

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benfogamma, 50 mg kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kaetud tablett sisaldab 50 mg benfotiamiini (rasvlahustuv vitamiin B1 derivaat)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vitamiin B1 vaeguse ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Raviks manustatakse 1 kaetud tablett 1...3 korda päevas, üksikjuhtudel ka rohkem. Tablett neelatakse tervelt koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Päriliku harvaesineva fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltasi puudusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat võib põhjustada kõhuvaevusi ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud toimed

Tiamiin inaktiveerub 5-fluorouratsiili toimet, sest 5-fluorouratsiil inhibeerib konkureerivalt tiamiini fosforüleerimist tiamiinpürofosfaadiks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Raseduse ja imetamise ajal on soovitatav vitamiin B1 ööpäevane annus 1,4...1,6 mg. Puudub info benfotiamiini manustamisskeemi muutmise kohta. Seda annust võib ületada raseduse ja imetamise ajal ainult juhul kui patsiendil on tõendatud vitamiin B1 puudulikkus, sest kõrgema kui päevase soovitatava annuse kasutamise ohutust ei ole siiani kindlaks tehtud.

Vitamiin B1 eritub rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Erilised ettevaatusabinõud ei ole vajalikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on hinnatud sageduste alusel järgnevalt:

väga sage ($\geq 10\%$)

sage ($\geq 1\%$ kuni $< 10\%$)

aeg-ajalt ($\geq 0,1\%$ kuni $< 1\%$)

harv ($\geq 0,01\%$ kuni $< 0,1\%$)

väga harv ($< 0,01\%$ või teadmata)

Immuunsüsteemi häired:

Väga harv: üksikjuhtudel võib esineda ülitundlikkusreaktsioone (urtikaaria, nahalööve).

Seedetrakti häired:

Väga harv: benfotiamiini kliinilistes uuringutes dokumenteeriti üksikjuhtudel seedetrakti häireid, nagu iiveldus ja muud seedetrakti vaevused. Siiski ei erinenud sagedus oluliselt platseeboga ravitute gruppidest. Põhjuslik seos benfotiamiiniga ei ole veel piisavalt selge ja võib olla annusest sõltuv.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisjuhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vitamiinid, ATC-kood: A11DA03

Vitamiin B1 on elutähtis aine. Lipofiilne eelravim benfotiamiin muudetakse organismis bioloogiliselt toimivaks tiamiinpürofosfaadiks (TPP e kokarboksülaas). TPP-l on tähtis funktsioon süsivesikute metabolismis. Tiamiinpürofosfaat toimib koensüümina püruvaadi muundumisel atsetüül-CoA-ks ja kuulub transketolaasi koostisse pentoosfosfaadi tsükli (PFT). TPP osaleb ka α -ketoglutaradi muundumisel suksinüül-CoA-ks Krebse tsükli (TKT). Vitamiinid on omavahel tihedalt seotud läbi ainevahetuslike protsesside ja seeläbi omavad B-grupi vitamiinid koostoimeid.

Kokarboksülaas on püruvaadi dehüdrogenaasi koensüüm, mis on tähtis komponent glükoosi oksüdatiivsel lõhustamisel. Kuna närvirakkudele toodetakse energiat peamiselt glükoosi oksüdatiivsel lõhustamisel, siis on vaja tagada tiamiini piisav kogus närvisüsteemi funktsioneerimiseks. Kui glükoosi sisaldus veres suureneb, suureneb ka tiamiini vajadus.

Kokarboksülaasi vähesus põhjustab ainevahetuse vahetoodete – püruvaadi, laktaadi, ketoglutaradi – kuhjumise veres ja kudedes. Seepärast on lihaskude, müokard ja kesknärvisüsteem eriti tundlikud TPP puudusele. Benfotiamiin inhibeerib nende toksiliste ainete kuhjumist.

Vitamiin B1 taseme kindlaksmääramiseks mõõdetakse tiamiindifosfaat-sõltuva ensüümi – transketolaasi – aktiivsust erütrotsüütides ja ensüümi aktiveerumise astet. Transketolaasi tase plasmas jääb vahemikku 2...4 $\mu\text{g}/100\text{ml}$.

Tiamiinpürofosfaati, vitamiin B1 bioloogiliselt aktiivset vormi, on leitud taimedes ja loomariigis.

Inimorganism peab saama tiamiini piisavas koguses, kuna koed vajavad seda pidevalt ning säilitamine on piiratud. Kogu organismis on umbes 30 mg vitamiini B₁, millest 40% paikneb lihastes. Minimaalne vitamiin B₁ vajadus on 0,3 mg/1000 kcal. Päevane annus meestel peab seega olema 1,3...1,5 mg ja naistel 1,2...1,3 mg/päevas. Raseduse ajal tuleb juurde arvestada 0,3 mg päevas, imetamise ajal tuleb juurde arvestada 0,5 mg/päevas.

Vitamiin B₁ (või benfotiamiini) antineuralgilist toimet on demonstreeritud loomkatsetes. Benfotiamiini toime efektiivsust diabeetilisele polüneuropaatile on kinnitanud mitmed topelt-pimedad platseebokontrolliga uuringud.

Vitamiin B₁ defitsiidi sümptomid on (beriberi) perifeerne neuropaatia koos tundlikkuse häiretega, lihaste nõrkusega, koordinatsioonihäiretega; ataksia, pareesid ja psüühilised, seedetraktiga seotud ning kardiovaskulaarsed häired.

Kroonilise alkoholismi korral võib vitamiin B₁ puudus põhjustada kardiomüopaatiat koos parema vatsakese laienemisega, polüneuropaatiat, Wernicke entsefalopaatiat ja Korsakoffi sündroomiga.

Vitamiin B₁ defitsiiti näitavad:

- tiamiini alanenud tase veres, plasmas, verelibledes.
- tiamiini vähenenud eritumine uriini ja vähenenud transketolaasi aktiivsus, tõusnud transketolaasi aktiveerumise koefitsient.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vitamiin B₁ esineb toiduainetes tavaliselt bioloogiliselt aktiivsel kujul tiamiinpürofosfaadina.

Imendumisel peab fosfaadi-jääk sooleseinal eralduma ensüüm pürofosfataasi kaasabil. Imendumine toimub annusest sõltuvalt kahe erineva transport-mehhanismi abil, milleks on kuni 2 µmol annuse puhul aktiivne resorptsioon ning suuremate annuste puhul passiivne difusioon.

Benfotiamiini suukaudsele manustamisele järgneb selle defosforüleerimine sooles fosfataaside kaasabil rasvlahustuvaks S-bensoüültiamiiniks (SBT). S-bensoüültiamiin imendub vesilahustuvatest tiamiiniderivaatidest paremini ning kantakse tsirkuleeriva verega rakkudesse. Seal järgneb ensümaatiline debensoüleerimine tiamiiniks, mis tiamiinikinaasi kaasabil aktiivseks koensüümiks (kokarboksülaas, sünonüüm tiamidiinfosfaat) muudetakse. Organismis kasutatakse päevas umbes 1 mg tiamiini. Tiamiini jääk eritub uriiniga.

Benfotiamiini imendumine on annusest sõltuv protsess. Rasvlahustuvatel ainetel ei esine imendumisel küllastusfaasi, mis aga piirab tiamiini imendumist. On teada, et organismis tekivad benfotiamiinist bioloogiliselt aktiivsed koensüümid – tiamiinpürofosfaat ja trifosfaat. Loomadel läbiviidud autoradiograafial leiti eriti kõrge benfotiamiini tase ajukoes, südamelihases ja diafragmas.

Rasvlahustuva eelravimi benfotiamiini kineetilised omadused erinevad põhimõtteliselt vesilahustuvatest tiamiini derivaatidest. Uuringute käigus on kinnitust leidnud benfotiamiini parem biosaadavus võrreldes tiamiinmononitraadi, allitiamiini fursültiamiini ja tiamiindisulfaadiga. Uuringus määrati füüsilise pingutuse ajal 20 sportlasel benfotiamiini tase plasmas, hemolüsaadis ja erütrotsüütides, mis oli suurem kui vesilahustuvatel tiamiini derivaatidel. Peale ekvimolaarse benfotiamiini ja tiamiinmononitraadi annuse manustamist leiti viiekordne erinevus biosaadavustes. Maksimalne benfotiamiini kontsentratsioon plasmas oli isegi 16 korda kõrgem.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiamiini terapeutiline laius on suur. Tiamiini suukaudsel manustamisel küülikutele 50 mg/kg 4 nädala vältel ei täheldatud mingite kõrvaltoimete ega histoloogiliste koemuutuste esinemist.

Benfotiamiini akuutne toksilisus hiirtel ilmneb suukaudsel manustamisel annuses 15 g/kg, intravenoossel manustamisel 2,2 g/kg ja intraperitoneaalsel manustamisel 1,81 g/kg. Ka suurtest annustest (100 mg/kg) tingitud kroonilise toksilisuse puhul ei ole mingeid organopatoloogilisi muutusi täheldatud.

Rottidel läbiviidud kroonilise toksilisuse uuringutes ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. Loomad talusid 0,08...1 mg tiamiini 3 põlvkonna vältel, kusjuures kõrvaltoimeid ei ilmnenud. Nimetatud annus ületab 50...100 korda soovitatud päevase annuse.

Uuriti vitamiin B₁ teratogeenset efekti hiire neuroblastidele (N1 E-115) rea teiste ainete võrreldes. Kontsentratsioonis 1×10^{-3} (M) tiamiinhüdrokloriidil teratogeenset toimet ei täheldatud. Sarnaseid

tulemusi on saadud ka benfotiamiini uurimisel.

Vitamiin B₁ rasvlahustuvate derivaatide kantserogeensuse kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tuum: maisitärklis, sahharoos, želatiin, talk, steariinhape, magneesiumstearaat.

Kate: sahharoos, talk, kaltsiumkarbonaat, titaandioksiid (E171), valge savi, kummiaraabik, kolloidne ränidioksiid, maisitärklis, makrogool 6000, montaanglükoolvaha, povidoon K25, naatriumkarmelloos, glükoosisiirup, makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat, naatriumdodetsüülsulfaat.

Gluteenivaba. Ei sisalda laktoosi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on 30, 50, 60, 100 või 500 kaetud tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Wörwag Pharma GmbH & Co.KG
Calwer str. 7
D-71034 Böblingen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

451704

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.10.1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014