

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БЕНГЕЙ 150 mg/100 mg/g маз
BENGAY 150 mg/100 mg/g ointment

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20020117
Разрешение №	25188 / 20-03-2014
Содобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам маз съдържа метилсалицилат (methylsalicylate) 150 mg и ментол (menthol) 100 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз, бяла на цвят с характерен аромат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За временно, симптоматично облекчаване на слаби мускулно-скелетни болки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Възрастни и деца над 12 години:

Да се прилага върху засегнатия участък 3 до 4 пъти дневно

Начин на приложение:

За прилагане само върху кожата.

Намазва се тънък слой, колкото да се покрие засегнатият участък и се втрива леко до пълно попиване.

Да се прилага само върху засегнатия участък.

Да не се прекалява с употребата.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества.

Да не се използва върху наранена кожа или рани. Приложението при деца под 12 години е противопоказано.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Салицилатите се свързват със синдрома на Reye.

Да не се употребява с оклузивна превръзка или под загреващ компрес.

Да се избягва попадането в очите и други мукозни мембрани.

Ако възникне прекомерно дразнене, употребата трябва да се преустанови (виж точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Ацетилсалицилова киселина: едновременната употреба може да доведе до салицилатна токсичност.

При пациенти, приемащи антикоагуланти като напр. варфарин, може да се появи склонност към кървене, тъй като този продукт съдържа салицилат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма достатъчно данни, за да се установи безопасността на локалното приложение при бременност/кърмене на ментол и метил салицилат според препоръките. Употребата при бременност/кърмене трябва да бъде под лекарско наблюдение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ментол/метилсалицилат за външно приложение не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции определени по време на постмаркетинговите проучвания на ментол/метил салицилат са включени в табл. 1. Тяхната честота е представена, както следва:



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Табл. 1 Нежелани лекарствени реакции определени по време на постмаркетинговите проучвания с ментол/метил салицилат по честота, оценени по време на клинични или епидемиологични проучвания:

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота

Ангиоедем

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

С неизвестна честота

Диспнея*

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота

Реакции на мястото на приложение (включително мехури, парене, еритем, дразнене, болка, парестезия, сърбеж и обрив)

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

С неизвестна честота

Изгаряния**

* В контекста на „Свръхчувствителност“

** На мястото на приложение.

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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Прекомерната употреба може да доведе до салицилатна токсичност.

При поглъщане да се потърси лекарска помощ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарство за локално приложение при артралгия и миалгия.

АТС код: M02A 10X

Ментол е локален вазодилататор.

При локално приложение на ментол се наблюдава бързо и персистиращо чувство на затопляне.

Метилсалицилат се използва за временно облекчаване на дълбоко разположена болка.

Приложението на локално действащата маз води до локално намаляване на болезните усещания и чувството на дискомфорт на подлежащите тъкани, напр. мускулни болки и спазъм след физически усилия вследствие на натрупана млечна киселина, в резултат на „отвлечащото“ действие на лекарствения продукт.

В двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване е установено, че успокояващият болката лосион, съдържащ метилсалицилат при хора, страдащи от умерено болезнен артрит е проявил значително по-голям ефект при облекчаване на артритна болка, от този на плацебо.

Приложението на локално действащата маз, съдържаща метилсалицилат върху болезнени артритни стави при изследваната група е довело до значимо намаление на акционния потенциал на разположените в съседство мускули, докато приложението на плацебо не е предизвикало значима промяна.

Действието на Бенгей за намаляването на мускулния спазъм и болката при мускулен спазъм е свързано с процеса на затопляне, водещ до дилатация на капилярите с увеличен кръвоток и отстраняване на млечната киселина.

Едно проучване показва, че Бенгей леко, но значимо удължава времето за тичане с темпо под максималното, намалява субективното ниво за болка по време на 36 ч. постоянно бягане на движеща се пътека (тредмил) и намалява субективните нива за дискомфорт по време на последните минути на бягане на тредмил с максимално натоварване.



5.2 Фармакокинетични свойства

Ментол

Абсорбция

При локална употреба може да се наблюдава абсорбция на ментол.

Разпределение и елиминиране

Ментолът е силно мастноразтворим и поради това бързо се абсорбира и до известна степен се екскретира в урината и жлъчката под формата на глюкуронид.

Метаболизъм

Ментолът бързо се метаболизира и само ментол глюкуронид, главният метаболит на ментола, може да се измери в плазмата или урината. Плазменният полуживот на ментол глюкуронид е средно 56,2 минути (95% доверителен интервал [CI], 51,0 до 61,5) и 42,6 минути (95% CI, 32,5 до 52,7) при ментол капсули и ментов бонбон/ментов чай съответно ($P < 0,05$).

Метилсалицилат

Метилсалицилат се абсорбира през интактна кожа и може да се открие също и в системното кръвообращение. Абсорбцията и метаболизмът са бързи.

Абсорбция

Тъканните нива на салицилатите от лекарствената форма на метил салицилат са приблизително 30 пъти по-високи, отколкото плазмените концентрации и могат да се открият до 1 час от приложението върху участък от кожата от 16 cm². Наблюдавано е увеличение на скоростта и степента на абсорбция след многократно приложение.

Разпределение

Салицилатът се разпределя в повечето телесни тъкани и трансцелуларни течности, предимно посредством пасивни процеси, зависими от рН.

Метаболизъм

Метилсалицилат се метаболизира в голяма степен до салицилова киселина (активният салицилат) в дермата и подкожните тъкани след локално приложение.

Екскреция

Салицилатите се екскретират в урината под формата на свободна салицилова киселина (10%), салицилпикочна киселина (75%), салицилови фенолови (10%) и ацилови (5%) глюкурониди и гентизинова киселина (под 1%). Екскрецията на свободния салицилат обаче варира изключително много и зависи както от дозата, така и от рН на урината.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Плазменият полуживот на салицилата е 2-3 h в антиромботични дози и около 12 h в обичайните противвъзпалителни дози. Полуживотът може да бъде до 15-30 h при високи терапевтични дози или при наличие на интоксикация.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

Ментол

Различни изследвания на острата токсичност показват ниска остра перорална токсичност на ментола, като стойностите на 50% летална доза (LD_{50}) обикновено са над 2000 mg/kg (плъхове и мишки). Основните наблюдавани симптоми са апатия и намалена активност. При зайци е намерена стойност на дермална LD_{50} от > 5000 mg/kg. Едно от наличните изследвания установява значително по-ниска LD_{50} от 940 mg/kg с l-ментол при плъхове. Това е единственото изследване, при което се съобщават наблюдения като тежко дразнене на лигавицата на стомаха и червата, което може да е отговорно за по-ниската LD_{50} , наблюдавана в това проучване. В регистрационното досие на ментол ЕЧА REACH има няколко други изследвания, но тяхната надеждност не може да се гарантира, тъй като не е предоставена достатъчно информация.

При едно 5,5-седмично проучване на плъхове са прилагани до 200 mg/kg т.т. дневно l-ментол чрез храната. При това проучване е установено ниво без наблюдаван ефект (NOEL) от 200 mg/kg. При друго проучване от 13 седмици с d,l-ментол в храната на плъхове и мишки са установени стойности на нивото без наблюдаван нежелан ефект (NOAEL) от 937, 998, 1956 и 2386 mg/kg при мъжки плъхове, женски плъхове, мъжки мишки и женски мишки съответно. При едно 103-седмично тестване за карциногенност при перорално приложение на ментол са установени стойности на NOAEL при системна токсичност от 375, 188 и 667 mg/kg при мъжки плъхове, женски плъхове и мишки съответно.

Метилсалицилат

При плъхове се съобщава стойност на остра LD_{50} на метилсалицилат в диапазона от 887-2820 mg/kg, ≥ 2500 и > 400 mg/m³ при перорален, дермален и инхалаторен път на приложение съответно. При мишки острата перорална LD_{50} е 1110 mg/kg и > 400 mg/m³ при инхалаторно приложение. При кучета острата перорална LD_{50} на метил салицилат е 2100 mg/kg. При зайци острата LD_{50} на метил салицилат е > 400 и 1300 mg/kg при перорален и дермален път на приложение. Максималната поносима доза (MTD) на метил салицилат при мишки след шест интраперитонеални инжекции за период от две седмици е 500 mg/kg. При едно проучване с 20-дневно инхалаторно приложение (5 дни седмично, 7 часа/ден) при плъхове при концентрация на насищане от 700 mg/m³, не са наблюдавани токсични ефекти при тестваните животни. При едно проучване на дермална токсичност на зайци със схема на



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

третиране от 5 дни седмично в продължение на до 96 дни е получено NOEL от 2 ml/kg/ден (~2368 mg/kg/ден). При 6-месечно проучване на токсичността при кучета с приложение в храната със схема на третиране от 6 дни седмично най-високата доза от 167 mg/kg/ден е установена като NOEL. При плъхове 2-годишно проучване с приложение в храната на дозови нива от 0, 50, 250, 500 и 1000 mg/kg/ден установява NOAEL от 50 mg/kg/ден. При горното проучване се наблюдава повишено количество гъбеста кост в метафизите на плъховете, третирани с 500 или 1000 mg/kg телесно тегло/ден, като по-изразен ефект се установява при най-високата доза. Относителното тегло на тестисите при мъжките животни, както и относителните тегла на сърцето и бъбреците при женските животни в групата с 500 mg/kg телесно тегло/ден са значимо повишени. Макроскопските лезии на хипофизната жлеза са увеличени, в сравнение с контролите при 250, но не при 500 mg/kg т.т./ден. В едно 2-годишно проучване на пероралната (капсула) токсичност при кучета с дозови нива от 0, 50, 150 и 350 mg/kg/ден е определено NOAEL от 50 mg/kg/ден (увеличен черен дроб и черодробни клетки и намалено телесно тегло се установяват при ниво на дозата от 350 и 150 mg/kg/ден).

Генетична токсикология

Ментол

Ментол не е мутагенен (също и в цитотоксични концентрации $\geq 250 \mu\text{g/ml}$) в бактериални мутационни тестове, както при наличие, така и в отсъствие на метаболитно активиране. Честотата на хромозомни аберации е увеличена в известна степен при цитотоксични концентрации ($\geq 250 \mu\text{g/ml}$) в клетки от СНО и човешки лимфоцити, но не и в култивирани човешки лимфоцитни (CHL) клетки или човешки фибробласти. Резултатите са отрицателни също и при теста за доминантни летали и цитогенетичните тестове при плъхове, както и при микронуклеус теста на костен мозък при мишки. Като цяло, ментол и неговите изомери се считат за негенотоксични при *in vitro* бактериални и бозайнически тест системи.

Метилсалицилат

Тестът на Ames, проведен с щамове на *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98 и TA100 с и без метаболитно активиране в системи на плъхове и хамстери, индуцирано с Aroclor 1254 в концентрация 1 до 333,3 μg /петри, показва отрицателни резултати. Модифициран тест на Ames дава отрицателни резултати в едно проучване, извършено с щамове на *Salmonella typhimurium* TA98 и TA100 и еднократна доза от 10 mg метил салицилат на петри без метаболитно активиране. Метилсалицилат не индуцира мутации в тест с тимидин киназен локус в миши лимфом, използващ клетъчна линия L5178Y при липса и наличие на метаболитно активиране в дозови граници от 87,5 до 1400,0 $\mu\text{g/ml}$. В един бактериален тест (MRID 44213013) метилсалицилат (дискове, съдържащи 5 mg метил салицилат) не уврежда ДНК в M45 (Rec+) и M45 (Rec-) щамове на *Bacillus subtilis*.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Карциногенност

Ментол

В иму тест, измерващ бета-галактозидазната активност като експресия на иму DC-lacZ гените в щам TA1535/pSK1002 на *S. typhimurium*, се установява, че d,l-ментол в диметил сулфоксид не е карциногенен в концентрации до 500 µg/ml със и без активиране със S9 на плъши черен дроб. В едно 8-седмично проучване на женски мишки при интраперитонеално третиране (до 100 mg/kg, 3 пъти седмично) не се установява увеличение на честотата на тумори в белите дробове в сравнение с контролните животни. Перорално проучване с приложение в храната в продължение на 103 седмици за определяне на карциногенния потенциал на ментол е извършено при плъхове (до 375 mg/kg) и при мишки (до 667 mg/kg). Няма данни за карциногенност на d,l-ментол в това проучване и при двата вида.

Метилсалицилат

В едно 2-годишно проучване на карциногенността при дозови нива от 0, 50, 250, 500 и 1000 mg/kg/ден е установено: (а) хипофизни тумори при плъхове с всички дози с изключение на групата с 1000 mg/kg/ден (умрели преждевременно), като мамарните тумори са най-чести при женските животни, (б) доброкачествени хипофизни тумори при подобен брой от преживелите плъхове с всички дози, които възникват предимно при женските животни, и (в) злокачествени хипофизни тумори, възникнали при едно мъжко животно и две женски, получавали 250 mg/kg/ден. Тъй като не се съобщава за такива тумори в групите с по-ниската или по-високата доза (50 и 500 mg/kg/ден), тази ниска честота не показва категорично връзка с третирането с метилсалицилат. В едно 2-годишно проучване на карциногенността при кучета при дозови нива до 350 mg/kg/ден метил салицилат в капсули (перорално) не се съобщава за тумори или злокачествени заболявания. Гореспоменатото проучване при кучета показва, че метилсалицилат няма карциногенен потенциал.

Тератогенност

Ментол

Изследвания за тератогенност с l-ментол са проведени при плъхове, мишки, хамстери и зайци при дози, които не са токсични за майката. Тези дози обаче са достатъчно високи, за да позволят начална оценка на тази крайна точка. В изследвания на токсичността върху репродукцията/развитието при плъхове, мишки (дни от гестацията 6-15), зайци (дни от гестацията 6-18) и хамстери (дни от гестацията 6-10) е установено, че NOEL е 218 mg/kg/ден, 185 mg/kg/ден, 425 mg/kg/ден и 405 mg/kg/ден съответно, които са най-високите оценявани дози. Всички тези стойности на NOEL са за майчината токсичност, феталната токсичност и тератогенност. Така че, l-ментол не е ембрио- или фетотоксичен и не притежава тератогенни свойства при добре извършени изследвания със сонда при различни видове



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Метилсалицилат

При плъхове дермалното приложение на метил салицилат в дни 6-15 от гестацията в дози 0, 1, 3 или 6 g/kg/ден показва NOEL от 6 g/kg/ден. При хамстери, третирани с 5250 mg/kg, се установява несрастване на невралната тръба при ембриони на възраст 9 дни. В друго проучване интраперитонеалното приложение на метилсалицилат в доза от 0,1 ml/ден (ГД 10-11) води до малформирано потомство в сравнение с контролите и забавено развитие на бъбреците при 11 от 138 фетуса на термин.

Фертилитет

Няма изследвания на фертилитета с ментол. Хистопатологичните изследвания на репродуктивните органи (тестиси, простата, матка, яйчници, мамарни жлези и ндбъбречни жлези) обаче не показват промени при изследвания за токсичност при многократно третиране (13 седмици) с d,l-ментол на плъхове (мъжки плъхове: до 937 mg/kg, женски плъхове: до 998 mg/kg) и мишки (мъжки мишки: до 3913 mg/kg, женски мишки: до 4773 mg/kg). Проучването за карциногенност (103 седмици), проведено на плъхове (до 375 mg/kg) и мишки (до 667 mg/kg), също не показва хистопатологични промени в репродуктивните органи. Така че, няма данни за нежелани ефекти на ментол върху фертилитета.

Метилсалицилат

В едно репродуктивно проучване с приложение в храната (съдържаща 0,25%, 0,50% метил салицилат) 30 и 60 дни преди чифтосване в 2 различни експериментални дози не е получен ефект върху репродукцията. В едно проучване на репродуктивната токсичност на 3 поколения метилсалицилат, прилаган в дози от 500, 1500, 3000 и 5000 ppm (0, 25, 75, 150, и 250 mg/kg/ден) с диетата, води до следните промени: (а) Индексът на фертилитет е значимо намален при дозово ниво от 5000 ppm за 2 и 3 поколения, (б) Средният размер на котилото при второто чифтосване на второто поколение при доза от 3000 ppm също е намален и (в) Статистически значимо намаление на жизнеността (брой живородени малки /котило) е наблюдавано при двете чифтосвания с дозови нива от 3000 и 5000 ppm във второто поколение. Въз основа на съобщените резултати е установено репродуктивно NOEL от 500 ppm (75 mg/kg/ден) и LOEL от 3000 ppm (150 mg/kg/ден) въз основа на намаления фертилитет и жизнеността. При мишки, третирани със сонда с дози от 0, 0,1, 0,25 и 0,5 mg/kg/ден метилсалицилат в продължение на 7-дневен период преди чифтосване, се установява NOEL от 0,25 g/kg/ден за репродуктивни ефекти и LOEL от 0,5 g/kg/ден въз основа на намаления брой котила на двойка и намаления размер на живите котила.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Стеаринова киселина

Глицерилмоностеарат

Безводен ланолин

Полисорбат 85

Сорбитан тристеарат

Троламин

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка с една туба от 50 g.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

McNeil Products Limited

c/o Johnson & Johnson Ltd.

Foundation Park, Roxborough Way,

Maidenhead, Berkshire SL6 3UG

Обединено Кралство



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020117

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

06.02.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2013

