

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

БЕНФОТИАМИН + ПИРИДОКСИН, 100 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующие вещества: бенфотиамин 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг;

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого с желтоватым или сероватым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого с желтоватым или сероватым оттенком цвета. Присутствует слабый специфический запах. Допускается шероховатость поверхности таблеток.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат показан к применению у взрослых при неврологических заболеваниях при подтвержденном дефиците витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования

Если иное не предписано лечащим врачом, взрослым пациентам следует принимать по 1 таблетке в сутки. В острых случаях после консультации врача доза может быть увеличена до 1 таблетки 3 раза в день. После 4 недель лечения врач должен принять решение о необходимости продолжения приема препарата в повышенной дозе или рассмотреть возможность снижения дозы препарата до 1 таблетки в сутки. По возможности доза должна быть снижена до 1 таблетки в сутки с целью снижения риска развития нейropатии, ассоциированной с применением витамина В<sub>6</sub>.

Дети

Препарат БЕНФОТИАМИН + ПИРИДОКСИН не предназначен для применения у детей и подростков до 18 лет.

Способ применения

Внутрь. Таблетку следует запивать большим количеством жидкости.

**4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к тиамину, бенфотиамину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст в связи с отсутствием данных.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

При применении препарата в дозе 100 мг в сутки на протяжении более 6 месяцев возможно развитие сенсорной периферической нейропатии.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

В терапевтических дозах пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) может снижать эффект леводопы.

Одновременное применение антагонистов пиридоксина (например, гидралазина, изониазида, Д-пеницилламина, циклосерина), употребление алкоголя и длительный прием эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов может привести к недостаточности витамина В<sub>6</sub> в организме.

При одновременном приеме с фторурацилом отмечается дезактивация тиамин (витамина В<sub>1</sub>), поскольку фторурацил конкурентно подавляет фосфорилирование тиамин до тиамин дифосфата.

*Следует информировать лечащего врача обо всех принимаемых лекарственных препаратах.*

Исследования взаимодействия не проводились.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

БЕНФОТИАМИ + ПИРИДОКСИН не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

Частота развития нежелательных реакций представлена следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$  случаев), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$  случаев), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$  случаев), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$  случаев) и очень редко ( $< 1/10000$  случаев).

Нежелательные реакции, частоту развития которых не представляется возможным оценить по доступным данным, имеют обозначение «частота неизвестна».

*Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко:* реакция гиперчувствительности (кожные реакции, зуд, крапивница, кожная сыпь, затрудненное дыхание, отек Квинке, анафилактический шок). В отдельных случаях – головная боль.

*Нарушения со стороны нервной системы:* частота неизвестна (единичные спонтанные сообщения): периферическая сенсорная нейропатия при длительном применении препарата (более 6 месяцев).

*Желудочно-кишечные нарушения:* очень редко: тошнота.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* частота неизвестна (единичные спонтанные сообщения): угревая сыпь, повышенное потоотделение.

*Нарушения со стороны сердца:* частота неизвестна (отдельные спонтанные сообщения): тахикардия.

*Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются или Вы заметили другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7-495-698-45-38, +7-499-578-02-30

Факс: +7-495-698-15-73

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

## **4.9. Передозировка**

### Симптомы

Учитывая широкий терапевтический диапазон, передозировка бенфотиамина при приеме внутрь является маловероятной.

Прием высоких доз пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) в течение короткого промежутка времени (в дозе более 1 г в сутки) может привести к кратковременному появлению нейротоксических эффектов. При применении препарата в дозе 100 мг в сутки на протяжении более 6 месяцев также возможно развитие нейропатий. Передозировка, как правило, проявляется в виде развития сенсорной полинейропатии, которая может сопровождаться атаксией. Прием препарата в крайне высоких дозах может приводить к

конвульсиям. На новорожденных и младенцев препарат может оказать сильное седативное действие, вызвать гипотонию и нарушение дыхания (диспноэ, апноэ).

### Лечение

При приеме пиридоксина в дозе, превышающей 150 мг/кг массы тела, рекомендуется вызвать рвоту и принять активированный уголь. Провокация рвоты наиболее эффективна в течение первых 30 минут после приема препарата. Может потребоваться принятие экстренных мер.

*При передозировке препарата немедленно обратитесь за медицинской помощью.*

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: витамины группы В

Код АТХ: A11DB

### Механизм действия

#### *Бенфотиамин*

Согласно отчетам о питании прежде всего витамины В1 и В6 среди других являются критическими: дефицит часто выявляется биохимическими методами у подростков, пожилых людей, в случаях хронического алкоголизма, после длительного недоедания, плохого питания, после снижения веса или длительной парентерального питания.

Признаки дефицита витамина В1 включают снижение концентрации тиамин в цельной крови и плазме (нормальное значение: от 2 до 4 мкг / 100 мл), пониженной экскреции тиамин с мочой, снижение уровня транскетолазы и повышение активации транскетолазного коэффициента эритроцитов.

Витамин В1 является незаменимым активным веществом. Как жирорастворимый витамин В1 (тиамин производное), бенфотиамин фосфорилируется в организме до биологически активного тиаминпирофосфат (ТПФ) и тиаминтрифосфат (ТТФ). ТПФ участвует в качестве кофермента в важных функциях углеводного обмена. Это кофермент пируватдекарбоксилазы, 2-оксоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы. В пентозофосфатном цикле ТПФ участвует в переносе альдегидных групп.

Бенфотиамин, жирорастворимое производное тиамин (витамина В1), в организме фосфорилируется до биологически активных коферментов: тиамин дифосфата и тиамин трифосфата. Тиамин дифосфат является коферментом пируватдекарбоксилазы, 2-оксоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы, участвуя, таким образом, в пентозофосфатном цикле окисления глюкозы (в переносе альдегидной группы).

Фосфорилированная форма пиридоксина (витамина В6) – пиридоксальфосфат – является коферментом ряда ферментов, влияющих на все этапы неокислительного метаболизма

аминокислот. Пиридоксальфосфат участвует в процессе декарбоксилирования аминокислот и, следовательно, в образовании физиологически активных аминов (например, адреналина, серотонина, дофамина, тирамина). Участвуя в трансаминировании аминокислот, пиридоксальфосфат вовлечен в анаболические и катаболические процессы (например, являясь коферментом таких трансаминаз, как глутамат-оксалоацетат-трансаминаза, глутамат-пируват-трансаминаза, гамма-аминобутировая кислота [GABA], альфа-кетоглутарат-трансаминаза), а также в различные реакции распада и синтеза аминокислот. Витамин В<sub>6</sub> вовлечен в 4 разных этапа метаболизма триптофана.

#### *Пиридоксин*

Пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин содержатся в большом количестве в растениях и животных продуктах. Уровни витамина В<sub>6</sub> в организме человека составляют от 40 до 150 мг, причем ежедневная почечная экскреция составляет от 1,7 до 3,6 мг и скорость оборота от 2,2 до 2,4%. Потребность зависит от оборота белка и увеличивается с его потреблением. Чтобы избежать дефицита, потребление витамина В<sub>6</sub> для мужчин составляет 2,3 мг/день, для женщин - 2,0 мг/день, во время беременности требуется дополнительное количество 1,0 мг/день и 0,6 мг/день в период лактации.

Признаки дефицита витамина В<sub>6</sub> включают, среди прочего, увеличение экскреции ксантурена после нагрузки триптофаном, снижение экскреции 4-пиридоксиновой кислоты, снижение уровня сывороточного пиридоксина и пиридоксиновой кислоты-5'-фосфата (нормальное значение: в среднем 1,2 мкг/100 мл), повышенный коэффициент активации эритроцитарной глутаминовой оксалоуксусной трансаминазы.

В своей фосфорилированной форме (пиридоксаль-5'-фосфат, PLP) витамин В<sub>6</sub> является коферментом ряда ферментов, участвующих в неокислительном метаболизме аминокислот. Благодаря декарбоксилированию они участвуют в образовании физиологически активных аминов, многие из которых являются важными нейротрансмиттерами и гормонами, например, адреналин, гистамин, серотонин, дофамин, тирамин; через трансаминирование в анаболических и катаболических метаболических процессах (например, глутамат оксалоацетат трансаминазы, глутамат-пируваттрансаминаза,  $\gamma$ -аминомасляная кислота,  $\alpha$ -кетоглутарат-трансаминаза) и в различных формах расщепления и синтеза аминокислот. Витамин В<sub>6</sub> действует на четыре разных местах метаболизма триптофана. Как часть синтеза гемоглобина, В<sub>6</sub> катализирует образование  $\alpha$ -амино- $\beta$ -кетoadипиновой кислоты.

Клиническими симптомами витамина В<sub>6</sub> являются периферические сенсорные нарушения и неврит, а также угнетение ЦНС, спутанность сознания, повышенная раздражительность и бессонница. Даже минимальный дефицит может повлиять на выработку ферментов, участвующих в метаболизме ряда мозговых нейротрансмиттеров (5-гидрокситриптамина,

$\alpha$ -аминобутановой кислоты). Дефицит пиридоксина вызывает судороги у детей младшего возраста.

#### Фармакодинамические эффекты

Из-за тесных связей в метаболизме имеется взаимодействие между витамином В1 и витамином В6, а также с другими витаминами комплекса В.

Нейротропные витамины - бенфотиамин (В1) и пиридоксина гидрохлорид (В6) - оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата, способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы. Высокие дозы витаминов В1 и В6 (превышающие в 50–100 раз физиологические дозы суточной потребности) оказывают обезболивающее действие, которое объясняется участием витамина В1 в синтезе серотонина, а также регенерирующим влиянием на поврежденные нервные волокна, за счет восстановления миелиновой оболочки нервов. Тиамин и его фосфаты, а также пиридоксина гидрохлорид могут предотвращать образование конечных продуктов ускоренного гликолизирования белков (AGE-продуктов), что является патогенетически важным механизмом в токсичности глюкозы при сахарном диабете и диабетической полинейропатии.

Бенфотиамин и пиридоксин характеризуются низкой токсичностью и хорошей переносимостью в дозировке препарата.

#### Дети

Данный лекарственный препарат, содержащий бенфотиамин, пиридоксина гидрохлорид, не проходил изучения у одной или нескольких подгрупп детей.

### **5.2. Фармакокинетические свойства**

#### Абсорбция

##### *Бенфотиамин*

При приеме внутрь большая часть бенфотиамина всасывается в двенадцатиперстной кишке, меньшая – в верхнем и среднем отделах тонкой кишки. Бенфотиамин всасывается за счет активной резорбции при концентрациях  $\leq 2$  мкмоль и за счет пассивной диффузии при концентрациях  $\geq 2$  мкмоль

##### *Пиридоксин*

Витамин В6 и его производные в основном быстро всасываются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта с помощью пассивной диффузии и выводится из организма в течение 2-5 часов. В тонком кишечнике посредством ферментов осуществляется гидролиз фосфорилированных форм витамина В6 из пищи, которые затем всасываются в виде пиридоксина, пиридоксаля и пиридоксамина путем пассивной диффузии в тонком

кишечнике. Степень поглощения снижается после резекции желудка или у пациентов с синдромом мальабсорбции. В толстой кишке не происходит абсорбции.

### Распределение

#### *Бенфотиамин*

Являясь жирорастворимым производным тиамин (витамина B1), бенфотиамин всасывается быстрее и более полно, чем водорастворимый тиамин гидрохлорид. В кишечнике бенфотиамин превращается в S-бензоилтиамин в результате дефосфорилирования фосфатазами. S-бензоилтиамин жирорастворим, обладает высокой проникающей способностью и всасывается, в основном, не превращаясь в тиамин. За счет ферментативного дебензилирования после всасывания образуется тиамин и биологически активные коферменты: тиамин дифосфат и тиамин трифосфат. Особенно высокие уровни данных коферментов наблюдаются в крови, печени, почках, мышцах и головном мозге. В тканях тиамин быстро преобразуется в дифосфат и в меньшей степени трифосфатные эфиры. Весь избыток тиамин в тканях, а также не использованный для связывания и накопления, быстро выводится с мочой в несвязанной форме.

#### *Пиридоксин*

Пиридоксаль-5-фосфат и пиридоксаль связаны с альбумином в плазме крови, транспортная форма является пиридоксальной. Для прохождения через клеточную мембрану пиридоксаль-5-фосфат, связанный с альбумином, гидролизует щелочной фосфатазой до пиридоксала. В эритроцитах пиридоксальфосфат в основном связан с гемоглобином. Печень является основным органом трансформации пиридоксина и пиридоксамина, поступающими с пищей. Витамин B6 откладывается в печени, около 50% также присутствует в мышцах, связываясь с гликоген-фосфорилазой. Пиридоксин также откладывается в мозге, где усвоение, по-видимому, происходит через насыщаемый процесс. Уровень витамин пиридоксина в плазме крови отражает концентрацию пиридоксина в печени. Общее содержание в организме для взрослых составляет от 6 до 27 мг. В ткани три формы витамина B6 присутствуют в основном в виде 5-фосфорилированных производных пиридоксала и пиридоксамина. Связывание с белками играет доминирующую роль в распределении и выведении метаболитов витамина B6. Пиридоксальфосфат почти полностью связывается с белками в плазме, тогда как пиридоксаль связывается только частично, а пиридоксин совсем не связывается.

### Биотрансформация

#### *Бенфотиамин*

После перорального приема бенфотиамин в кишечнике происходит дефосфорилирование под действием фосфатаз с образованием S-бензоилтиамин (SBT) жирорастворимого и



высоко проницаемого. SBT всасывается без какого-либо значительного преобразования в тиамин. Только позже идет ферментативное дебензоилирование до тиамина и биологически активных ферментов, зависящее от pH, независимо от дополнительных ферментов. В тканях тиамин быстро преобразуется в дифосфат и в меньшей степени трифосфатные эфиры. Весь избыток тиамина в тканях, а также не использованный для связывания и накопления, быстро выводится с мочой в несвязанной форме.

#### *Пиридоксин*

После перорального приема пиридоксин разлагается в ходе печеночного метаболизма с образованием пиридоксальфосфата, пиридоксаминфосфата и 4-пиридоксиновой кислоты. Большая часть абсорбированного нефосфорилированного витамина B6 поступает в печень. Пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин преобразуются в пиридоксинфосфат, пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат с участием пиридоксаль-киназы. Пиридоксинфосфат, который обычно обнаруживается только при очень низких концентрациях, и пиридоксаминфосфат окисляются до пиридоксальфосфата с помощью оксидазы пиридоксинфосфата. Пиридоксаминфосфат также вырабатывается из пиридоксальфосфата посредством аминотрансферазных реакций. Пиридоксальфосфат связывается с различными белками в тканях; это защищает его от действия фосфатаз.

#### Элиминация

##### *Бенфотиамин*

Весь избыток тиамина в тканях, а также не использованный для связывания и накопления, быстро выводится с мочой в несвязанной форме. Период полураспада тиамина в организме составляет 9,5-18,5 суток. Помимо свободного тиамина, небольшого количества тиаминдифосфата и тиамина дисульфида, отмечалось наличие около 20 метаболитов тиамина. Основными продуктами выведения являются тиаминкарбоновая кислота, пирамин, тиамин и ряд до сих пор неопознанных метаболитов.

##### *Пиридоксин*

Витамин B6 в основном выводится через почки. Пиридоксаль окисляется в печени, образуя 4-пиридоксиновую кислоту, которая составляет 64% от дозы, выводимой с мочой. Пиридоксин также выводится с мочой, но сам пиридоксаль обратно всасывается почечными канальцами.

Оба витамина выделяются, в основном, с мочой. Период полувыведения бенфотиамина составляет около 4 часов, период биологического полураспада – около 3 недель. Основные продукты выделения – тиамина карбоновая кислота, пирамин, тиамин и ряд пока не



идентифицированных метаболитов. Период полувыведения пиридоксина гидрохлорида составляет около 2–5 часов после перорального приема.

#### Линейность (нелинейность)

После приема внутрь 100 мг бенфотиамина максимальные уровни в крови 102 нг/мл, достигаются через 1,2 часа. После перорального приема бенфотиамина всасывание происходит путем пассивной диффузии и пропорционально дозе. Это является существенным отличием бенфотиамина от других водорастворимых производных тиамина с дозозависимым двойным транспортом, когда активное энерго- и  $\text{Na}^+$ -всасывание идет при концентрациях до  $\leq 2$   $\mu\text{моль}$  с кинетикой насыщения, а пассивная диффузия - при дозах  $\leq 2$   $\mu\text{моль}$ .

В отличие от водорастворимых производных тиамина, бенфотиамин всасывается сразу пассивно, быстрее и легче преодолевает барьер кишечной адсорбции, что приводит к более высокой концентрации в крови и даже при приеме сравнительно малых доз.

#### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Не применимо

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

*вспомогательные вещества:*

целлюлоза микрокристаллическая, повидон К-30, кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, тальк;

*состав пленочной оболочки:* Опадрай II белый 85F48105

[поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 3350, тальк].

#### **6.2. Несовместимость**

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

#### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25  $^{\circ}\text{C}$  в оригинальной упаковке (пачке).

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ прозрачной или ПВХ прозрачной и фольги алюминиевой.

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**

Особые требования отсутствуют.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация, АО «АЛИУМ»

142279, Московская обл., г. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2

Тел.: +7(495) 646-28-68

[info@binnopharmgroup.ru](mailto:info@binnopharmgroup.ru)

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения:

Претензии потребителей направлять по адресу

АО «АЛИУМ», Российская Федерация.

142279, Московская обл., г. Серпухов, рп. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2

Тел.: +7 (495) 646-28-68

[info@binnopharmgroup.ru](mailto:info@binnopharmgroup.ru)

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата БЕНФОТИАМИН + ПИРИДОКСИН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.

### Справки:

Сайт комиссии

<http://www.eurasiancommission.org>

Выход на инструкции:

[http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/LSI/Pages/LS\\_database.aspx](http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/LSI/Pages/LS_database.aspx)