

## 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).  
INN. *Benfotiaminum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks tablett sisaldab 40,04 mg sahharoosi, 0,15 mg glükoosi, 0,11 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kaetud tablett.

Valged kaetud sileda pinnaga tabletid, kõrgusega 3,7...4,6 mm ja läbimõõduga 7,6...8,0 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Vitamiin B1 vaeguse ravi täiskasvanutel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Raviks manustatakse 1 kaetud tablett 1...3 korda päevas, üksikjuhtudel ka rohkem.

Manustamisviis

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 fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sahhaas-isomaltaaspuudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat võib põhjustada kõhuvaevusi ja kõhulahtisust.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud toimed

Tiamiin inaktiveerub 5-fluorouratsiili toimetel, 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**

Ei ole asjakohane.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimed on hinnatud esinemissageduste alusel järgnevalt:

väga sage ( $\geq 1/10$ )

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

*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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://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  $\alpha$ -ketoglutaradi muundumisel suktsiinüül-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 vaheproduktide – püruvaadi, laktaadi, ketoglutaraadi – kuhjumise veres ja kudedes. Seepärast on lihaskude, müokard ja kesknärvisüsteem eriti tundlikud TPP puudusele. Benfotiamiin inhibeerib nende toksiliste ainete kuhjumise.

Vitamiin B1 taseme kindlaksmääramiseks mõõdetakse tiamiindifosfaat-sõltuva ensüümi – transketolaasi – aktiivsust erütrotsüütides ja ensüümi aktiveerumise astet. Transketolaasi tase plasmas jääb vahemikku 2...4 µg/100 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 ligikaudu 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) antineuralgiline toime on demonstreeritud loomkatsetes. Benfotiamiini toime efektiivsust diabeetilisele polüneuropaatialle on kinnitanud mitmed topelt-pimedad platseebokontrolliga uuringud.

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

Kroonilise alkoholismi korral võib vitamiin B1 puudus põhjustada kardiomiopaatiaid koos parema vatsakese laienemisega, polüneuropaatiat, Wernicke entsefalopaatia 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 tiamiindifosfaat) muudetakse. Organismis kasutatakse päevas ligikaudu 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 ajukoos, südamelihases ja diafragmas.

Rasvlahustuva eelravimi benfotiamiini kineetilised omadused erinevad põhimõtteliselt vesilahustuvatest tiamiini derivaatidest. Uuringute käigus on kinnitust leidnud benfotiamiini parem biosaadavus võrreldes tiamiinmononitraadi, allitiamiini fursultiamiini 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. Maksimaalne 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, intravenoosel 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 organpatoloogilisi muutusi täheldatud.

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

Uuriti vitamiin B1 teratogeenset efekti hiire neuroblastidele (N1 E-115) rea teiste ainetega võrreldes.

Kontsentratsioonis  $1 \times 10^{-3}$  (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**

*Tableti sisu:*

maisitärklis  
sahharoos  
želatiin  
talk  
steariinhape  
magneesiumstearaat

*Tableti kate:*

sahharoos  
talk  
kaltsiumkarbonaat  
titaandioksiid (E171)  
kaoliin, raske  
akaatsia kummilima, pihustuskuivatatud  
kolloidne ränidioksiid, veevaba  
maisitärklis  
makrogool 6000  
montaanglükoolvaha  
povidoon K25  
naatriumkarmelloos  
glükoos, vedel  
makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat  
naatriumlaurüülsulfaat

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**

Kaetud tabletid Al/PVC/PVDC blistris.  
30, 50, 60, 100 või 500 kaetud tabletti karbis.

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**

Oktoober 2020