

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benfogamma, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg benfotiamiini (rasvlahustuv B₁-vitamiini derivaat).

INN. *Benfotiaminum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 1,4 mg naatriumi.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge piklik õhukese polümeerikattega tablett poolitusjoonega mõlemal küljel. Tableti pikkus on ligikaudu 18,5 mm ja laius ligikaudu 6,5 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

B₁-vitamiini puudusest tingitud neuroloogiliste sümptomite ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kui ei ole määratud teisiti, on tavaline annus üks õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas. Manustamise kestus oleneb ravivastusest.

Neuropaatiate ravis võetakse Benfogamma't vähemalt 3 nädala kestel. Säilitusravis juhendatakse seejärel ravivastusest. Juhul kui 4 nädala pärast on ravivastus ebapiisav või puudub, peab ravi jätkamist benfotiamiiniga kaaluma.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablett tuleb alla neelata tervelt koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, tiamiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tiamiin inaktveerub 5-fluorouratsiili toimel, sest 5-fluorouratsiil inhibeerib konkureerivalt tiamiini fosforüleerimist tiamiinpürofosfaadiks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

B₁-vitamiini ööpäevane vajadus raseduse ja imetamise ajal on 1,4...1,6 mg. Raseduse ajal võib seda annust ületada ainult juhul, kui patsiendil on B₁-vitamiini vaegus tõendatud, kuna praeguse ni ei ole kirjeldatud soovitatavast ööpäevasest annusest suuremate annuste manustamise ohutust. B₁-vitamiin eritub rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Erilised ettevaatusabinõud ei ole vajalikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete hindamine põhineb tavaliselt järgmisel esinemissageduste kirjeldusel:

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: Ülitundlikkusreaktsioonid (urtikaaria, eksanteem)

Seedetrakti häired:

Väga harv: Kliinilistes uuringutes benfotiamiiniga dokumenteeriti üksikjuhtudel seedetrakti häireid, nt iiveldust ja teisi seedetrakti vaevusi. Siiski ei erinenud esinemissagedus märkimisväärselt platseeboga ravitud gruppidest. Põhjuslik seos benfotiamiiniga ei ole veel piisavalt välja selgitatud 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sobiva suukaudse manustamise korral ei ole laia terapeutilise vahemiku tõttu üleannustamist siiani täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vitamiinid

ATC-kood: A11DA03

B₁-vitamiin on elutähtis aine. Rasvlahustuv eelravim benfotiamiin muudetakse organismis bioloogiliselt toimivaks tiamiinpürofosfaadiks (TPP). TPP-l on tähtis funktsioon süsivesikute metabolismis. Tiamiinpürofosfaat toimib koensüümia püruvaadi muundumisel atsetüül-CoA-ks ja

koos transketolaasiga pentoosfosfaadi tsükliks. Lisaks on see aktiivne alfa-ketoglutaradi muundumisel suksinüül-CoA-ks tsitraaditsükliks. Tänu tihedatele seostele ainevahetuses esinevad koostoimed teiste B-grupi vitamiinidega.

Teiste funktsioonide seas on kokarboksülaas püruvaadi dehüdrogenaasi koensüüm, mis eeldab võtmerolli glükoosi oksüdatiivsel lõhustamisel. Kuna närvirakkudes toodetakse energiat peamiselt glükoosi oksüdatiivsel lõhustamisel, siis on tiamiini piisav kogus närvisüsteemi funktsioneerimiseks asendamatu. Kui glükoosi sisaldus suureneb, suureneb ka tiamiini vajadus.

Piisava kokarboksülaasi koguse puudumine veres põhjustab ainevahetuse vaheproduktide, nagu püruvaat, laktaat, ketoglutarat, kuhjumise veres ja kudedes, millele on lihased, müokard ja KNS eriti tundlikud. Benfotiamiin inhibeerib nende toksiliste ainete kuhjumist.

Mõõtes tiamiindifosfaat-sõltuva ensüümi, nt transketolaasi (ETK) aktiivsust erütrotsüütides ja nende aktiveerumise astet (aktiveerumise koefitsient alfa-ETK), saab kindlaks määrata B₁-vitamiini taseme. Transketolaasi kontsentratsioon plasmas jääb vahemikku 2...4 µg/100 ml.

B₁-vitamiini (nt benfotiamiini) antineuralgilist toimet on demonstreeritud eksperimentaaluuringutes loomadel. Alkohoolikute ravist on hästi teada positiivne toime transketolaasi aktivatsioonifaktorina.

On kirjeldatud B₁-vitamiin efektiivsust suurte annuste manustamisel Wernicke entsefalopaatiat ravis, mis on mõistetav märk vitamiini otsesest toimest KNS-le.

Benfotiamiini toime efektiivsust diabeetilisele polüneuropaatialle on kirjeldatud mitmes topelt-pimedas platseebokontrolliga uuringus. Ledermanni uuringus (1989) kasutati benfotiamiini, B₆- ja B₁₂-vitamiini sisaldavat kombinatsioonravimit. Ravi käigus ilmnis oluline paranemine neuropaatia skoori ja värisemise tunnetamise osas juba 3 nädala jooksul. Skoori raames ilmnis oluline paranemine tundlikkushäirete osas. Valutundlikkus paranes ravimirühmas 47% patsientidest ja platseeborühmas ainult 10% patsientidest.

Stracke ja Federlini uuring (1996) kirjeldab benfotiamiini sisaldava kombinatsioonravimi efektiivsust diabeetilise polüneuropaatia korral, mis põhineb närvi juhtivuskiiruse objektiivsel parameetril. Seda positiivset toimet kinnitati ka pikaajaliste jälgimiste käigus, mis kestsid kokku 12 kuud.

Teises platseebokontrolliga topelt-pimedas uuringus teatati neuropaatia skoori olulisest paranemisest benfotiamiini kasutamisel ainsa ravimina (avaldamata andmed 1993).

5.2 Farmakokineetilised omadused

B₁-vitamiin esineb toiduainetes peamiselt bioloogiliselt aktiivsel kujul tiamiinpürofosfaadina. Imendumiseks peab fosfaadi-jääk sooleseinal eralduma seal oleva ensüüm pürofosfataasi kaasabil. Tiamiini imendumine toimub annusest sõltuvalt kahe erineva transport-mehhanismi abil, milleks on kuni 2 µmol annuse puhul aktiivne resorptsioon ning suuremate annuste puhul passiivne difusioon. Organismis metaboliseeritakse päevas ligikaudu 1 mg tiamiini. Tiamiini jääk eritub uriiniga. Rasvlahustuva eelravimi benfotiamiini suukaudsele manustamisele järgneb selle defosforüleerimine sooles fosfataaside kaasabil rasvlahustuvaks S-bensoöültiamiiniks (SBT). S-bensoöültiamiin imendub vesilahustuvatest tiamiiniderivaatidest paremini ning kantakse tsirkuleeriva verega intratsellulaarsesse ruumi. Seal järgneb ensümaatiline debensoüleerimine tiamiiniks, mis muudetakse tiamiinikinaasi kaasabil aktiivseks koensüümiks (kokarboksülaas, sünonüüm tiamiindifosfaat). Benfotiamiiniga saavutati oluliselt kõrgemad tiamiini ja aktiivse koensüümi intratsellulaarsed kontsentratsioonid kui suukaudselt manustatud vesilahustuvate tiamiini derivaatidega.

Benfotiamiini imendumine on annusest sõltuv protsess, kuna vastupidiselt tiamiinile ei esine aine küllastumist selle rasvlahustuvuse tõttu.

On näidatud, et organismis tekivad benfotiamiinist bioloogiliselt aktiivsed koensüümid tiamiinpürofosfaat ja tiamiintrifosfaat. Loomadel läbiviidud autoradiograafial märgistatud benfotiamiiniga demonstreeriti eriti kõrget radioaktiivsust ajukoos, südamelihases ja diafragmas. Rasvlahustuv eelravim benfotiamiin erineb vesilahustuvatest tiamiini derivaatidest põhiliselt oma kineetiliste omaduste poolest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

a) Äge, subkrooniline ja krooniline toksilisus

Väga suured B₁-vitamiini annused põhjustavad loomudelil bradükardiat. Lisaks tekivad vegetatiivsete ganglionide ja lihaste lõpp-plaatidevahelise blokaadi sümptomid.

Kroonilise toksilisuse loomkatsetes ei leitud organopatoloogilisi muutusi annuses 100 mg/kg benfotiamiini.

b) Mutageenne ja tumorogeenne potentsiaal

B₁-vitamiini kliinilise kasutamise tingimustes ei ole oodata mutageenset toimet.

Puuduvad pikaajalised loomkatsed B₁-vitamiini tumorogeense potentsiaali kohta.

c) Reproduktiivne toksilisus

Vitamiin B₁ transporditakse aktiivselt lootesse. Kontsentratsioonid lootel ja vastsündinul on suuremad kui B₁-vitamiini kontsentratsioonid emal.

B₁-vitamiini suuri annuseid ei ole loomkatsetes adekvaatselt uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos, talk, povidoon K30, kõrgdispergeeritud ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, pika ahelaga osalised glütseriidid, hüpromelloos, titaandioksiid, poüetüleenglükool, naatriumsahhariin.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakend sisaldab 10, 30, 60 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

864115

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.01.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.12.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2019