

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Кл. Рег. №	20020117
Разрешение №	
BG/MA/MP -	67207 / 20-12-2023
Содержание №	

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

### 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 взаимодействие

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 с ментол/метил салицилат са включени в таблица 1. Тяхната честота е представена, както следва:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 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*

##### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

*С неизвестна честота*

##### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

*С неизвестна честота*

Ангиоедем

Диспнея\*

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

Изгаряния на мястото на приложение

##### **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](http://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 болевите 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*

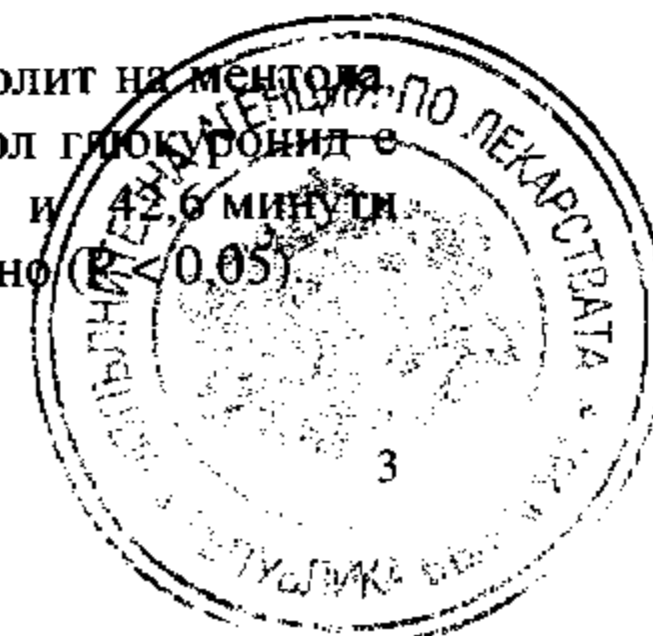
При локална употреба може да се наблюдава абсорбция на ментол.

##### *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. Плазменият 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 cm<sup>2</sup>. 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.

Плазменият полуживот на салицилата е 2-3 h в антитромботични дози и около 12 h в обичайните противовъзпалителни 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*

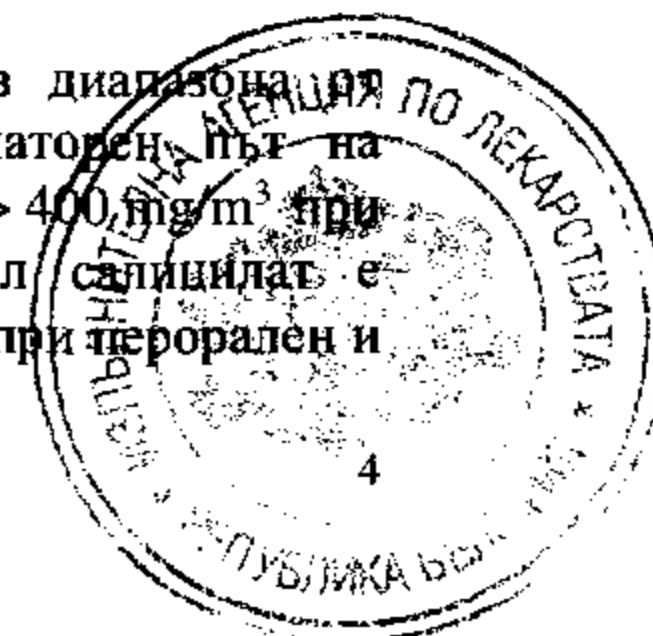
##### **Ментол**

Различни изследвания на острата токсичност показват ниска остра перорална токсичност на ментола, като стойностите на 50% летална доза (LD<sub>50</sub>) 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<sub>50</sub> от > 5000 mg/kg. Едно от наличните изследвания установява значително по-ниска LD<sub>50</sub> 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<sub>50</sub>, наблюдавана в това проучване. В регистрационното досие на ментол ЕСНА 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<sub>50</sub> на метилсалицилат в диапазона от 887-2820 mg/kg, ≥ 2500 и > 400 mg/m<sup>3</sup> при перорален, дермален и инхалаторен път на приложение съответно. При мишки острата перорална LD<sub>50</sub> е 1110 mg/kg и > 400 mg/m<sup>3</sup> при инхалаторно приложение. При кучета острата перорална LD<sub>50</sub> на метил салицилат е 2100 mg/kg. При зайци острата LD<sub>50</sub> 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/m<sup>3</sup>, не са наблюдавани токсични ефекти при тестваните животни. При едно проучване на дермална токсичност на зайци със схема на 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 чернодробни 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 CHO 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  $\mu\text{g}$ /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 H17 (Rec+) и M45 (Rec-) щамове на *Bacillus subtilis*.

#### *Карциногенност*

##### **Ментол**

В *in vitro* тест, измерващ бета-галактозидазната активност като експресия на *umu* DC-lacZ гените в шам TA1535/pSK1002 на *S. typhimurium*, се установява, че d,l-ментол в диметил сулфоксид не е карциногенен в концентрации до 500  $\mu\text{g/ml}$  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.

#### **Метилсалицилат**

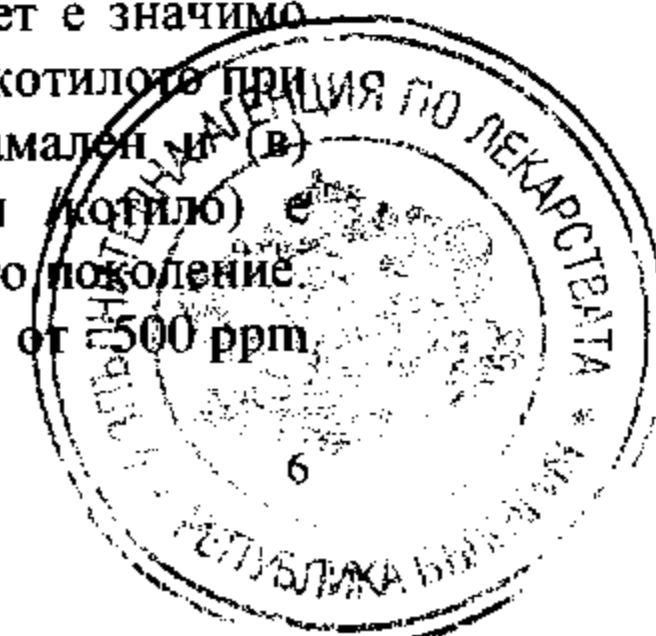
При плъхове дермалното приложение на метил салицилат в дни 6-15 от гестацията в дози 0, 1, 3 или 6 g/kg/ден показва NOEL от 6 g/kg/ден. При хамстери, третирани с 5250 mg/kg, се установява не срастване на невралната тръба при ембриони на възраст 9 дни. В друго проучване интраперитонеалното приложение 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 надбъбречни 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. (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, третираны 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 Healthcare (Ireland) Ltd.  
Offices 5-7  
Block 5  
High Street  
Tallaght  
Dublin 24  
D24 YK8N  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per. №: 20020117



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

Дата на първо разрешаване: 06 февруари 2002 г.  
Дата на последно подновяване: 28 Август 2007 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2023

