

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Беневракс 40 mg/90 mg/0,25 mg филмирани таблетки
Beneurax 40 mg/90 mg/0,25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа:

40 mg бенфотиамин (benfotiamine)
90 mg пиридоксинов хидрохлорид (pyridoxine hydrochloride)
250 микрограма цианокобаламин (cyanocobalamin)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Розови, овални филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За поддържащо лечение при: възпалителни неврологични заболявания и неврологични заболявания с болков синдром, като диабетна и алкохолна полиневропатия, мигрена, болезнени мускулни дистонии, радикулярно дразнене на нервните коренчета на гръбначния стълб, цервикобрахиален синдром, синдром рамо-ръка, херпес зостер, лицева парализа, както и при продължителна реконвалесценция и в гериатрията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

3-4 пъти дневно по 1 таблетка; в по-леки случаи и при особено добро повлияване по 1-2 таблетки дневно.

Беневракс филмирани таблетки се прилага при възрастни.

Начин на приложение

Филмираната таблетка трябва да се приема цяла с малко течност, след хранене.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Беневракс филмирани таблетки може да предизвика невропатии при продължителен прием (вижте)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160320
Разрешение №	BG/МММР-56239
Одобрение №	07.10.2021



по-дълъг от 6 месеца).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Терапевтични дози на витамин В₆ могат да отслабят действието на L-Допа, ако по същото време не е приложен инхибитор на декарбоксилазата.

При употреба на изоникотиноилхидразид (ИНХ), D-пенициламин и циклозерин, както и на алкохол, и по време на продължителен период на лечение с естроген-съдържащи орални контрацептивни средства, има увеличена необходимост от пиридоксин. Тиаминът се дезактивира от 5-флуороурацил, тъй като 5-флуороурацилът компетитивно инхибира фосфорилирането на тиамин до тиамин пиродифосфат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не се препоръчва употребата на Беневракс филмирани таблетки по време на бременност и в периода на кърмене, тъй като съдържа 90 mg Витамин В₆ в една таблетка.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Беневракс филмирани таблетки не повлияват способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани и съобщавани при приложението на Беневракс филмирани таблетки са класифицирани съгласно системно-органна класификация MedDRA.

Според тяхната честота те са разделени на:

- Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души;
- Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души;
- Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души;
- Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души;
- Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души;
- с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на нервната система

Дългосрочното приложение, за периоди по-дълги от 6 месеца, може да доведе до периферни сетивни невропатии (виж „4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни смущения, като гадене и други стомашно-чревни оплаквания, са били документирани като единични случаи при клинични проучвания с бенфотиамин. Въпреки това, честотата не се отличава сигнификантно от тази в третираните с плацебо групи. Причинно-следствената връзка с бенфотиамин и/или пиридоксин все още не е изяснена достатъчно и е възможно да е дозозависима.

Нарушения на имунната система

Редки: Реакции на свръхчувствителност (копривна треска, кожен обрив, шокови състояния).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Акнеиформни и буллезни обриви.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата



ул. „Дамян Груев“ №8
1303 София
тел.:+35928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Витамин В₁ притежава широк терапевтичен спектър. Отравяния, или явления на предозиране досега не са познати.

Високи дози витамин В₆ може да доведат до невротоксични ефекти при краткосрочна употреба (доза над 1 g дневно). Също така, дози от 100 mg на ден може да доведат до невропатии при прием за период по-дълъг от 6 месеца.

Витамин В₁₂: не са известни случаи на отравяне или предозиране.

Симптоми на интоксикация: Предозирането на витамин В₆ обикновено се манифестира под формата на сензорни полиневропатии, възможно с атаксия. Изключително високи дози може да се проявят с конвулсии. Силна седация, хипотония и респираторен дистрес (диспнеа, апнеа) може да се проявят при новородени и кърмачета.

Терапия при интоксикация: Ако са били приети дози надвишаващи 150 mg/kg пиридоксин хидрохлорид се препоръчва да се предизвика повръщане и да се приложи активен въглен. Повръщането е най-ефективно в първите 30 минути след предозирането; може да са необходими интензивни медицински грижи.

Антидоти: Не са известни такива.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Витамин В₁, самостоятелно и в комбинация с витамин В₆ и В₁₂
АТС код: A11DA03

Механизъм на действие

Витамин В₁ е витамин и основна хранителна съставка с няколко важни физиологични функции. Масноразтворимият прекурсор (*pro-drug*) бенфотиамин се трансформира в организма до биологичноактивния тиаминов пирофосфат (ТПФ). Витамин В₁ дефицит при хората води до заболяване, известно като бери-бери, основните прояви на които засягат главно нервната система (суха бери-бери) и сърдечно-съдовата система (влажна бери-бери). Най-значимите клинични признаци на тиаминов дефицит са свързани с нервната система. Преобладават полиневрит и парализа на периферните нерви. В човешката централната нервна система тиаминовият дефицит може да доведе до енцефалопатия на Wernicke и периферни невропатии. Последниците от клинично значим В₁ дефицит са сериозни смущения в здравето, които се нуждаят от медицинско лечение с витамин В₁. Лечението се състои в заместителна терапия с витамин В₁, тъй като не съществува друга алтернатива.

В допълнение, експериментални и клинични проучвания показват ефективност, освен тази при заместителната терапия с витамин В₁, която се изразява главно с лечението на нарушения на въглехидратната обмяна и последниците от това. Най-значими са резултатите при лечението на диабетна и алкохолна полиневропатия.

Витамин В₆ се преобразува в тялото до пиридоксал-5-фосфат. Пиридоксал 5-фосфат е коензим при синтеза на аминокиселини, невротрансмитери (серотонин, норепинефрин) и др. Въздейства върху глюкозния метаболизъм в тялото, като улеснява превръщането на гликоген в глюкоза и метаболизма на мазнините, поради което освобождава енергия.

Недостиг на пиридоксин възниква рядко, тъй като той е широко разпространен в храните.



Възникването на пиридоксинов дефицит може да се дължи на лекарства, които увеличават неговата екскреция (като изониазид) и генетично детерминирани грешки в обмяната на веществата. Признаците и симптомите на недостиг на пиридоксин включват пиридоксин-чувствителна анемия (придобита или наследствена сидеробластна анемия), дерматит, атрофичен глосит, конюнктивит, и неврологични симптоми като периферен неврит, сънливост и конвулсии.

Витамин В₁₂ или цианкобаламин е кобалт-съдържащ витаминен комплекс. Необходим е основно за протичането на две ензимни реакции - за синтеза на метионин и изомеризация на метилмалонил CoA. Също така действа като коензим в синтеза на нуклеиновите киселини. Активните форми на цианкобаламин са 5'-деоксиаденосилкобаламин (или кобамамид), метилкобаламин и хидрокобаламин. При дефицит на витамин В₁₂ е нарушен синтеза на нуклеинови киселини, които са основен компонент на ДНК. Това води до грешка в репликацията и клетъчно делене, засягаща всяка клетка в тялото.

Фармакодинамични ефекти

Витамин В₁ има важни функции на коензим и в допълнение притежава физиологично важни не-коензимни функции. Основната коензимна форма на тиамин е тиамин дифосфат (TDP), образувана от тиамин или бенфотиамин в организма.

Тиаминовият пирофосфат (ТПФ) изпълнява важни функции във въглехидратния метаболизъм. Тиаминовият пирофосфат действа като коензим при превръщането на пируват в ацетил-CoA и с транскетолаза в пентозофосфатния цикъл. В допълнение ТПФ участва в превръщането на алфа-кетоглутарат в сукцинил-CoA в цикъла на лимонената киселина. Тъй като производството на енергия в нервните клетки основно се осъществява чрез окислително разграждане на глюкозата, адекватното снабдяване на тиамин е задължително за невронните функции. При повишени нива на глюкоза има повишени нужди от тиамин.

Дефицитът на витамин В₁ води до увеличаване на интермедиерните разпадни продукти като пируват, лактат и кетоглутарат в кръвта и тъканите, към които мускулите, миокарда и ЦНС реагират особено чувствително. Бенфотиамин инхибира натрупването на тези токсични вещества.

Интересът към не-коензимната роля на тиамин се разраства. Тиамин оказва влияние върху структурата и функцията на мембраната, действа срещу агент-индуцираната цитотоксичност, определя местоположението на мембраните и притежава антиневралгични свойства. Тиамин е фармакологичен антагонист на ацетилхолин, което може да обясни нервните поражения, причинени от тиаминовия дефицит.

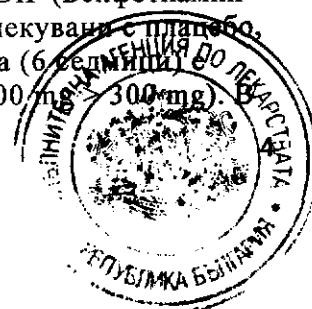
Клинична ефикасност и безопасност

Лечението на заболявания, причинени от дефицит на витамин В₁ изисква заместителна терапия с витамин В₁. Вече в продължение на десетилетия, това е добре познат и международно признат стандарт, публикуван в съответната специализирана литература. Употребата на бенфотиамин при хора се основава предимно на тази международно призната значимост на заместителната терапия с този биофактор при лечението на неврологични и сърдечно-съдови състояния, причинени от неговия недостиг.

Освен това, ефикасността на бенфотиамин при диабетна и алкохолна полиневропатия е документирана в няколко двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания.

Диабетна полиневропатия: В две от тези проучвания бенфотиамин е изследван като монотерапия. В проучването на Нурт и др. (2005) пациентите са лекувани с 400 mg бенфотиамин и съответно плацебо. Статистически значимо подобрение ($p = 0,0287$) на невропатията е наблюдавано при Верум групата в сравнение с плацебо групата.

Най-изразен е ефектът в намаляване на болката. В проучването BENDIP (Бенфотиамин при диабетна полиневропатия Stracke и сътр. 2008) 165 пациенти са лекувани с плацебо, с бенфотиамин 300 mg и с бенфотиамин 600 mg. В хода на терапията (6 седмици) имало значително подобрение в NSS-скалата при Верум групите (600 mg и 300 mg).



общата оценка на симптомите (TSS) най-добро подобрение е установено за симптома болка, последвано от изтръпване, парене и парестезия. В отворено дългосрочно разширяване на изследването, подобряването продължи да се увеличава. Две допълнителни рандомизирани двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания (Ledermann 1989 г.; Stracke, 1996) с бенфотиамин в комбинация с витамин В₆ и витамин В₁₂ подкрепят резултатите на проучванията с монотерапия.

Алкохолна полиневропатия: Бенфотиаминът е изследван в две проучвания в монотерапия. В проучването на Woelk и др, (1998) пациентите са били лекувани с 320 mg / ден по време на седмица от 1 до 4 и 120 mg през седмица 5 до 8 в сравнение с плацебо. Статистически значимо подобрение на невропатията, двигателната функция и вибрационните възприятия е установено в бенфотиаминовата група в сравнение с плацебо групата. Резултатите са подкрепени от проучвания на Анисимова и сътр. (2001) и Питърс и сътр. (2006).

Бенфотиаминът се характеризира с много ниска токсичност и добра поносимост. Съобщава се по принцип за добра поносимост и липсващи странични ефекти. В клинични проучвания с бенфотиамин са документирани единични случаи на стомашно-чревни оплаквания, като метеоризъм, диария, запек, гадене и коремна болка. Причинно-следствената връзка с бенфотиамин все още не е достатъчно ясна и може да бъде зависима от дозата. Наблюдават се много редки случаи на алергични реакции.

Педиатрична популация

Опита, свързан с употребата на витамин В₁ при деца се основават предимно на опит в лечението на редки форми на В₁ дефицит (напр. инфантилен бери-бери, злокачествена форма на бери-бери, вродени нарушения или тиамин зависим метаболизъм). За лечението на тези недостатъци при деца, са необходими високи дози на витамин В₁. Препоръчва се лечение с дози тиамин до 200 mg / ден, понякога до 1000 mg / ден. С оглед на това, съответната доза на бенфотиамин е препоръчителна. Въпреки това, няма клиничен опит от използването на бенфотиамин при деца и юноши. Безопасността и ефикасността при деца и юноши до 18-годишна възраст не са установени. Следователно, при сегашното състояние на знанието, използването на бенфотиамин при деца и юноши не се препоръчва.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бенфотиамин

След перорално приложение, бенфотиамин преминава през стомаха непроменен, защото той е стабилен в кисела среда. Той се абсорбира в дванадесетопръстника по дозо-зависим начин, за разлика от водоразтворимите деривати на тиамин, които показват кинетика на насищане в тънките черва. За да се осъществи абсорбцията, фосфатният остатък трябва да се отдели в чревната стена от пирофосфатазите, присъстващи там.

При орално приложение липидоразтворимият прекурсор бенфотиамин се дефосфорилира до липидоразтворим S-бензотиамин (SBT) в червата, с помощта на фосфатази. Резорбцията на SBT от циркулиращата кръв в интрацелуларната среда е по-ефикасна в сравнение с резорбцията на водоразтворимите тиаминови деривати. Абсорбираната доза е пропорционална на площта под кривата AUC.

Витамин В₆

Витамин В₆ се абсорбира лесно при перорална употреба в стомашно-



Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ се абсорбира бързо и пълно след парентерално приложение.

Разпределение

Бенфотиамин

S-бензоил тиамин произхождащ от Бенфотиамин в чревната стена се транспортира пасивно, в резултат на добрата си разтворимост в липидите на кръвта и клетките на целевите органи. Експериментална оценка на приемането и разпространението на ³H-бенфотиамин (доза: 200 μCi = 132 mg/ kg) в органи и системи (мишка) се извършва след еднократно подкожно или орално прилагане при включване от 1,5 до 96 часа, както и след многократно прилагане на 50 μCi = 33 mg/ kg) за период от 5 до 7 дни. Резултатите след орално приложение не показват никакви качествени разлики в сравнение с подкожното инжектиране. Най-високи активности са измерени в кръвта, черния дроб и бъбреците на първо място. Мускулатурата и мозъкът са с едва около 5-20% от стойностите на черния дроб и до голяма степен този процент остава постоянен през целия период на включването. Тиаминът се разпространява нехомогенно в цялата кръв. 75% е открит в еритроцитите. 15% в левкоцитите и 10% в плазмата, където е основно свързан с албумин. Въз основа на всички животински автордиограми, използващи белязан бенфотиамин, особено висока радиоактивност беше демонстрирана в мозъка, миокарда и диафрагмата.

Витамин В₆

Приблизително 70-80 % от витамин В₆ в човешкото тяло е локализиран в мускулите, около 10 % в черния дроб, а останалото количество се разпределя в другите тъкани и органи. Нормалната му концентрация в плазмата е приблизително 6 μmol/100 ml. Пиридоксал фосфат е изцяло свързан с плазмените протеини, докато пиридоксин не се свързва с тях.

Витамин В₁₂

Цианокобаламин се свързва със специфичен бета-глобулин (транскобаламин II), изпълняващ транспортни функции и алфа-глобулин (транскобаламин I), имащ предимно депониращо значение. Между 1 и 10 % от въведената доза е в свободна форма. Основно депо на витамин В₁₂ в организма е черния дроб. Цианокобаламин преминава през плацентата и се екскретира в кърмата.

Биотрансформация

Бенфотиамин

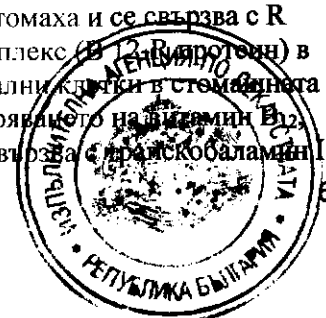
Пероралното приложение на Бенфотиамин бързо води до увеличаване на тиаминовата активност в цялата кръв, червените кръвни клетки, цереброспиналната течност и урината при нормални и тиамин дефицитни индивиди. В организма тиамин и неговите липидо-разтворими деривати се превръщат в тиамин дифосфат (TDP), който е биологично активен метаболит. Чрез ензимна трансформация на Бенфотиамин в тиамин се получава бензоена киселина и хипурова киселина. Тиаминът след това може да се превърне в тиаминова киселина, метилтиазолова оцетна киселина и пирамин.

Витамин В₆

Пиридоксин и пиридоксамин се фосфорилират до пиридоксал 5'-фосфат (PLP) чрез ензима пиридоксалкиназа. Свободният пиридоксал се дезинтегрира чрез алкалната фосфатаза, чернодробната и бъбречната алдехидоксидаза и от пиридоксал дехидрогеназа.

Витамин В₁₂

Получаваният от храната витамин В₁₂ се отделя в киселата среда на стомаха и се свързва с R протеина (хептокорин). Панкреатични ензими разцепват този В₁₂ комплекс (В₁₂-Витропон) в тънките черва. След разцепване, intrinsic factor, секретирани от париетални клетки в стомашната лигавица, се свързва с витамин В₁₂. Intrinsic factor е необходим за усвояването на витамин В₁₂, което се извършва в терминалния илеум. Витамин В₁₂ в плазмата се свързва с транскобаламин I



и II. Транскобаламин II е отговорен за доставяне на витамин В₁₂ в тъканите. Черният дроб съхранява големи количества от витамин В₁₂. Ентерохепаталната реабсорбция помага за запазване на витамин В₁₂.

Елиминирание

Бенфотиамин

При нисък прием на бенфотиамин или тиамин, тиаминът се отделя с урината малко променен или непроменен. Въпреки това, тиамин, който е в излишък в тъканните депа за коензимни нужди, бързо се изчиства от бъбреците и се отделя в урината непроменен или фосфорилиран, или под формата на метаболити, включително пиримидинови и тиазолови съединения. Около 50% от тиамин се отделя непроменен или сулфат естерифициран. Остатъкът са няколко метаболити, сред които тиаминова киселина, метилтиазолова оцетна киселина и пирамин.

Елиминиранието на тиамин се извършва на три фази, с една първоначална кратка фаза (α - phase) 0,15 часа, β -полу-живот от 1 час и крайната фаза от около 2 дни.

Средният елиминационен полуживот на 8-ия ден при ежедневно прилагане е $3,8 \pm 1,6$ часа за мускулно приложение на тиамин хлорид хидрохлорид и $4,1 \pm 1,2$ часа за орално приложение на бенфотиамин. При трансформацията на бенфотиамин до тиамин е установен елиминационен полуживот от 5 часа при α - фаза и 16 часа β - фаза. Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на бенфотиамин в плазмата е 3,6 часа.

Витамин В₆

Витамин В₆ се излъчва с урината основно под формата на метаболити. Елиминационният полуживот е 15 – 20 дни. Излъчва се чрез хемодиализа и пациентите, които са на хемодиализа трябва да се лекуват с по-високи дози – от 100 % до 300 % от препоръчаните.

Витамин В₁₂

Елиминационният полуживот на витамин В₁₂ от плазмата е 5-14 дни, от чернодробната тъкан – около година. Екскретира се с жлъчката и се реабсорбира в ентерохепаталната циркулация. Екскретира се с фекалиите и в по-малка степен с урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наличната литература и 10-годишните терапевтични изпитвания не дават никакви указания за проява от страна на бенфотиамин и витамин В₁₂ на мутагенни, канцерогенни или токсични за репродукцията свойства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Повидон
Силициев диоксид, колоиден безводен
Кроскармелоза
Талк

Филмово покритие:

Поливинилалкохол
Титанов диоксид (Е 171)
Червен железен оксид (Е 172)
Талк
Макрогол



6.2 Несъвместимости

В повечето случаи бенфотиаминът не показва характерните за тиамин несъвместимости. Само в комбинация с аминоксилан, с витамин С, и при високи температури, както и при висока влажност на въздуха и в комбинация с витамин В₂, се получава цетови промени на субстанцията.

Витамин В₁₂ е несъвместим с оксидиращи и редуциращи субстанции и със солите на тежките метали. В съдържащи тиамин разтвори витамин В₁₂, както други фактори на В-комплекса се разрушават бързо от разпадните продукти на тиамин (железни йони в ниски концентрации биха могли да предотвратят това). Рибофлавинът особено при едновременно светлинно въздействие, също оказва разрушителен ефект, никотинамидът ускорява фотолизата, докато антиоксидантите я подтискат.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С. Да се пази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 филмирани таблетки в блистер от прозрачно PVDC/Al фолио.
3 (три) блистера, заедно с листовка за пациента в картонена кутия.

По 15 филмирани таблетки в блистер от прозрачно PVDC/Al фолио.
2 (два) блистера, заедно с листовка за пациента в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АДИФАРМ ЕАД

бул. Симеоновско шосе №130
1700 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20160320

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02.11.2016 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2021

