

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Viltram 150 mg, comprimido revestido por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de benfotiamina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos de Viltram 150 mg são amarelos, oblongos e revestidos por película.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Viltram está indicado para a prevenção da deficiência de vitamina B1 quando não é possível compensá-la através da alimentação.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

A menos que indicado em contrário pelo médico, a dose recomendada é 150 mg por dia.

##### Modo de administração

Os comprimidos devem ser tomados inteiros, com um pouco de líquido.

A duração do tratamento com Viltram depende dos resultados obtidos.

#### 4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa, tiamina ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os comprimidos devem ser tomados inteiros, com um pouco de líquido.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A tiamina é desativada pelo 5-fluorouracilo, já que este inibe competitivamente a fosforilação da tiamina em pirofosfato de tiamina.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Durante a gravidez e o aleitamento, a dose diária recomendada de vitamina B1 é de 1,4 a 1,6 mg. Durante a gravidez, esta dose só poderá ser ultrapassada caso se comprove uma deficiência de vitamina B1 da doente, já que não se encontra até ao momento comprovada a segurança de utilização de doses superiores à dose diária recomendada.

##### Amamentação

A vitamina B1 é excretada no leite materno.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Em casos isolados, poderão ocorrer reações de hipersensibilidade (urticária, erupção cutânea).

Em estudos clínicos, foram documentados casos isolados de perturbações gastrointestinais como, por exemplo, enjoos ou outras queixas. Não se encontra ainda suficientemente estabelecida uma relação causal com a vitamina B1, bem como uma possível relação com a dose.

##### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 7987373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Na administração de benfotiamina por via oral, e dado o amplo espectro terapêutico, não foram até ao momento registados quaisquer casos de sobredosagem.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 11.3.1.2 - Vitaminas hidrossolúveis, Código ATC: A11DA03.

A vitamina B1 é uma substância essencial. A benfotiamina, um pró-fármaco lipossolúvel, é transformada no organismo numa substância biologicamente eficaz, o pirofosfato de tiamina (TPP). O TPP atua em funções importantes do metabolismo dos hidratos de carbono. O pirofosfato de tiamina atua como coenzima na transformação de piruvato em acetil-CoA e na transcetolase na via dos fosfatos de pentose. Além disso, atua na transformação de alfa-cetoglutarato em succinil-CoA, na via dos ácidos cítricos. Devido a estreitas ligações metabólicas, ocorrem interações com as restantes vitaminas do complexo B.

A cocarboxilase é, entre outros, coenzima da piruvato desidrogenase, a qual assume um papel chave na degradação oxidativa da glicose. Uma vez que o aporte de energia às células nervosas ocorre essencialmente através da degradação oxidativa da glicose, é imprescindível um fornecimento suficiente de tiamina para o bom funcionamento dos nervos. Quanto mais elevados os níveis de glicose, maior a necessidade de aporte de tiamina.

A ausência de quantidades suficientes de cocarboxilase no sangue conduz a um aumento da concentração sanguínea e tecidual de produtos de degradação intermédios, como o piruvato, o lactato e o cetoglutarato, a que os músculos, o miocárdio e o SNC reagem de forma particularmente sensível. A benfotiamina inibe a acumulação destas substâncias tóxicas.

Para determinar o estado relativamente à vitamina B1, é adequado medir as atividades enzimáticas dependentes do difosfato de tiamina nos eritrócitos como, por exemplo, a transcetolase (ETK) e o grau da sua atividade (coeficiente de ativação  $\alpha$ -ETK). As concentrações de ETK no plasma situam-se entre 2 e 4  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

Foi comprovado o efeito antinevrálgico da vitamina B1 (ou da benfotiamina) em modelos experimentais com animais. Com base no tratamento de doentes alcoólicos, é conhecida a influência positiva sobre as transcetolases como fatores de ativação.

Está comprovada a eficácia de doses elevadas de vitamina B1 no tratamento da encefalopatia de Wernicke, o que é considerado um indicador para um efeito direto sobre o SNC.

A eficácia da benfotiamina no tratamento da deficiência de vitamina B1 associada a polineuropatia diabética encontra-se documentada em diversos estudos de dupla ocultação controlados por placebo. Num estudo foi utilizada uma preparação combinada com benfotiamina, vitamina B6 e vitamina B12. No curso do tratamento, alcançou-se uma melhoria significativa dos scores de neuropatia e das sensações de vibração, num período de apenas 3 semanas. Dentro do âmbito dos scores, alcançou-se uma melhoria significativa das perturbações na sensibilidade. No que toca às sensações de dor, alcançou-se uma melhoria em 47% dos doentes tratados com o medicamento, comparativamente com apenas 10% dos doentes tratados com placebo.

A investigação de Stracke e Federlin (1996) documenta a eficácia de uma preparação combinada contendo benfotiamina na polineuropatia diabética, com base no

parâmetro objetivo da velocidade de condução nervosa. Uma observação a longo prazo durante 12 meses confirmou este efeito positivo.

Informações adicionais:

Ocorrência e quantidades necessárias

A vitamina B1, na sua forma biologicamente ativa, o pirofosfato de tiamina, encontra-se amplamente presente no mundo vegetal e animal. As plantas e alguns microorganismos são autotróficos para a tiamina. O ser humano é um organismo heterotrófico para a tiamina.

Devido a uma elevada taxa metabólica e a uma capacidade limitada de armazenamento, para satisfazer as necessidades de tiamina é necessária a ingestão diária de quantidades suficientes. O nível total presente no organismo é de aproximadamente 30 mg, dos quais cerca de 40% nos músculos.

A quantidade mínima necessária de vitamina B1 do ser humano é de 0,3 mg/1000 kcal. Para evitar um défice, recomenda-se para o ser humano um aporte diário de B1 entre 1,3 e 1,5 mg/dia, no caso dos homens, e 1,1 e 1,3 mg/dia, no caso das mulheres. Durante a gravidez, é necessário um suplemento de 0,3 mg/dia e, na amamentação, de 0,5 mg/dia.

Sintomas de deficiência de vitamina B1

Os sintomas de uma deficiência avançada de vitamina B1 (beribéri) são neuropatias periféricas com perturbações no foro da sensibilidade, debilidade muscular, perturbações na coordenação condicionadas a nível central, ataxia, parestias e também perturbações psíquicas, gastrointestinais e cardiovasculares. Distingue-se entre a forma seca e a forma húmida da avitaminose de vitamina B1. Nesta última, ocorrem ainda edemas extensos. Em caso de alcoolismo crónico, a deficiência de vitamina B1 pode contribuir para cardiomiopatia com dilatação do ventrículo direito, polineuropatia, encefalopatia de Wernicke e síndrome de Korsakow.

Para além dos sintomas, as seguintes manifestações de deficiência de vitamina B1 merecem a devida atenção:

- concentrações reduzidas de tiamina no sangue total, no plasma e nas células sanguíneas;
- excreção reduzida da tiamina na urina e reduzida atividade da transcetolase;
- coeficiente de ativação da transcetolase elevado dos eritrócitos ( $\alpha$ -ETK).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A vitamina B1 está contida na maioria dos alimentos, sob a forma biologicamente ativa de pirofosfato de tiamina.

Para a absorção, o radical de fosfato tem de ser separado na parede intestinal das pirofosfatases aí existentes. Para a absorção da tiamina, é utilizado um mecanismo de transporte duplo e dependente da dose, ou seja, uma absorção ativa com uma quantidade aplicada de até 2  $\mu$ mol e uma difusão passiva com doses mais elevadas.

O organismo decompõe diariamente cerca de 1 mg de tiamina. A tiamina em excesso é excretada na urina.

Após a administração oral do pró-fármaco lipossolúvel benfotiamina, as fosfatases no intestino operam uma desfosforilação na S-benzoiltiamina (SBT) lipossolúvel. Esta é assim mais bem absorvida do que os derivados de tiamina hidrossolúveis,

alcançando o interior da célula a partir do sangue em circulação. Aqui ocorre uma desbenzilação enzimática em tiamina que, seguidamente, pela ação da tiamina cinase, é transformada na forma de coenzima ativa (cocarboxilase, sin. difosfato de tiamina). Com a benfotiamina, alcançam-se concentrações intracelulares de tiamina e das coenzimas ativas substancialmente mais elevadas do que com os derivados de tiamina hidrossolúveis e administrados por via oral.

A absorção da benfotiamina é proporcional à dose, já que esta substância, devido à sua lipossolubilidade, ao contrário da tiamina, não está sujeita a nenhuma cinética de saturação.

Com a benfotiamina, foi possível comprovar que o organismo gera as coenzimas biologicamente ativas pirofosfato e trifosfato de tiamina. Com base em autorradiografias de corpo inteiro em animais, utilizando benfotiamina marcada, foi possível comprovar radioatividades particularmente elevadas no cérebro, no músculo cardíaco e no diafragma.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos toxicológicos efetuados com a benfotiamina não revelaram risco de toxicidade aguda. Estudos para investigar as suas propriedades farmacodinâmicas também não indicaram risco de toxicidade crónica ou genotoxicidade.

A tiamina não demonstrou risco de toxicidade reprodutiva, num estudo com administração ao longo de 3 gerações, nem de genotoxicidade, em testes in vitro.

Não existem estudos a longo prazo em animais sobre o potencial carcinogénico da benfotiamina ou tiamina.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Celulose microcristalina

Crospovidona

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose

Celulose microcristalina

Dióxido de titânio (E171)

Estearato de macrogol

Óxido de ferro amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película são acondicionadas em embalagem blister de PVC/Alu contendo 10, 20, 30, 50, 60 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal SA  
Rua da Tapada Grande, 2  
Abrunheira  
2710-89 Sintra  
Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo no Infarmed nº 5572524, blister de 20 unidades

Registo no Infarmed nº 5572532, blister de 30 unidades

Registo no Infarmed nº 5572540, blister de 60 unidades

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de agosto de 2013

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO