

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Bevione 50 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bevione innehåller tiamin (vitamin B1).

Varje ml lösning innehåller 50 mg tiaminhydroklorid.

Varje 2 ml ampull innehåller 100 mg tiaminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar, färglös eller nästan färglös vattenbaserad lösning, fri från synliga partiklar.

Osmolaliteten är ungefär 350 mOsmol/kg.

Läkemedlets pH är ungefär 3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bevione är avsett för förebyggande av och behandling av symtomatisk tiaminbrist (t.ex. beriberi och Wernicke-Korsakoffs syndrom) på grund av malabsorption/undernäring.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Exakt dos, behandlingstid och administreringssätt beror på patientens kliniska status och svar på behandlingen. Bevione administreras via intramuskulär injektion eller långsam intravenös injektion, helst i uppdelade doser, tills symtomen försvinner eller når platå.

Följande dosering rekommenderas för Beriberi och Wernicke-Korsakoffs syndrom:

Vuxna

Beriberi:

- Behandling: 10 mg – 20 mg genom intramuskulär injektion eller långsam intravenös infusion (under sammanlagt 30 minuter) 3 gånger/dag i upp till 2 veckor. Vid allvarlig livshotande form av beriberi (t. ex. shoshin beriberi): 100 mg – 300 mg dagligen genom långsam intravenös infusion.
- Underhållsbehandling: behandlingen skall fortlöpa med perorala vitamin B1 alternativ.

Wernicke-Korsakoffs syndrom associerad med alkoholism:

- Förebyggande till patienter med hög risk (t. ex. ineliggande malnutrierade patienter som behandlas för alkoholavvänjning): 250 mg genom intramuskulär eller intravenös administrering 1 gång dagligen under 3-5 dagar.

- Behandling: 500 mg via intravenös administrering 3 gånger dagligen under minst 2 dagar. Vid gynnsamt svar på initial behandling kan man fortsätta behandlingen med 250 mg intramuskulärt eller intravenöst 1 gång dagligen i 5 dagar eller tills ingen ytterligare förbättring kan ses.
- Underhållsbehandling: behandlingen skall fortlöpa med perorala vitamin B1 alternativ.

Patienter som lider av en underliggande tiaminbrist som får glukos bör få en tillsats av 100 mg tiaminhydroklorid per liter glukosinfusion i början av behandling med glukos för att undvika utveckling av hjärtsvikt. Intag av glukos framkallar snabbt en utarmning av reserverna och framkallar eller förvärrar en Wernicke-encefalopati (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns endast begränsad erfarenhet av behandling av barn och ungdomar.

Beriberi:

- Behandling: 10 mg – 25 mg dagligen genom intramuskulär injektion eller långsam intravenös infusion under 2 veckor. Intravenösa doser om 100 mg dagligen eller högre kan behövas i allvarliga fall, t. ex. 500 mg givet 3 gånger dagligen (se avsnitt 5.1).
- Underhållsbehandling: behandlingen skall fortlöpa med perorala vitamin B1 alternativ.

Äldre

Det finns inga data från användningen av tiamin hos äldre. Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter. Interaktioner med andra läkemedel skall tas i beaktande (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Påverkan av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av tiamin har inte undersökts. Dosjustering är inte nödvändig, men försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Påverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av tiamin har inte undersökts. Dosjustering är inte nödvändig, men försiktighet vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Bevione ska administreras genom långsam intravenös infusion eller intramuskulärt.

Injektionen administreras långsamt under sammanlagt 30 minuter.

För intramuskulär administrering, använd den outspädda läkemedelslösningen.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

- Parenteral administrering får endast användas när snabb återställning av tiamin är nödvändig (t.ex. Wernicke-Korsakoffs syndrom) eller när oral administrering är ineffektiv (t.ex. vid kräkningar, malabsorption).
- Injektionsvätska med styrkan 50 mg/ml är mindre smärtsam vid intramuskulär administration.
- Anafylaktiska reaktioner som leder till chock har rapporterats efter parenteral administrering av tiaminhydroklorid (se avsnitt 4.8). Denna risk ökar vid upprepade doser. En intradermal testdos rekommenderas före parenteral administrering hos patienter som misstänks vara

läkemedelskänsliga. **Akut medicinsk utrustningen för behandling av anafylaktiska chocker måste vara lättillgänglig.**

- **För att minska risken för anafylaktisk chock och reaktioner på injektionsstället måste intravenös injektion administreras långsamt (under sammanlagt 30 minuter).** Snabb intravenös administrering av 100 mg tiaminhydroklorid är förknippad med omedelbar brännande känsla i armen med den intravenösa infarten. Den brännande känslan kvarstår under sekunder till minuter. Denna reaktion kan undvikas genom långsam administrering i större vener med högre intravenösa vätskeflödes hastigheter (se avsnitt 4.8).
- Eftersom tiamin är en enzymatisk kofaktor i den normala metabolismen av kolhydrater, framkallar ett stort intag av glukos snabbt en utarmning av reserverna och framkallar eller förvärrar en Wernicke-encefalopati hos patienter som lider av en underliggande tiaminbrist. Det rekommenderas därför att administrera tiamin intravenöst före eller samtidigt med glukosadministrering genom bolus eller infusion (se avsnitt 4.2 och 4.8).
- Patienter med nedsatt njurfunktion kan behöva extra noggrann monitorering (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 2 ml ampull, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Störningar i laboratorietester

Tiamin kan ge falskt positiva resultat för urobilinogenbestämning genom Ehrlichs reaktion (urintest) och för urinsyrabestämning med fosfotungstenmetoden. Höga doser av tiamin kan störa Schack- och Waxlers spektrofotometriska analyser av plasmakoncentrationen av teofyllin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som kan minska effekten av tiamin

- Tiaminantagonister: 5-fluorouracil, andra fluoropyrimidiner (t.ex. capecitabin) och ifosfamid.
- Diuretika, t.ex. furosemid som kan öka tiaminutsöndringen i urinen.

Tiaminbrist kan uppstå vid kronisk användning av dessa läkemedel. Överväg hög dos tiamintillskott under behandlingen med dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tiamin till gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användningen av produkten bör anpassas individuellt baserat på tillstånd och behov hos gravida kvinnor och kan användas till gravida kvinnor om det är nödvändigt för att korrigera tiaminbrist och om fördelarna med behandlingen överväger riskerna. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning till gravida kvinnor. Risken för anafylaktiska reaktioner vid parenteral administrering måste beaktas.

Amning

Tiamin utsöndras i bröstmjolk men vid terapeutiska doser förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn. Det saknas emellertid uppgifter om nivåer och möjliga effekter på utsöndring i bröstmjolk efter administrering av höga doser av tiamin (> 50 mg/day). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tiamin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Relevanta data finns ej tillgängligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter bör dock varnas för att se hur de reagerar innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar med tiamin är sällsynta, men överkänslighetsreaktioner har förekommit, främst efter parenteral administrering. Dessa reaktioner har varierat i svårighetsgrad från mycket mild till, i mycket sällsynta fall, dödlig anafylaktisk chock. Smärta och omedelbar brännande känsla i armen har rapporterats efter en snabb intravenös administrering.

De rapporterade biverkningarna listas nedan. Frekvensen av biverkningarna definieras som följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras efter organsystemklass och efter fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvenskategori.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Immunsystemet	Allergiska eller anafylaktiska reaktioner (med andningsdepression, klåda, chock och buksmärtor) ¹	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Kontaktdermatit (som kan uppträda efter administrering till sensibiliserade personer)	ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektionsstället (smärta, brännande känsla i armen) ²	ingen känd frekvens

¹ Reaktion observerad efter upprepade injektioner av höga doser från 25 mg - 100 mg tiaminhydroklorid, med mer än 7 dagars intervall. Dessa reaktioner föregås ofta av nysningar eller övergående klåda. Risken för anafylaktisk chock kan minskas genom en långsam administrering över 30 minuter.

² Snabb intravenös administrering av 100 mg tiaminhydroklorid är förknippad med omedelbar brännande känsla i armen med den intravenösa infarten. Den brännande känslan kvarstår under sekunder till minuter. Denna reaktion kan undvikas genom långsam administrering i större vener med högre intravenösa vätskeflödes hastigheter (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom och tecken

Tiamin är ett vanligt förekommande läkemedel, allvarliga fall av överdosering förväntas inte. Enstaka parenterala doser på 100 mg - 500 mg har givits utan att några toxiska effekter rapporterats. Toxicitet är ovanligt efter oralt intag, höga doser utsöndras vanligtvis snabbt i urinen.

Behandling

I det osannolika fallet av överdosering är behandlingen symptomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tiamin (vitamin B1), ATC-kod: A11DA01

Verkningsmekanism

Tiamins huvudsakliga fysiologiska roll är som ett koenzym i kolhydratmetabolism, där tiaminpyrofosfat (TPP) krävs för flera steg i nedbrytningen av glukos för att ge energi. De organsystem som huvudsakligen påverkas av tiaminbrist är nerv-, kardiovaskulära-, muskel- och magtarmsystem.

Klinisk effekt och säkerhet

I tidiga stadier av allvarliga brister som Wernicke-Korsakoffs syndrom eller Shoshin beriberi leder parenteral administrering av tiamin snabbt till att de kliniska symptomen avtar. Förbättringen av symtom är tillräckligt för att ställa diagnos, även om serum-tiaminmätning inte är tillgängligt.

Vid Wernicke-Korsakoffs syndrom är tidig upptäckt och behandling viktigt, både på grund av risken för kollaps och plötslig död, och för att förhindra irreversibel skada på CNS. Korsakoffs symtom svarar mindre bra på behandlingen än de symtom som är associerade med Wernickes encefalopati och kan faktiskt bara bli uppenbara vid behandling. Detta motiverar de höga doser som rekommenderas för behandling (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

En fallrapport beskriver en 13-årig pojke som behandlades med höga doser tiamin: initialt med 100 mg/dag därefter med 500 mg tre gånger om dagen. Patienten återhämtade sig helt efter 20 dagars ersättningsbehandling (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tiamin absorberas snabbt och fullständigt efter intramuskulär administrering.

Distribution

I blodet är 90% av tiaminen inkorporerad i blodkropparna. Den återstående delen i plasman är ospecifikt bunden till flera proteiner, särskilt albumin. Tiamin sprids i stor utsträckning till de flesta kroppsvävnader. Det är inte känt om tiamin passerar placenta. Tiamin utsöndras i human bröstmjolk. Inuti cellen är tiamin i huvudsak närvarande som difosfat.

Tiamin är ett vattenlösligt vitamin och endast lite tiamin lagras i kroppen.

Metabolism och eliminering

Tiamin metaboliseras i levern. Flera urinmetaboliter av tiamin har identifierats hos människor. Lite eller inget oförändrat tiamin utsöndras i urinen efter administrering av fysiologiska doser; emellertid, efter administrering av stora doser, utsöndras både oförändrat tiamin och metaboliter efter att vävnadslagring blivit mättad.

Specifika patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Påverkan av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av tiamin har inte undersökts. Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av att eliminering genom urinen är den huvudsakliga utsöndringsvägen, rekommenderas extra noggrann övervakning hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Patienter som får dialys löper stor risk att få brist på vitamin B1.

Nedsatt leverfunktion

Inverkan av nedsatt leverfunktion på tiamins farmakokinetik har inte utvärderats. Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion, men försiktighet rekommenderas hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Effekt relaterat till kön, ras och vikt

Inverkan av kön, ras och vikt har inte fastställts, och det finns inga data om effekten av dessa faktorer på tiamins farmakokinetik.

Pediatrisk population

Det finns endast begränsad erfarenhet av behandling hos pediatrisk population (se avsnitt 4.2).

Äldre

Det finns inga farmakokinetiska data från äldre. Ingen dosjustering rekommenderas för denna population (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns otillräckliga data för att utesluta gentoxicitet, karcinogenitet eller reproduktionstoxicitet. Det finns inga andra icke-kliniska data av relevans för förskrivaren förutom de som redan finns i andra avsnitt i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Innan öppning

3 år.

Efter öppnande

Efter första öppnandet ska läkemedlet användas omedelbart.

Efter spädning till infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i upp till 8 timmar vid en temperatur mellan 15 och 25 ° C när produkten späts med 50 - 250 ml natriumklorid injektionsvätska, lösning, 9 mg/ml (0,9%) eller glukos injektionsvätska, lösning, 50 mg/ml (5%).

De utspädda lösningarna behöver inte förvaras i skydd mot ljus (se avsnitt 6.6).

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten efter spädning användas omedelbart och förvaring bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8° C, såvida inte öppnande samt spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om produkten inte används omedelbart är lagringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml klara glasampuller.

Förpackningsstorlekar: 5, 10 eller 100 ampuller.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning (även efter spädning). Endast klara lösningar fria från synliga partiklar ska användas. Endast för engångsbruk. Kassera oanvänd produkt i slutet av varje administrering.

Spädning till infusionsvätska

Innan långsam intravenös administrering måste läkemedelslösningen först spädas med 50 ml - 250 ml steril infusionslösning (50 mg/ml (5%) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid). Det kan administreras i upp till 8 timmar utan skydd mot ljus. Lösningen efter utspädning förblir klar, färglös eller nästan färglös och fri från synliga partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65471

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-11-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-28