

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Benfogamma®

Бенфогамма®

2. Количествен и качествен състав

1 обвита таблетка съдържа :

50,0 mg Benfotiamine (мастноразтворим дериват на витамин В₁).

3. Лекарствена форма

обвити таблетки

4. Клинични данни

4.1. Показания

Основни области на приложение на Benfogamma® са профилактиката и терапията на състояния на клинично изявен дефицит на витамин В₁, доколкото същите не могат да бъдат отстранени чрез подходящ начин на хранене.

Състояния на В₁ - дефицит може да настъпят:

- при недостатъчно и неправилно хранене (напр. берибери), парентерално хранене за продължителен период от време, пълно гладуване, хемодиализа, малабсорбция
- при хроничен алкохолизъм (алкохолна кардиомиопатия, енцефалопатия на Вернике, синдром на Корсаков)
- при повишена потребност

Дефицитът на витамин В₁ може да доведе до полиневропатия.

4.2. Дозировка и начин на приложение за възрастни и когато е необходимо, за деца

Дозировка с единични и дневни дози

За предотвратяване на дефицит на витамин В₁: 1-2 пъти седмично по 1 таблетка Benfogamma.

За лечение на витамин В₁-дефицит: 1-3 пъти дневно по 1 таблетка, а в редки случаи и повече.

За лечение на определени неврологични заболявания (полиневропатии), които могат да бъдат причинени от дефицит на витамин В₁: 1-3 пъти дневно по 1 таблетка, а в редки случаи и повече.

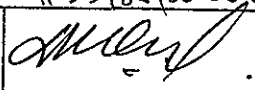
Начин и продължителност на приложение

Таблетките да се поглъщат с малко течност без да се дъвчат.

Продължителността на приема се определя в зависимост от успеха на терапията.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към бенфотиамин/тиамин или към някой от помощните съставки.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13487/22.06.06	
695/25.04.06	



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради съдържанието на глюкозен сироп и захароза, пациентите с редки наследствени проблеми като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорция или захарозо-изомалтозна недостатъчност, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Не са известни.

4.6. Бременност и кърмене

При бременност и кърмене Benfogamma® трябва да се прилага само тогава, когато лабораторнодиагностично е открит значителен тиаминов дефицит. При това Benfogamma® трябва да се прилага само за кратък период от време, тъй като не са налични данни за ефекта от предозиране по време на бременност и кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очакват такива въздействия.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В единични случаи могат да се проявят реакции на свръхчувствителност (уртикария, екзантема).

4.9. Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти)

Поради голямата терапевтична ширина, до сега не са познати явления на предозиране.

1. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Естествено срещана форма и покриване на организмовите потребности

Витамин В₁ е широко разпространен в растителния и животинския свят, в биологично активната си форма - като тиаминпирофосфат. Растенията и някои микроорганизми са тиаминавтотрофни. Човекът се причислява към тиаминхетеротрофните организми.

Поради високата степен на метаболизъм и ограничената способност за акумулиране на тиамин, е необходимо ежедневно приемане на достатъчни количества за задоволяване на тиаминовата потребност. Общата наличност на тиамин в организма възлиза на около 30 mg. 40% от тях се намират в мускулатурата.

Минималната потребност от витамин В₁ при човека възлиза на 0,3 mg/1000 kcal.

За предотвратяване на дефицит се препоръчва дневен прием за мъже от 1,3 до 1,5 mg, а за жени от 1,1 до 1,3 mg. През бременността е необходимо допълнително количество от 0,3 mg дневно, а през периода на кърмене - 0,5 mg дневно.

Симптоми при дефицит на витамин В₁

Симптоми на явно изразен В₁- дефицит (берибери) са периферните невропатии със сетивни нарушения, мускулна слабост, централно обусловени нарушения в координацията, атаксия, парези, както и психични, стомашно-чревни и сърдечносъдови смущения. Различават се суха и влажна форма на витамин В₁-авитаминоза. При сухата форма на заболяването се наблюдават симптоми от страна на нервната система, а при влажната форма – симптоми, предимно от страна на



сърдечно-съдовата система. При втората форма се наблюдават допълнително масивни отоци. Липсата на витамин В₁ при хроничен алкохолизъм може да доведе до кардиомиопатия с дилатация на десния вентрикул, полиневропатия, енцефалопатия на Вернике и синдром на Корсаков.

Допълнителни индикации за констатиране на дефицит на витамин В₁ са:

- понижени концентрации на тиамин в цяла кръв, плазма и кръвни клетки;
- понижено отделяне на тиамин в урината и понижена транскетолазна активност;
- повишен коефициент на транскетолазно активиране на еритроцитите (алфа-ЕТК)

Витамин В₁ е есенциално активно вещество. Мастноразтворимият дериват бенфотиамин в организма се превръща в биологично активен тиаминпирофосфат (ТРР). ТРР се намесва във важни функции на въглехидратната обмяна. Тиаминпирофосфатът функционира като коензим при превръщането на пируват в ацетил-СоА и при транскетолазата в пентозофосфатния цикъл. Освен това той участва при превръщането на алфа-кетоглутарата в сукцинил-СоА, в цикъла на лимонената киселина. Поради тесни връзки в обмяната на веществата възникват взаимодействия с останалите витамини от В-комплекса.

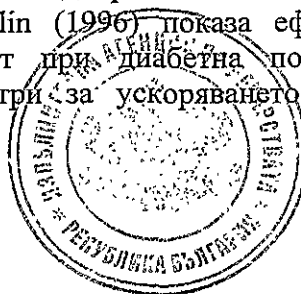
Кокарбоксилазата е коензим на пируватдеhidрогеназата, която заема ключова роля в окислителното разграждане на глюкозата. Тъй като получаването на енергия в нервните клетки се извършва главно чрез окислително разграждане на глюкоза, то достатъчното снабдяване с тиамин е абсолютна необходимост за функционирането на нервите. При по-високи нива на глюкоза е на лице завишена потребност от тиамин.

Липсата на достатъчно количество кокарбоксилаза в кръвта води до насищане на кръвта и тъканите с междинни разпадни продукти като пируват, лактат и кетоглутарат, към които мускулатурата на миокарда и ЦНС реагират с особена чувствителност. Бенфотиаминът възпрепятства кумулирането на тези токсични вещества.

За определяне на организмовия статус по отношение на витамин В₁ са подходящи изследвания на тиаминдифосфатзависимата ензимна активност на еритроцитите, като напр. транскетолазата (ЕТК) и степента на нейната активност (коефициент на активиране на α -ЕТК). Концентрациите на ЕТК в плазма са между 2 и 4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Антиневралгичния ефект на витамин В₁ (или на бенфотиамина) е демонстриран при опити с животински модели. От случаите на лечение на алкохолици, е установено позитивно влияние върху транскетолазите, като активиращи фактори.

Ефективността на тиамин при диабетната полиневропатия показана в няколко двойно-слепи плацебо-контролирани изследвания. В изследването на Ledermann (1989) е използван комбиниран препарат съдържащ бенфотиамин и витамин В₁₂. По време на терапевтичния курс е отбелязано значително подобрене на невропатичния статус и вибрационния усет в рамките на 3 седмици. Статусът включваше значително подобрене на сензорните смущения. По време на лечението с верум беше постигнато подобрене по отношение на болковата чувствителност при 47% от пациентите, докато лечението с плацебо даде подобрене само при 10 % от пациентите. Изследването на Stracke и Federlin (1996) показва ефективност на комбинирания бенфотиамин-съдържащ препарат при диабетна полиневропатия. Използвани са обективни параметри за ускоряването на нервната



проводимост. Този позитивен ефект е потвърден и от дългосрочно наблюдение, извършено в рамките на 12 месеца.

В последващо плацебо-контролирано двойно сляпо изследване беше постигнато значително подобрение на невропатичния статус при използване на бенфотиамин-монопрепарат (вътрешнофирмени данни 1993).

5.2. Фармакокинетични свойства

Витамин В₁ се съдържа в повечето хранителни продукти в биологично активна форма - тиаминпирофосфат. За да се извърши абсорбция, от молекулата трябва да бъде отцепен фосфатният остатък, с помощта на намиращите се при чревната стена пирофосфатази. Приема се, че резорбирането се извършва чрез дозозависим двоен транспортен механизъм, а именно: активна абсорбция до концентрации под 2 μmol и пасивна дифузия при по-високи дози.

В организма се разгражда дневно около 1 mg тиамин. Излишъкът от тиамин се излъчва чрез урината.

След перорален прием на липидоразтворимия прекурсор бенфотиамин, фосфатазите в червата извършват дефосфорилирането му до мастноразтворим S-Benzoilthiamine (SBT). SBT се резорбира по-добре, отколкото водноразтворимите тиаминови деривати и достига чрез циркулиращата кръв до вътрешността на клетките. Там се извършва ензимно дебензоилиране до тиамин, който накрая под въздействие на тиаминкиназата се превръща в активна коензимна форма (кокарбоксилаза, синоним на тиаминдифосфат). С бенфотиамин се постига съществено по-висока вътреклетъчна концентрация на тиамин и на активен коензим, отколкото при перорален прием на водоразтворими тиаминови деривати.

Бенфотиаминът се абсорбира пропорционално на дозата, тъй като за разлика от тиамин, той няма кинетика на насищане поради своята липидоразтворимост.

За бенфотиаминът се доказва още, че от него в организма възникват биологично активните коензими тиаминпирофосфат и трифосфат. Въз основа на автордиографии на цели животински организми чрез маркиран бенфотиамин, можеше да бъдат доказани особено високи стойности на радиоактивност (респ. концентрация) в мозъка, сърдечния мускул и диафрагмата.

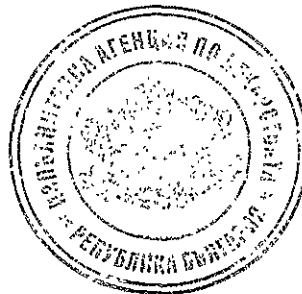
Бионаличност

Липидоразтворимият прекурсор бенфотиамин по своята кинетика се различава съществено от водоразтворимите тиаминови деривати. Бенфотиаминът също превъзхожда чувствително и другите липидоразтворими тиаминови деривати.

Доказана е многократно по-висока бионаличност на бенфотиамин, в сравнение с тиамин мононитрат и алитиамините фурзултиамин и тиамин дисулфид. Също така в хода на изследване за бионаличност при 20 доброволци-спортисти, след натоварване с бенфотиамин бяха доказани сигнификантно по-високи тиаминови нива в плазма, хемолизат и в еритроцити, отколкото при прием на водоразтворими тиаминови деривати. След прием на еквимоларни количества бенфотиамин и тиамин мононитрат се установи, че бенфотиаминът е с 5-пъти по-висока бионаличност, в сравнение с тиамин мононитрата. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) е била до 16 пъти по-висока.

5.3. Предклинични данни за безопасност

5.3.1. Остра, субхронична и хронична токсичност



Според токсикологични проучвания, тиаминът притежава много голяма терапевтична ширина.

След перорално приложение на 50 mg/kg дневно в продължение на 4 седмици, при опитни зайчета не бяха установени никакви странични действия и никакви хистологични изменения в тъканите. Острата токсичност на бенфотиамина, след перорално приложение върху мишки, възлиза на 15 g/kg, при интравенозно приложение (i.v.) - 2,2 g/kg, а след интраперитонеална апликация (i.p.) - 1,81 g/kg. Дори при проведен опит за хронична токсичност с високи дози (отговарящи на 100 mg/kg), не бяха установени патологични органни промени.

Животинските експериментите за хронична токсичност при плъхове не можаха да установят наличие на патохистологични изменения. Плъховете толерираха дози от 0,08 mg до 1 mg тиамин, като до 3 поколения не се установяват странични действия.. Тази доза е 50 - 100 пъти по-висока от препоръчваната дневна доза.

5.3.2. Мутагенен и туморогенен потенциал

Витамин В₁ беше изследван за тератогенност, в сравнение с редица други субстанции, в невробласти на мишки (N1 E-115). До концентрация от 1×10^{-3} (M) не можаха да бъдат доказани никакви тератогенни ефекти на тиаминхидрохлорида. Подобни резултати са на лице и за бенфотиамин.

Няма познания за канцерогенността на мастноразтворимите деривати на тиамин.

5.3.3. Репродуктивна токсичност

Витамин В₁ се транспортира активно в плода. В плода и в новороденото се поддържат по-големи концентрации, отколкото в организма на майката. Не са провеждани опити с терапевтични дози по време на бременност и кърмене. Затова препоръчваните дневни дози от 1.4 mg до 2.3 mg могат да се превишават само за кратко време при наличие на значителен лабораторно-диагностично доказан тиаминов дефицит.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Maize starch, sucrose, gelatine, talc, stearic acid, magnesium stearate.

Обвивка на таблетката:

Colloidal anhydrous silica, kaolin heavy, macrogolglycerol hydroxystearate, acacia, sucrose, maize starch, sodium lauryl sulfate, povidone K25, talc, titanium dioxide (E171), carmellose sodium, calcium carbonate, glucose syrup, macrogol 6000, montan glycol wax.

- не съдържа глутен и лактоза-

6.2. Физико-химични несъвместимости

До сега не са известни такива.

6.3. Срок на годност, когато е необходимо след разреждане, разтваряне, суспендиране на лекарствения продукт или след първо отваряне на първичната опаковка

Срокът на годност на лекарствения продукт е 5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

