

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Benfotiamin Wörwag Pharma 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg benfotiamina (v maščobah topni derivat vitamina B₁).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bela ovalna filmsko obložena tableta z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Benfotiamin Wörwag Pharma 300 mg je indicirano pri odraslih za:

- zdravljenje in profilaksa stanj, povezanih s kliničnim pomanjkanjem vitamina B₁ (npr. nevropatij in srčno-žilnih motenj), če le-teh ni mogoče odpraviti s pomočjo prehranskih ukrepov.

Do klinično potrjenega pomanjkanja vitamina B₁ lahko pride zaradi: podhranjenosti, posta, dolgotrajnega parenteralnega prehranjevanja, hemodialize, malabsorpcije, kroničnega alkoholizma (alkoholne toksične kardiomiopatije, Wernickejeve encefalopatije, Korsakovega sindroma) ali povečane potrebe po tem vitaminu (npr. med nosečnostjo in dojenjem).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek za zdravljenje kliničnega pomanjkanja vitamina B₁ je 1 tableta (300 mg) benfotiamina enkrat na dan.

Priporočeni odmerek za profilakso stanj, povezanih s kliničnim pomanjkanjem vitamina B₁ (npr. nevropatij in srčno-žilnih motenj), če le-teh ni mogoče odpraviti s pomočjo prehranskih ukrepov, je ½ tablete (150 mg) benfotiamina enkrat na dan.

Največji dnevni odmerek je 3 tablete (900 mg) benfotiamina.

Trajanje zdravljenja je odvisno od terapevtskega odziva.

Zdravilo Benfotiamin Wörwag Pharma 300 mg se na začetku zdravljenja v primeru pomanjkanja vitamina B₁ jemlje najmanj 3 tedne. Po tem obdobju nadaljujemo z vzdrževalnim zdravljenjem glede na terapevtski odziv s 150 mg oziroma 300 mg odmerkom benfotiamina. Če po 3 tednih zdravljenja pomanjkanja vitamina B₁ ni terapevtskega odziva oziroma je ta nezadosten, je treba znova razmisliti o smiselnosti zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Benfotiamin Wörwag Pharma 300 mg pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolniki z okvaro ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolniki z okvaro jeter

Varnost in učinkovitost pri bolnikih z okvaro jeter nista bili dokazani.

Način uporabe

Filmsko obloženo tableto zaužijemo z zadostno količino tekočine (npr. kozarec vode). Tablete se lahko vzame kadarkoli čez dan. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na benfotiamin/tiamin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

5-fluoruracil inaktivira tiamin, saj 5-fluoruracil kompetitivno zavira fosforilacijo tiamina v tiamin difosfat.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V času nosečnosti je priporočeni dnevni vnos vitamina B₁ 1,4 – 1,6 mg. Ta odmerek se lahko v času nosečnosti preseže le, če je pri bolnici dokazano pomanjkanje vitamina B₁, saj varnosti dajanja odmerkov, višjih od priporočenih dnevnih odmerkov, zaenkrat še niso dokazali.

Zdravilo Benfotiamin Wörwag Pharma 300 mg se lahko v času nosečnosti uporabi samo, če je pomanjkanje vitamina B₁ potrjeno in če lečeči zdravnik presodi, da je uporaba nujno potrebna.

Dojenje

Med dojenjem je priporočeni dnevni vnos vitamina B₁ 1,4 – 1,6 mg. Ta odmerek se lahko v času nosečnosti preseže le, če je pri bolnici dokazano pomanjkanje vitamina B₁, saj varnosti dajanja odmerkov, višjih od priporočenih dnevnih odmerkov, zaenkrat še niso dokazali. Vitamin B₁ prehaja v materino mleko.

Zdravilo Benfotiamin Wörwag Pharma 300 mg se lahko med dojenjem uporabi samo, če je pomanjkanje vitamina B₁ potrjeno in če lečeči zdravnik presodi, da je uporaba nujno potrebna.

Plodnost

Klinični podatki o vplivu benfotiamina na plodnost niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Benfotiamin Wörwag Pharma 300 mg nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Za oceno neželenih učinkov so kot osnova uporabljene naslednje pogostnosti pojavljanja:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni imunskega sistema:

Zelo redki: preobčutljivostne reakcije (koprivnica, eksantem).

Bolezni prebavil:

Zelo redki: V kliničnih študijah z benfotiaminom so v posameznih primerih poročali o želodčno-črevesnih motnjah kot so napenjanje, driska, zaprtje, navzea ter bolečine v trebuhu. Vzročna povezava z benfotiaminom še ni dovolj raziskana in je lahko pogojena z odmerkom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ob trenutni peroralni uporabi in širokem terapevtskem obsegu zaenkrat niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja zdravila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: A11DA03, oznaka ATC: Vitamini, vitamin B1, enokomponentna zdravila in v kombinaciji z vitaminoma B6 in B12; benfotiamin

Mehanizem delovanja

Vitamin B₁ je vitamin in kot tak predstavlja esencialna učinkovina s številnimi pomembnimi fiziološkimi nalogami. V maščobi topno predzdravilo benfotiamin se v organizmu pretvori v biološko dejavni tiamin difosfat (TDP).

Pomanjkanje vitamina B₁ pri človeku povzroča bolezen, znano kot beriberi, ki prizadene predvsem živčevje (suhi beriberi) ter srce in ožilje (mokri beriberi). Najizrazitejši klinični znaki pomanjkanja tiamina so povezani z živčevjem. Prevladujeta polinevritis in paraliza perifernih živcev. V osrednjem živčevju pri človeku lahko pomanjkanje tiamina povzroči Wernickejevo encefalopatijo in periferne nevropatije.

Posledice klinično pomembnega pomanjkanja vitamina B₁ so občutne zdravstvene motnje, ki zahtevajo zdravljenje z dodajanjem vitamina B₁. Običajno se zdravljenje izvaja z nadomeščanjem vitamina B₁. Primerljive alternative ni.

Eksperimentalne in klinične študije nakazujejo tudi, da učinkovitost tega vitamina presega meje nadomeščanja vitamina B₁ zaradi pomanjkanja le-tega, predvsem na področju zdravljenja motenj presnove ogljikovih hidratov njihovih in posledic.

Farmakodinamični učinki

Vitamin B₁ deluje v encimskem sistemu kot pomemben koencim, poleg tega pa opravlja tudi fiziološko pomembne ne-koencimske naloge. Najpomembnejša koencimska oblika tiamina je tiamin difosfat (TDP), ki v telesu nastane iz tiamina ali benfotiamina. TDP sodeluje v pomembnih procesih presnove ogljikovih hidratov. TDP deluje kot koencim pri pretvorbi piruvata v acetyl-CoA ter skupaj s transketolazo v ciklusu pentoza fosfata. Aktivno sodeluje tudi pri pretvorbi alfa-ketoglutarata v sukcinil-CoA v ciklusu citronske kisline. Ker je podlaga za proizvodnjo energije v živčnih celicah v glavnem oksidativna razgradnja glukoze, je ustrezen vnos tiamina nepogrešljiv za delovanje živčevja. Zvišane vrednosti glukoze so povezane z večjo potrebo po tiaminu.

Pomanjkanje vitamina B₁ povzroči zvišanje koncentracij posrednih razgradnih produktov kot so piruvat, laktat in ketoglutarat v krvi in tkivih, na katere so še posebej občutljivo odzivajo mišice, miokard in osrednje živčevje. Benfotiamin zavira kopičenje teh toksičnih snovi.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje bolezni, povzročenih zaradi pomanjkanja vitamina B₁, zahteva nadomeščanje vitamina B₁. Že desetletja je to uveljavljen in mednarodno priznan standard, objavljen tudi v ustrezni strokovni literaturi. Uporaba benfotiamina pri človeku temelji primarno prav na tem mednarodno priznanem pomenu dodajanja tega biološkega dejavnika za zdravljenje nevroloških in srčno-žilnih stanj pomanjkanja.

Za benfotiamin je značilna zelo nizka toksičnost in dobra tolerabilnost. Poročajo, da ga uporabniki na splošno dobro prenašajo in navadno nimajo neželenih učinkov. V kliničnih študijah z benfotiaminom so zabeležili posamezne primere želodčno-črevesnih težav kot so flatulenca, driska, zaprtje, navzeja in trebušne bolečine. Vzročne povezave z benfotiaminom še niso povsem pojasnili in je lahko odvisna od odmerka. V zelo redkih primerih so poročali o pojavu alergijskih reakcij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po jemanju benfotiamina slednji prehaja skozi želodec v nespremenjeni obliki, saj je stabilen v kislem okolju. Absorbira se v dvanajstniku, sorazmerno glede na odmerek, za razliko od vodotopnih derivatov tiamina, ki kažejo kinetiko nasičenja v tankem črevesu. Benfotiamin se absorbira bolj učinkovito kot v vodi topni derivati tiamina ter iz krvi v obtoku prehaja v znotrajcelično okolje. Absorbirani odmerek je sorazmeren z AUC.

Porazdelitev

S-benzoiltiamin, ki nastane iz benfotiamina v črevesni steni sorazmerno glede na odmerek, zaradi dobre topnosti v maščobah pasivno prehaja v krvni obtok in celice ciljnih organov. Privzem in porazdelitev ³H-benfotiamina (odmerek: 200 µCi = 132 mg/kg) v organskem sistemu miši sta bila ocenjena po enkratni subkutani ali peroralni uporabi kot tudi po večkratni uporabi odmerka 50 µCi = 33 mg/kg v obdobju 5-7 dni. Rezultati po peroralni uporabi v primerjavi s subkutano uporabo niso pokazali nikakršnih kvalitativnih razlik. Najvišja aktivnost je bila izmerjena predvsem v krvi, jetrih in ledvicah. Mišice in možgane doseže samo 5-20 % jetrnih vrednosti, ki tekom celotnega časovnega razpona privzema ostanejo v večji meri stalne. Nastali tiamin je nehomogeno porazdeljen po celotni

krvi; 75 % tiamina se nahaja v eritrocitih, 15 % v levkocitih in 10 % v plazmi, kjer se veže pretežno na albumine.

Biotransformacija

Po peroralnem dajanju benfotiamina se pri osebah z normalnimi vrednostmi tiamina kot tudi tistih s pomanjkanjem tiamina naglo poveča aktivnost slednjega v celotni krvi, rdečih krvnih celicah, cerebrospinalni tekočini in urinu. V telesu se tiamin in njegovi v maščobi topni derivati pretvorijo v tiamin difosfat (TDP), ki je biološko aktiven presnovek.

Pri encimski pretvorbi benfotiamina v tiamin nastaneta benzojska kislina in hipurna kislina. Nastali tiamin se lahko nato pretvori v tiaminsko kislino, metiltiazol očetno kislino in piramin.

Izločanje

Po jemanju nizkih odmerkov benfotiamina ali ob prisotnosti nizkih vrednosti tiamina se v urin izloči malo ali nič tiamina v nespremenjeni obliki. Vendar pa se presežki absorbiranega tiamina, ki ga tkiva ne morejo skladiščiti in ga koencim ne potrebuje, hitro izločijo skozi ledvica v urin nespremenjeni, v prosti obliki ali fosforilirani, ali v obliki presnovkov, vključno s pirimidinom in tiazolnimi skupinami. Približno 50 % tiamina se izloči v nespremenjeni obliki ali esterificiranega s sulfatom. Ostanki so številni presnovki, med njimi tiaminska kislina, metiltiazol očetna kislina in piramin.

Izločanje tiamina poteka v treh stopnjah: začetna kratka stopnja (α -stopnja), ki traja 0,15 ure, β -stopnja z razpolovnim časom, ki traja 1 uro, in končna stopnja, ki traja približno 2 dni.

Povprečni razpolovni čas izločanja na 8. dan vsakodnevnega jemanja je $3,8 \pm 1,6$ ur po intramuskularnem jemanju tiamin klorid hidroklorida ter $4,1 \pm 1,2$ uri po peroralnem jemanju benfotiamina. Za tiamin, ki nastane iz benfotiamina, je bil ugotovljeni razpolovni čas izločanja α -stopnje 5 ur, β -stopnje pa 16 ur. Povprečni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) v plazmi za benfotiamin je 3,6 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost po enkratnem in po ponovljenih odmerkih:

Pri živalih zelo visoki odmerki vitamina B₁ povzročajo bradikardije. Poleg tega se pojavljajo tudi simptomi zavore vegetativnih ganglijev in mišičnih motoričnih ploščic.

Študije kronične toksičnosti na živalih pri odmerkih benfotiamina 100 mg/kg niso pokazale organopatoloških sprememb.

Mutageni in kancerogeni potencial (Genotoksičnost in kancerogenost):

Pri pogojih klinične uporabe ni pričakovati nobenih mutagenih učinkov vitamina B₁. Dolgoročne študije na živalih glede kancerogenosti vitamina B₁ niso na voljo.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja (Reproduktivna toksičnost):

Vitamin B₁ aktivno prehaja v plod. Koncentracije vitamina B₁ pri plodu in novorojenčku so višje od koncentracije vitamina B₁ pri materi.

Visoki odmerki vitamina B₁ v raziskavah na živalih niso bili dovolj raziskani.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

brezvodni koloidni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
povidon
smukec (E553b)
dolgoverižni delni glicerid

Obloga tablete
hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
natrijev saharinat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVDC/PVC-aluminijevi pretisni omoti
Pakiranja s 30 (3x10 tbl), 60 (6x10 tbl), 100 (10x10 tbl) filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00264/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.04.2013
Datum zadnjega podaljšanja: 6. 7. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 10. 2021