něž citlivě reaguje svalstvo, myokard a centrální nervová soustava. Benfotiamin zabraňuje kumulaci těchto toxických látek.

K určení statusu vitamínu B1 se hodí měření aktivity enzymů v erythrocytech závislé na thiaminpyrofosfátu, jako např. transketolázy (ETK) a míry její aktivovatelnosti (koeficient aktivizace  $\alpha$ -ETK). Koncentrace ETK v plazmě se pohybují v hodnotách mezi 2 - 4  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

Antineuralgický účinek vitamínu B1 (příp. benfotiaminu) byl prokázán na základě experimentů se zvířaty. I v oblasti léčení osob závislých na alkoholu byl zjištěn pozitivní vliv na transketolázy jakožto na aktivizační faktory.

Účinek vysoce dimenzovaných dávek vitamínu B1 při terapii Wernickeovy encefalopatie je prokázán a je hodnocen jako doklad o přímém působení vitamínu na centrální nervovou soustavu.

Účinek benfotiaminu při diabetické polyneuropatii byl doložen v několika dvojitéch slepých studiích s placebovou kontrolou. V Ledermannově studii (1989) byl nasazen kombinovaný preparát s benfotiaminem, vitaminem B6 a vitaminem B12. V průběhu terapie došlo již během tří týdnů k významnému zlepšení neuropatie a vibračního cití. V rámci hodnocení neuropatie došlo k výraznému snížení poruch senzibility. Co se týče citlivosti na bolest, došlo v rámci nasazení účinného prostředku ke zlepšení u 47 % pacientů, u placebo pouze u 10 %. Strackeho a Federlinův výzkum (1996) dokládá účinky kombinovaného preparátu obsahujícího benfotiamin při diabetické polyneuropatii na základě objektivního parametru rychlosti šíření nervových vzruchů. I dlouhodobá pozorování prováděná po celkovou dobu 12 měsíců potvrzují tento pozitivní efekt.

V další dvojité slepé placebem kontrolované studii bylo po podání monopreparátu s benfotiaminem dosaženo významného zlepšení ukazatelů neuropatie (interní firemní údaje, 1993).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vitamín B1 se vyskytuje ve většině potravin v biologicky aktivní formě jako thiaminpyrofosfát. Při absorpci se musí zbytek fosfátu odštěpit na stěně střeva pomocí pyrofosfatáz, jež se tam nacházejí. Při vstřebávání působí duální dávkový transportní mechanismus, a to aktivní resorpce až do koncentrací  $< 2 \mu\text{mol}$ , a pasivní difúze při koncentracích  $> 2 \mu\text{mol}$ . Na základě komparativního zkoumání se ukázalo, že benfotiamin se vstřebává rychleji, lépe a ve větší míře než thiaminhydrochlorid, rozpustný ve vodě.

V organismu se denně odbourá asi 1 mg thiaminu. Přebytek thiaminu se vylučuje močí.

Po perorálním podání benfotiaminu (Pro-Drug) rozpustného v tucích dojde ve střevě na základě fosfatáz k defosforylaci na S-benzoylthiamin (SBT). Ten se lépe vstřebává než ve vodě rozpustné thiaminové deriváty a dostává se z cirkulující krve do buněk. Tam probíhá enzymatická debenzoylace na thiamin, jenž se následně přeměňuje na základě thiaminkinázy na aktivní koenzymovou formu (kokarboxyláza, syn. thiaminpyrofosfát). Pomocí benfotiaminu se dosahuje intracelulárně podstatně vyšších koncentrací thiaminu a aktivních koenzymů než při perorálně podávaných hydrofilních thiaminových derivátech.

Resorpce benfotiaminu probíhá proporcionálně ve vztahu k dávkám, protože tato substance nevykazuje na základě své rozpustnosti v tucích (na rozdíl od thiaminu) kinetiku nasycenosti.

U benfotiaminu bylo prokázáno, že v organismu vznikají biologicky aktivní koenzymy thiaminpyrofosfát a thiamintrifosfát. Na základě radiodiagnostiky byla s označeným benfotiaminem prokázána obzvláště vysoká radioaktivita v mozku, v srdečních svalech a v bariéře pokusných zvířat.

Biologická dostupnost léčiva

Po perorálním podání benfotiaminu lze v plazmě a v odstředěných krevních buňkách prokázat vyšší a déletrvající koncentrace thiaminu a biologicky aktivních koenzymů než v případě podání ekvivalentního množství thiaminhydrochloridu. U benfotiaminu bylo prokázáno, že ze substance v organismu vznikají biologicky aktivní koenzymy thiaminpyrofosfát a thiamintrifosfát. Na základě radiodiagnostiky byla s označeným benfotiaminem prokázána obzvláště vysoká radioaktivita v mozku, v srdečních svalech a v bránici pokusných zvířat.

Ostatní údaje

Výskyt a pokrytí potřeby

Vitamin B1 je ve své biologicky aktivní formě široce rozšířen jako thiaminpyrofosfát jak v rostlinné, tak v živočišné říši. Rostliny a některé mikroorganismy jsou vůči thiaminu autotrofní. Člověk patří mezi organismy, které jsou ve vztahu k thiaminu heterotrofní.

Vzhledem k vysoké rychlosti spotřeby a omezeným možnostem uložení je zapotřebí konzumovat thiamin k pokrytí denní potřeby v dostatečném množství. V celém těle je ho asi 30 mg, z toho ve svalech asi 40 %.

Minimální potřeba vitamínu B1 u člověka činí 0,3 mg/1000 kcal. V rámci prevence nedostatku této substance se doporučuje denní přísun vitamínu B1 v rozmezí 1,3 až 1,5 mg u mužů a 1,1 - 1,3 mg u žen. V době těhotenství je třeba připočítat ještě 0,3 mg; v době kojení 0,5 mg.

Projevy deficitu

Symptomy při naprostém deficitu vitamínu B1 (beri-beri) jsou periferní neuropatie s poruchami citlivosti, svalová ochablost, centrálně podmíněné poruchy koordinace, ataxie, paréza a psychické, gastrointestinální a kardiovaskulární poruchy. Rozlišujeme suchou a mokrou formu avitaminózy při nedostatku vitamínu B1. U mokré formy se dodatečně objevují rozsáhlé edémy. V případě chronického alkoholismu může nedostatek vitamínu B1 přispět ke kardiomyopatii s dilatací pravé komory, k polyneuropatii, Wernickeově encefalopatii a Korsakowovu syndromu.

Nedostatek vitamínu B1 lze zjistit mj. na základě

- snížené koncentrace thiaminu v krvi, plazmě, v krevních buňkách,
- sníženého vylučování thiaminu v moči a snížené aktivity transketoláz, zvýšeného aktivačního koeficientu transketolázy u erytrocytů (alphaETK).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podle toxikologických výzkumů má thiamin celkově velice široký terapeutický záběr.

Po perorálním podávání 50 mg/kg denně králíkům po dobu 4 týdnů nebyly zjištěny žádné vedlejší účinky a histologicky žádné změny tkáně. Potkani tolerovali dávky mezi 0,08 - 1 mg thiaminu po tři generace bez vedlejších účinků. Tato dávka přitom 50 - 100krát převyšuje denně doporučené množství.

Akutní toxicita benfotiaminu činí při perorálním podávání u myší 15 g/kg, při intravenózním podávání 2,2 g/kg a v případě parenterální aplikace 1,81 g/kg. Ani při pokusu zaměřeném na chronickou toxicitu nebyly zjištěny patologické změny na orgánech, dokonce ani v případě vysokých dávek odpovídajících 100 mg/kg.

Na neuroblastech u myší (N1 E-115) byl vitamin B1 zkoumán ve srovnání s řadou jiných substancí z hlediska teratogenity. Až do koncentrace  $1 \times 10^{-3}$  (M) nebyly u thiaminhydrochloridu žádné teratogenní účinky prokázány. Podobné výsledky vykazují i testy v případě benfotiaminu.

Co se týče případné karcinogenity derivátů vitamínu B1 rozpustných v tucích, nejsou známa žádná podezření.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Jádro tablety:

mastek, kukuřičný škrob, sacharóza, želatina, kyselina stearová (E 570), magnesium-stearát,

Obalová vrstva:

koloidní bezvodý oxid křemičitý, kaolin, glyceromakrogol-hydroxystearát, arabská klovatina, sacharóza, kukuřičný škrob, natrium-lauryl-sulfát, povidon 25, mastek, oxid titaničitý (E 171), sodná sůl karmelosy, uhličitan vápenatý (E 170), sirup tekuté glukózy, makrogol 6000, montanglykolový vosk

## **6.2 Inkompatibility**

Benfotiamin ve velké míře nevykazuje inkompatibility vlastní thiaminu. Pouze v kombinaci s aminofylinem, s vitamínem C, dále pod vlivem vysokých teplot a velké vlhkosti vzduchu a v kombinaci s vitamínem B2 projevila substance barevné změny.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr Al/PVC/PVDC, krabička

Velikost balení: 30, 50, 60, 100 obalených tablet.

Klinická balení: 500, 1000 a 5000 obalených tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Wörwag Pharma GmbH & Co.KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen, Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

86/355/95-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26.6.2002

Datum posledního prodloužení registrace: 11.2.2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11.2.2015