

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Thiamine Sterop 50 mg/ml injektionsvätska, lösning

Thiamine Sterop 125 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Thiamine Sterop är ett läkemedel som innehåller tiamin (vitamin B1).

Thiamine Sterop 50 mg/ml: Varje ml lösning innehåller 50 mg tiaminhydroklorid. Varje ampull (2 ml) innehåller 100 mg tiaminhydroklorid.

Thiamine Sterop 125 mg/ml: Varje ml lösning innehåller 125 mg tiaminhydroklorid. Varje ampull (2 ml) innehåller 250 mg tiaminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Lösningen är en klar, färglös till svagt gul steril vattenbaserad lösning, fri från synliga partiklar.

Osmolaliteten för 50 mg/ml lösningen är ungefär 350 mOsmol/kg.

Osmolaliteten för 125 mg/ml lösningen är ungefär 850 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Thiamine Sterop är avsett för förebyggande av och behandling av vitamin B1 bristtillstånd såsom Beriberi, vitamin B1 brist relaterad till kronisk alkoholism och Wernicke-Korsakoffs syndrom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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 (till exempel *shoshin* beriberi): 100 mg - 300mg 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 (till exempel ineliggande malnutrierade patienter som behandlas för alkoholavvänjning): 250 mg genom intramuskulär eller intravenös administrering 1 gång dagligen under 3-5 dagar.
- Behandling: 500 mg – 750 mg via intravenös administrering 3 gånger dagligen under minst 2 dagar (upp till 1000 mg per dosering under de först 12 timmarna kan användas). 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 med marginell 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 (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, till exempel 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

Thiamine Sterop ska administreras genom långsam intravenös infusion eller intramuskulärt.

Innan långsam intravenös administrering måste Thiamine Sterop först spädas med 50 ml- 250 ml steril infusionslösning (50 mg/ml (5%) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid). Injektionen administreras långsamt under sammanlagt 30 minuter.

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

För intramuskulär administrering, använd den outspädda läkemedelslösningen. Djup intramuskulär injektion måste ges i en stor muskelmassa (övre yttre kvadranten på skinkan eller den laterala delen av låret). Innan dosen injiceras, sug upp för att vara säker på att nålen inte sitter i en ven. Om blod ses, ta ut nålen och injicera på en annan plats. Byt injektionsstället vid upprepade doser.

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 på grund av att den är mindre hyperton än 125 mg/ml lösningen. Intravenös administration (efter spädning) av 125mg/ml lösningen är att föredra, speciellt vid långtidsbehandling.
- 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 natrium (23 mg) per ampull (2 ml), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Försiktighetsåtgärder

- Använd inte detta läkemedel om du märker synliga partiklar i lösningen, om lösningen inte är klar eller om den innehåller en fällning.
- Denna läkemedelslösning och eventuella sprutor som innehåller detta läkemedel är avsedda för engångs- och individuell användning (se avsnitt 6.3).

Störningar i laborietester

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 spektrofotometrisk analys 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 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. Risker för anafylaktiska reaktioner vid parenteral administrering måste beaktas.

Amning

Tiamin utsöndras i bröstmjolk men vid terapeutiska doser av Thiamine Sterop 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 Thiamine Sterop 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. Risker 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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. Långvarigt intag av doser över 3000 mg dagligen har resulterat i toxicitet. Allvarlig överdosering har inte rapporterats.

Behandling

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

Vid lätt eller måttlig anafylaxi: antihistaminer ges (med eller utan inhalede beta-agonister), kortikosteroider eller adrenalin.

Vid allvarlig anafylaxi: syre, luftvägshantering, antihistaminer, adrenalin, kortikosteroider, EKG - övervakning och intravenös vätsketerapi.

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.

Tiamin i kombination med adenosintrifosfat (ATP) omvandlas till det aktiva koenzymet tiaminpyrofosfat (tiamindifosfat) av enzymet tiamindifosfokinas. Tiaminpyrofosfat är ett koenzym i kolhydratmetabolism (vid dekarboxylering av pyruvinsyra och alfa-ketoglutarsyra) och i transketoleringsreaktioner. Tiamindifosfat är också ett koenzym vid användning av pentos i hexosmonofosfatshunten.

Farmakodynamisk effekt

Tiaminbrist resulterar i beriberi och Wernicke-Korsakoffs syndrom. Kliniska tecken på tiaminbrist blir uppenbara efter 2-3 veckors otillräckligt tiamintag. De organsystem som huvudsakligen påverkas av tiaminbrist är nervsystemet, kardiovaskulära systemet och magtarmkanalen.

Vid administrering av tiamin försvinner de kardiovaskulära och gastrointestinala symptomen på tiaminbrist. Graden av förbättring av neurologiska symptom beror emellertid på lesionernas varaktighet och svårighetsgrad.

Dödlig brist kan utvecklas så snabbt som inom 3-4 veckor i frånvaro av intag av tiamin.

Flera fall av dödlig, akut beriberi utvecklades inom 5 veckor hos patienter som fick totala parenterala näringslösningar utan tiamin.

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).

Tiamin har en positiv säkerhetsprofil. De enda biverkningarna som observerats vid parenteral administrering inkluderar smärta vid injektionsstället, kontaktdermatit och lindriga till anafylaktiska och allergiska reaktioner. Fler av dessa händelser är lätta att hantera, även om allvarlig anafylaksi har skett efter intravenös administrering av tiamin (se avsnitt 4.4 och 4.8). Vid anafylaksi är standard anafylaxivård och avbrott i administrationen tillräckligt för att hantera patienten.

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 plasma binds tiamin ospecifikt till flera proteiner, särskilt albumin.

Det sprids i stor utsträckning till de flesta kroppsvävnader. Det är inte känt om tiamin passerar placenta.

Tillskott påverkade inte signifikant tiaminkoncentrationen i bröstmjolk hos friska, välnärda kvinnor och förekommer i bröstmjolk hos ammande kvinnor med dålig näringsstatus. Författarna antog att bröstkörtelns absorptionskapacitet kan vara mätbar.

Inuti cellen är tiamin i huvudsak närvarande som difosfat.

Tiamin är ett vattenlösligt vitamin och därför är mängden tiaminreserver i cellers lipidstrukturer i kroppen ganska låg, med en maximal lagringskapacitet på 30 mg.

Metabolism och eliminering

Hos djur metaboliseras tiamin 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.

Vid tiaminbrist är tiamin i allmänhet frånvarande i urinen. En patient kan emellertid ha klinisk (eller subklinisk) tiaminbrist trots en "normal" serum- och urinutsöndring av substansen.

Specifika patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Påverkan av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av tiamin har inte undersökts. Det finns inga data tillgängliga för rekommendera huruvida dosändringar är nödvändiga för patienter med njurproblem. På grund av att eliminering genom urinen är den huvudsakliga utsöndringsvägen, är det tänkbart att patienter med störd urinfunktion kan bygga upp höga systemiska doser av tiamin och dess metaboliter. Även om det inte finns någon kunskap eller bevis på potentiell toxicitet, med tanke på substansens anafylaktiska potential, 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. Dessa patienter kan också vara resistent mot vitaminets aktivitet.

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.

Äldre

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

Pediatrisk population

Det finns endast begränsad erfarenhet av behandling hos pediatrisk 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

Endast för engångsbruk. Kassera oanvänd produkt i slutet av varje administrering. Thiamin Sterop innehåller inget antimikrobiellt konserveringsmedel. Därför kan tillväxt av mikroorganismer i lösningen inte förhindras. Efter första öppnandet ska läkemedlet användas omedelbart (se avsnitt 4.4).

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 25 °C. Får ej frysas.

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinliga glasampuller, 2 ml

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.

Spädning till infusionsvätska

Thiamine Sterop kan administreras genom långsam intravenös injektion efter spädning med 50 - 250 ml natriumklorid injektionsvätska, lösning, 9 mg/ml (0,9%) eller glukos injektionsvätska, lösning, 50 mg/ml (5%). Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i upp till 8 timmar vid en temperatur mellan 15 och 25 ° C när produkten späts. De utspädda lösningarna behöver inte förvaras i skydd mot ljus.

Lösningen efter utspädning förblir klar, färglös till svagt gul och fri från synliga partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LABORATOIRES STEROP NV

Scheutlaan 46-50

1070 Bryssel

Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Thiamine Sterop 50 mg/ml: 57645

Thiamine Sterop 125 mg/ml: 57646

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-03-14

Datum för förnyat godkännande: 2027-01-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-22