

**BENERVA<sup>®</sup>**  
**(cloridrato de tiamina)**  
CELLERA FARMACÊUTICA S.A.  
COMPRIMIDO REVESTIDO  
300 mg

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### **BENERVA®**

**cloridrato de tiamina**

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos contendo 300 mg de vitamina B1 (cloridrato de tiamina).

Embalagem contendo 8, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

vitamina B1 (cloridrato de tiamina) ..... 300 mg

Excipientes: povidona, talco, estearato de magnésio, celulose microcristalina silicificada, dióxido de silício, macrogol, carmelose e copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila.

## I - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### **1. INDICAÇÕES**

Benerva® é indicado para o tratamento de:

- Neurites e polineurites (como tratamento adjuvante);
- Neurites e cardiomiopatia causadas por consumo excessivo de álcool;
- Síndrome de Wernicke-Korsakoff;
- Necessidades aumentadas de vitamina B1 (pessoas idosas);
- Beribéri (deficiência grave e típica de vitamina B1).

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Benerva® tem inúmeras indicações objetivando a suplementação de vitamina B1 em situações, nas quais, por diferentes causas, ocorre sua deficiência clinicamente manifesta, ou subclínica. Assim sendo, Benerva® tem indicações em planos de suplementação.

(1) Abbas e Swai concluíram que a neuropatia periférica sintomática é comum em pacientes diabéticos, nos quais há uma alta incidência de deficiência de tiamina (vitamina B1). A suplementação das vitaminas do complexo B deve ser considerada nestes pacientes. Referência: Abbas ZG and Swai ABM. *Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy*. East Afr Med J. 74: 803-808.1997.

(2) Ishibashi e colaboradores relatam encefalopatia de Wernicke-Korsakoff e polineuropatia aguda por deficiência de tiamina em pacientes submetidos à gastroplastia para tratamento de obesidade. Estes pacientes devem ter desenvolvido a polineuropatia axonal aguda e a encefalopatia de Wernicke-Korsakoff simultaneamente devido à deficiência de tiamina causada por vômitos e jejum, bem como um estado crônico de deficiência de tiamina. Os sintomas da neuropatia diminuíram em no prazo de duas semanas após infusão intravenosa de tiamina. Referência: Ishibashi, S et al.. *Reversible acute axonal polyneuropathy associated with Wernicke-Korsakoff syndrome: impaired physiological nerve conduction due to thiamine deficiency?*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:5 674-676 doi:10.1136/jnnp.74.5.674.

(3) A tiamina inibe a ativação celular endotelial e o efeito da hiperglicemia na migração da célula endotelial. Este efeito benéfico da tiamina, limitando a disfunção celular endotelial, possivelmente se dá através do desvio do fluxo da glicose de vias aeróbicas e anaeróbicas. Este estudo especula a possibilidade da tiamina retardar as complicações vasculares ocorridas no diabetes. Referência: Ascher E, Gade PV, Hingorani A, Putukkeril S, Scheinman M, Jacob T. *Thiamine reverse hyperglycemia-induced dysfunction in culture endothelial cells*. Surgery 2001; 130: 851-8.

(4) A deficiência de tiamina tem sido documentada como prevalente em pacientes com *diabetes mellitus* e a correção desta deficiência de tiamina nesta população pode promover efeitos benéficos em vários parâmetros cardiometabólicos, como prevenção de complicações secundárias à hiperglicemia crônica. Referência: Al-Attas, O et al. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* 2014;7 1-6

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

O pirofosfato de tiamina (TPP), forma coenzimática da vitamina B1, está envolvido em dois tipos principais de reações metabólicas: descarboxilação de alfa-cetoácidos (por ex.: piruvato, alfa-cetoglutarato e cetoácidos de cadeia ramificada) e transcetolação (por ex.:

entre hexose e pentose fosfatos). Portanto, o papel fisiológico principal da vitamina B1 é como coenzima no metabolismo dos carboidratos, onde o pirofosfato de tiamina é necessário em várias etapas da quebra da glicose para gerar energia.

Além de seu papel metabólico como coenzima, a vitamina B1 age na função neurotrmissora e na condução nervosa.

Em altas doses, a vitamina B1 suprime a transmissão de estímulos nervosos e, portanto pode ter um efeito analgésico.

Os estágios iniciais de deficiência de vitamina B1 podem ser acompanhados por sintomas inespecíficos que podem ser negligenciados ou facilmente mal interpretados. Os sinais clínicos de deficiência incluem anorexia, perda de peso, alterações mentais como apatia, diminuição da memória de curto-prazo, confusão e irritabilidade, fraqueza muscular e efeitos cardiovasculares como cardiomegalia.

Situações frequentemente acompanhadas por deficiência marginal da vitamina B1 e que necessitam de suplementação incluem consumo regular e excessivo de álcool, alta ingestão de carboidratos e esforço físico intenso.

Insuficiência cardíaca, fraqueza muscular e neuropatia central e periférica são consequências funcionais da deficiência grave de vitamina B1. As manifestações clínicas de beribéri (deficiência grave de vitamina B1) variam com a idade. Adultos podem apresentar o beribéri seco (paralítico ou nervoso), úmido (cardíaco), ou cerebral (síndrome de Wernicke-Korsakoff). Estas condições devem ser prontamente tratadas com vitamina B1. A deficiência grave de vitamina B1 em países industrializados está possivelmente associada ao abuso de álcool e consumo alimentar limitado. Nestes casos, complicações renais e cardiovasculares são de risco de vida.

Em resumo, a vitamina B1 é essencial para o metabolismo dos carboidratos e desempenha um importante papel na descarboxilação de alfa-cetoácidos. Além de seu papel metabólico como coenzima, a vitamina B1 age na função neurotrmissora e na condução nervosa.

O sistema nervoso e o coração são particularmente susceptíveis aos efeitos da deficiência de vitamina B1.

Como resultado, as formas mais graves de deficiência de tiamina, encefalopatia de Wernicke e psicose de Korsakoff e Beribéri, afetam predominantemente esses sistemas.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

#### **• Absorção**

Em humanos, a vitamina B1 é rápida e amplamente absorvida na porção proximal do intestino delgado.

Existem dois mecanismos: em baixas concentrações fisiológicas (< 2µm) um transporte mediado por carreador e, em concentrações mais elevadas, por difusão passiva. A absorção é tipicamente alta, mas a absorção intestinal em humanos é limitada.

#### **• Distribuição**

A quantidade total de vitamina B1 em adultos é, em média, 30 mg. Em geral, o coração detém a maior reserva (0,28-0,79 mg por 100 g), seguido pelos rins (0,24-0,58), fígado (0,20-0,76) e cérebro (0,14-0,44). Os níveis de vitamina B1 na medula espinhal e no cérebro são aproximadamente o dobro do nível dos nervos periféricos. No sangue total a vitamina B1 varia de 5 a 12 µg por 100 ml, dos quais 90% estão nas hemácias e leucócitos.

Os leucócitos têm uma concentração de vitamina B1 dez vezes maior do que as hemácias. A vitamina B1 tem uma taxa de *turnover* relativamente alta no organismo e não é armazenada em grandes quantidades por muito tempo em nenhum tecido. Portanto, um aporte contínuo é necessário.

A ingestão inadequada de vitamina B1 por um período de tempo relativamente curto pode levar a sinais bioquímicos de deficiência seguidos por sinais clínicos de deficiência. Um platô é atingido na maioria dos tecidos com a ingestão de cerca de 60 µg por 100 g de peso corpóreo (ou 42 mg por 70 kg) e a vitamina B1 corpórea total atinge 2 µg/g (ou 140 mg por 70 kg).

O transporte de vitamina B1 através da barreira hematoencefálica também envolve dois mecanismos distintos.

O mecanismo saturável na barreira hematoencefálica, entretanto, difere do mecanismo dependente de energia descrito no intestino e do sistema de transporte ativo descrito nas células do córtex cerebral que pode ser dependente de fosfatases ligadas à membrana.

A distribuição imuno-histoquímica do pirofosfato de tiamina sugere que tenha um papel na condução nervosa.

#### **• Metabolismo**

Após a administração oral (ou parenteral), a tiamina é rapidamente convertida em difosfato e, em menor quantidade, a ésteres de trifosfato nos tecidos. Toda vitamina B1 que exceda as necessidades teciduais, de ligação e armazenamento, é rapidamente excretada na urina. Foi demonstrado em ratos que uma dose parenteral de tiamina de 10 µg por 100 mg de peso corpóreo (ou 7 mg por 70 kg) é adequado para o crescimento, mas leva a níveis nos tecidos menores que o normal. A estimulação nervosa provoca a liberação de tiamina ou de monofosfato, com um concomitante decréscimo de tri- e difosfatos.

#### **• Excreção**

A vitamina B1 é excretada na urina. Em humanos, o uso de doses orais acima de 2,5 mg provoca um pequeno aumento na excreção urinária de tiamina. A meia-vida corpórea de vitamina B1 é de 10 a 20 dias. Além da vitamina B1 livre e de uma pequena quantidade de difosfato de tiamina, tiocromo e disulfito de tiamina, há relatos de cerca de 20 ou mais metabólitos da vitamina B1 na urina de ratos e humana, mas somente seis metabólitos foram realmente identificados. A proporção relativa de metabólitos para vitamina B1 excretada aumenta com a diminuição da ingestão da vitamina B1.

Em resumo, a vitamina B1 é bem absorvida no trato gastrointestinal por um transporte mediado por carreador e, em concentrações mais elevadas, por difusão passiva.

A vitamina B1 é amplamente distribuída nos tecidos do organismo.

A vitamina B1 tem uma meia-vida plasmática de 24 horas e não é armazenada em grande extensão no organismo. O excesso de ingestão de tiamina é excretado na urina como vitamina livre ou como seus metabólitos.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Não existem estudos específicos com Benerva®, mas a segurança pré-clínica da vitamina B1 (tiamina) tem sido extensamente documentada.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou qualquer um dos excipientes da formulação.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **• Fertilidade**

Não há evidência de que níveis endógenos normais de vitamina B1 causem quaisquer efeitos reprodutivos adversos.

##### **• Gravidez**

###### **Categoria de risco na gravidez: C**

Existem dados limitados do uso de Benerva® durante a gravidez. Este medicamento não é recomendado durante a gravidez.

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

##### **• Lactação**

A tiamina é excretada no leite materno. Não há informação suficiente sobre os efeitos de Benerva® em recém-nascidos/crianças. Este medicamento não é recomendado durante a lactação.

##### **• Mulheres em idade fértil**

Benerva® não é recomendado para mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

##### **• Alteração na capacidade de dirigir ou operar máquinas**

Benerva® não influencia a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A tiosseomicarbazona e o 5-fluoruracil inibem a atividade da tiamina (vitamina B1).

##### **• Interferência nos exames laboratoriais**

A vitamina B1 pode levar a um resultado falso-positivo na determinação do urobilinogênio quando utilizado o reagente de Ehrlich.

Altas doses de vitamina B1 podem interferir na determinação espectrofotométrica das concentrações séricas de teofilina.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

Benerva® apresenta-se na forma de comprimidos revestidos, cilíndricos, biconvexos de coloração branca a branca amarelada, inodoro ou com odor pouco característico.

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

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

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Recomenda-se de 1 a 2 comprimidos ao dia ou a critério médico.

O comprimido deve ser ingerido com água ou um pouco de líquido.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas estão baseadas em relatos espontâneos. Como estas reações são reportadas voluntariamente não é possível estimar suas frequências.

### • Alterações do sistema imune

Reações alérgicas e reações anafiláticas.

Foram relatadas reações de hipersensibilidade com respectivas manifestações laboratoriais e clínicas, incluindo síndrome de asma, reações leves a moderadas que podem afetar a pele, trato respiratório, trato gastrointestinal e/ou sistema cardiovascular, incluindo sintomas como erupção cutânea, urticária, angioedema, prurido e distúrbios cardiorrespiratórios.

Se ocorrer reação alérgica, o tratamento deve ser interrompido e o médico deve ser consultado.

### • Alterações gastrointestinais

Têm sido relatados eventos gastrointestinais leves tais como náusea, vômito, diarreia e dores gastrointestinais e abdominais.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Altas doses de Benerva® não produzem efeitos perceptíveis.

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

## III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0440.0220

Farm. Resp.: Dra. Simoni Macedo Buranello

CRF-SP nº 13.603

**Registrado e Fabricado por:** Celleria Farmacêutica S.A.

Alameda Capovilla, 129, Indaiatuba - SP

CNPJ 33.173.097/0002-74

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/08/2019	1942124/19-9	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/02/2019	0151641/19-8	11197 - ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	15/04/2019	Inclusão Inicial de Texto de Bula devido à Transferência de Titularidade	VP /VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
03/02/2020	0342255/20-1	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2019 31/01/2020	2206351/19-0 0311910/20-6	10248 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise 10236 - ESPECÍFICO - Exclusão do local de fabricação do fármaco, ou local de embalagem primária, ou local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto	11/11/2019 18/05/2020	Dizeres Legais	VP /VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/04/2021	1347355/21-7	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
29/11/2021	4701104/21-3	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Apresentações Dizeres legais	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60
12/09/2023	N/A	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/10/2022	4812420/22-6	10203 - ESPECÍFICO - Alteração maior de excipiente	21/08/2023	Composição Dizeres legais	VP/VPS	300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60

NA = Não aplicável.