



**MILGAMMA<sup>®</sup>**  
**(benfotiamina)**

**Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

**Drágea**

**150 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**MILGAMMA®**

**benfotiamina**

### APRESENTAÇÕES

Drágea.

Embalagens com 10 ou 30 drágeas.

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada drágea contém:

benfotiamina.....150mg

Excipiente q.s.p.....1 drágea

(celulose microcristalina, talco, povidona, dióxido de silício, gordura hidrogenada, croscarmelose sódica, goma laca, sacarose, carbonato de cálcio, dióxido de titânio, goma arábica, amido, glicerol, macrogol, polissorbato 80, cera montanglicol)

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

MILGAMMA<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da polineuropatia diabética e da polineuropatia alcoólica sintomáticas.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da benfotiamina foi avaliada em pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 com polineuropatia diabética em um estudo aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo no qual os pacientes receberam 400mg/dia de benfotiamina ao longo de um período de três semanas. O escore de neuropatia melhorou significativamente, e o efeito mais pronunciado foi uma diminuição significativa da queixa de dor nos pacientes tratados com benfotiamina em relação ao placebo.<sup>1</sup>

Um estudo aberto e aleatorizado de duração de 6 semanas analisou a eficácia terapêutica de 150mg/dia de benfotiamina em diabéticos portadores de polineuropatia diabética avaliada pela sensação dolorosa, sensação vibratória e pelo valor do limiar de percepção de corrente no nervo peroneal. Na avaliação de 6 semanas, observou-se melhora significativa na sensação vibratória e no valor do limiar de percepção de corrente, assim como uma diminuição significativa na sensação dolorosa.<sup>2</sup>

A eficácia e a segurança da benfotiamina foram avaliadas em um estudo de vigilância pós-comercialização, aberto, multicêntrico, de duração de nove semanas onde um total de 1.154 diabéticos tipo 1 (14%) e tipo 2 (86%) portadores de polineuropatia diabética sintomática foram submetidos ao exame clínico e a um teste de percepção de vibração na entrada no estudo (semana 0), ao final da 3ª semana, ao final da 6ª semana e ao final da 9ª semana do estudo. A prescrição de MILGAMMA<sup>®</sup> 150mg seguiu a situação clínica dos pacientes, por decisão do médico. A dosagem usual foi: inicial por 3 semanas, 1 comprimido revestido 2 vezes ao dia (= 300mg de benfotiamina), seguida depois por 50% dos pacientes com 1 comprimido revestido 2 vezes ao dia (= 300mg) e 50% dos pacientes com 1 comprimido revestido 1 vez ao dia (= 150mg). O número de pacientes com sensação de queimação nos pés, entorpecimento e/ou parestesia caiu de 97,2% para 33,6% ao final do estudo. A melhora foi estabelecida principalmente após as 6ª e 9ª semanas do tratamento. O efeito da benfotiamina foi dose-dependente, pois com 150mg/dia de benfotiamina, a proporção de pacientes sintomáticos diminuiu de 95,6% no início para 41,3% ao final (-54,3%), enquanto com 300mg/dia de benfotiamina, diminuiu 66,2% (de 97,2% para 31,0%). Não foram reportados eventos adversos com a utilização da benfotiamina.<sup>3</sup>

Um estudo duplo-cego, placebo controlado, de fase III também avaliou a eficácia e a segurança da benfotiamina no tratamento da polineuropatia diabética, no qual 165 pacientes portadores de polineuropatia diabética simétrica distal foram distribuídos aleatoriamente para um dos três grupos de tratamento: benfotiamina 600mg/dia, benfotiamina 300mg/dia ou placebo. Cento e trinta e três pacientes foram considerados na análise por intenção de tratamento (ITT) e 125 na análise da população *per protocolo* (PP). Após seis semanas de tratamento, o desfecho primário (Escore de Sintoma da Neuropatia) diferiu significativamente entre os grupos de tratamento na análise PP. A melhora foi mais pronunciada na maior dose de benfotiamina e aumentou com a duração do tratamento. O tratamento foi bem tolerado em todos os grupos.<sup>4</sup>

A eficácia da benfotiamina no tratamento da polineuropatia alcoólica foi analisada em um estudo aleatorizado, controlado por placebo, duplo-cego, com duração de 8 semanas no qual a benfotiamina foi utilizada na dose de 320mg/dia durante as semanas 1 a 4 e 120mg durante as semanas 5 a 8. Observou-se uma melhora significativa na percepção da vibração, na função motora e no escore global de neuropatia.<sup>5</sup>

Referências bibliográficas:

1. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy--a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43:71-7
2. Winkler G, Pál B, Nagybégyani E, et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49:220-4.
3. Schmidt J. Wirksamkeit von Benfotiamin bei diabetischer Neuropathie. *Der Kassenarzt.* 2002;14/15:40-3.

4. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008; 116:1-6.
5. Woelk H, Lehl S, Bitsch R, et al. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcohol*. 1998; 33:631-8.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Investigações experimentais e clínicas demonstraram que a benfotiamina evita a ativação de importantes vias metabólicas induzidas por hiperglicemia. A benfotiamina também aumenta a atividade da transcetolase, uma enzima que promove a ligação entre a via glicolítica e a via da pentose-fosfato e que, já se demonstrou, apresenta uma atividade subnormal em pacientes diabéticos. Em condições de hiperglicemia, existe um aumento das concentrações de frutose-6-fosfato e gliceraldeído-3-fosfato, compostos que fazem parte da via glicolítica e que, em excesso, ativam as principais vias bioquímicas implicadas na patogênese das complicações vasculares, quais sejam, as vias da hexosamina, da formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e da proteína quinase C (PKC). O aumento da atividade da transcetolase ativada pela benfotiamina desvia a frutose-6-fosfato e o gliceraldeído-3-fosfato da via glicolítica para a via da pentose-fosfato, diminuindo a ativação das vias relacionadas ao desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes.

Estudos em animais já demonstraram que a benfotiamina evita lesões em órgãos, induzidas por hiperglicemia, prevenindo o desenvolvimento de retinopatia diabética<sup>1</sup> e de nefropatia diabética<sup>2</sup> sendo considerado, desta forma, um tratamento direcionado para a etiopatogenia das complicações crônicas. Adicionalmente, a benfotiamina apresenta efeitos benéficos na restauração da angiogênese reparadora e na inibição da apoptose vascular.

Além disso, deve ser considerado que a deficiência de tiamina (vitamina B1) pode levar a sérios distúrbios neurológicos (beribéri), na forma de neuropatias com sintomas sensoriais (dor, formigamento, ou perda da sensação nas mãos e pés), emaciação muscular com perda de função ou paralisia das extremidades inferiores, potenciais danos cerebrais e óbito. A deficiência de tiamina experimental produzida por má assimilação de tiamina e/ou pelo tratamento com piritiamina, um antagonista da tiamina, é um modelo experimental com animais clássico de doenças neurodegenerativas no homem. Assim, a benfotiamina apresenta especial importância no tratamento de neuropatias.

Referências bibliográficas:

1. Hammes HP, Du X, Edelstein D, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med*. 2003;9:294-9.
2. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, et al. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes*. 2003;52:2110-20.

**Propriedades farmacocinéticas.** A benfotiamina é um profármaco da vitamina B1. Após administração oral, a benfotiamina sofre desfosforilação e forma no intestino a S-benzoiltiamina (SBT) lipossolúvel pela ação das fosfatases. A SBT é absorvida com maior eficiência que os derivados hidrossolúveis da tiamina porque a absorção é realizada por difusão passiva da molécula lipossolúvel, ao passo que, no caso da tiamina, há o envolvimento de um duplo mecanismo de transporte dose-dependente, que consiste em uma absorção ativa energia-dependente e Na<sup>+</sup>-dependente de quantidades abaixo de 2 µmol com cinética de saturação e difusão passiva quando doses maiores são administradas. Portanto, maiores concentrações plasmáticas e tissulares de tiamina são obtidas pelo uso da benfotiamina, em comparação com a tiamina hidrossolúvel, quando são administradas doses comparativamente menores. A dissociação do grupo benzofila, através do qual a tiamina origina-se por fechamento do anel, é realizada na mucosa intestinal e outras barreiras celulares contendo tioesterases. Já durante a passagem através da mucosa, os compostos com grupos sulfidríla, como a cisteína e a glutatona, podem causar uma rápida redução intracelular de alitiaminas à tiamina. Dentro das células, a tiamina é então convertida por fosforilação pelas tiamina-quinases em coenzima ativa difosfato de tiamina (TDP) bem como em monofosfato de tiamina (TMP) e trifosfato de tiamina (TTP). Concentrações intracelulares substancialmente maiores de tiamina e das coenzimas ativas são obtidas com a benfotiamina do que com os derivados hidrossolúveis da tiamina administrados por via oral. A tiamina excedente dos depósitos tissulares e das necessidades coenzimáticas é rapidamente depurada pelos rins e excretada na urina na forma inalterada, livre ou fosforilada, ou como metabólitos, inclusive as frações de pirimidina e tiazol.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

MILGAMMA<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a quaisquer componentes da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Produto de uso exclusivo em adultos. O uso em crianças representa risco à saúde.**

**Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

No entanto, a quantidade de sacarose presente nas drágeas de MILGAMMA<sup>®</sup> não eleva a glicemia de maneira clinicamente relevante. Cada drágea de MILGAMMA<sup>®</sup> 150mg contém 0,071g de açúcar. Considerando que 1g de açúcar eleva a glicemia em aproximadamente 0,003g/dL<sup>1</sup>, a ingestão da dose máxima de benfotiamina (3 drágeas de 150mg) resulta em um consumo de açúcar que não eleva a glicemia de maneira clinicamente relevante.

Referências bibliográficas:

1. Gabriely I, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med. 2004; 71(4):335-42.

**Gravidez - Categoria de Risco B:** Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

**Uso durante a Gravidez e Lactação.** Não existe nenhuma experiência disponível sobre o uso da benfotiamina na gravidez e durante a lactação. Embora efeitos danosos não tenham sido constatados, ainda assim MILGAMMA<sup>®</sup> não deve ser usado durante a gravidez e lactação. Na gravidez e lactação, a administração diária recomendada de vitamina B<sub>1</sub> é de 1,4 a 1,6mg. Esta dose poderá ser maior somente se a paciente apresentar uma deficiência comprovada de vitamina B<sub>1</sub>, porque até o momento não foi documentada a segurança da administração de uma dose maior que a recomendada.

**A vitamina B<sub>1</sub> passa para o leite materno.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Uso Pediátrico.** A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes de até 18 anos de idade, ainda não foram estabelecidas.

**Uso em idosos.** Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

##### **Interações medicamento-medicamento**

A tiamina é desativada pelo 5-fluorouracil uma vez que o 5-fluorouracil inibe competitivamente a fosforilação da tiamina a tiamina pirofosfato.

Até o momento, não houve relato de outras interações medicamentosas ou de interações com alimentos com MILGAMMA<sup>®</sup>.

##### **Interações medicamento-exame laboratorial**

Nos estudos clínicos realizados com MILGAMMA<sup>®</sup>, não foram observadas alterações nos exames laboratoriais avaliados (glicemia, hemoglobina glicada, enzimas hepáticas, ureia, creatinina, hemograma, sódio, potássio, proteínas plasmáticas, proteinúria).

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade de 24 meses após a data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Aspecto físico: drágea redonda biconvexa, com superfície lisa em ambas as faces, branca a praticamente branca, e livre de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

## USO ORAL

**Adultos.** Exceto se prescrito em outra dose, o início do tratamento deve ser feito com 300mg a 450mg de benfotiamina, dependendo da gravidade da polineuropatia, durante pelo menos 4 a 8 semanas: 1 drágea de MILGAMMA<sup>®</sup> 150mg, 2 vezes ao dia (de 12 em 12 horas) a 3 vezes ao dia (de 8 em 8 horas).

Após este período inicial, o tratamento de manutenção deve ser baseado na resposta terapêutica. Exceto se prescrito em outra dose, recomenda-se 150mg de benfotiamina ao dia (1 drágea de MILGAMMA<sup>®</sup> 150mg, uma vez ao dia).

**As drágeas devem ser tomadas com água, independentemente das refeições.**

**Idosos.** Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos.

**Pacientes com insuficiência renal/hepática.** Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal/hepática.

A duração da administração é determinada pela resposta terapêutica.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos de MILGAMMA<sup>®</sup> são apresentados em ordem decrescente de gravidade:

**Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):** transtornos do sistema imunológico como reações alérgicas, erupções cutâneas, urticária, reações alérgicas graves (reações anafiláticas).

**Reações cuja incidência ainda não está determinada:** transtornos gastrintestinais, como náuseas e outras queixas gastrintestinais. Uma reação causal com benfotiamina ainda não foi suficientemente elucidada e pode ser dose-dependente.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Pelo fato de a administração ser por via oral e pela grande variedade de doses, os sintomas de superdose são desconhecidos até o momento.

Não há conduta específica no caso de superdose. Se sintomas de superdose ocorrerem, devem ser tratados sintomaticamente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0796

Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira - CRF-GO nº 5.220

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



#### Importado por:

**Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

Avenida Ceci, nº 282, Módulo I - Tamboré - Barueri - SP - CEP 06460-120

C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

#### Fabricado por:

**Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH**

Göllstr., 1 D-84529 Tittmoning - Alemanha



**ANEXO B**

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/09/2015		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2015	0377071/15-1	1438 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	17/08/2015	Versão Inicial	VP/VPS	Drágea