

1. LEGEMIDLETS NAVN

Thiamine Sterop 50 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Thiamine Sterop 125 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Thiamine Sterop er et tiamin (vitamin B1)-holdig monovitaminprodukt.

Thiamine Sterop 50 mg/ml: Hver ml oppløsning inneholder 50 mg tiaminhydroklorid.
Hver ampulle med 2 ml inneholder 100 mg tiaminhydroklorid.

Thiamine Sterop 125 mg/ml: Hver ml oppløsning inneholder 125 mg tiaminhydroklorid.
Hver ampulle med 2 ml inneholder 250 mg tiaminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning
Vandig, klar, fargeløs til svakt gulaktig steril oppløsning, fri for synlige partikler.

Osmolalitet 50 mg/ml: omtrent 350 mOsmol/kg.
Osmolalitet 125 mg/ml: omtrent 850 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Thiamine Sterop er indisert for forebygging og behandling av vitamin B1-mangel som beriberi, mangel relatert til kronisk alkoholisme og Wernicke-Korsakoff syndrom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

- Beriberi:
 - Behandling: 10 mg - 20 mg ved intramuskulær injeksjon eller langsom intravenøs infusjon (over 30 minutter) 3 ganger daglig i opptil 2 uker. Ved alvorlig livstruende form for beriberi (f.eks. *shoshin* beriberi): 100 mg til 300 mg/dag ved langsom intravenøs infusjon.
 - Vedlikeholdsbehandling: behandlingen bør fortsettes med en tilpasset oral form av vitamin B1.
- Wernicke-Korsakoff syndrom assosiert med alkoholmisbruksforstyrrelse:
 - Profylakse hos pasienter med høy risiko (f.eks. innlagte pasienter behandlet for alkoholabstinens ved underernæring): 250 mg intramuskulært eller intravenøst 1 gang/dag i 3 til 5 dager.
 - Behandling: 500 mg til 750 mg intravenøst 3 ganger daglig i minst 2 dager (opptil 1000 mg/dose i løpet av de første 12 timene kan brukes). Ved gunstig respons kan behandlingen fortsettes med 250 mg intramuskulært eller intravenøst 1 gang/dag i 5 dager eller til det ikke er ytterligere bedring.
 - Vedlikeholdsbehandling: behandlingen bør fortsettes med en tilpasset oral form av vitamin B1.

Pasienter med marginal tiaminstatus som gis glukose, bør få 100 mg tiaminhydroklorid i hver av de første literne med IV-væske for å unngå utløsende hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det er kun begrenset erfaring med behandling hos barn og ungdom.

Beriberi:

- Behandling: 10 mg til 25 mg/dag ved intramuskulær injeksjon eller langsam intravenøs infusjon i 2 uker. IV-doser på 100 mg/dag eller enda høyere kan være nødvendig i alvorlige tilfeller, for eksempel kan 500 mg tre ganger daglig brukes (se pkt. 5.1)
- Vedlikeholdsbehandling: behandlingen bør fortsettes med en tilpasset oral form av vitamin B1.

Eldre

Det er ingen tilgjengelige data for eldre. Ingen dosejustering anbefales for denne populasjonen. Interaksjoner med andre legemidler bør vurderes (se pkt. 4.5 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Påvirkningen av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til tiamin har ikke blitt evaluert. Dosejustering er ikke nødvendig, men forsiktighet tilrådes ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Påvirkningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til tiamin har ikke blitt evaluert. Dosejustering er ikke nødvendig, men forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Thiamine Sterop administreres intramuskulært eller som en langsam intravenøs injeksjon.

For langsam intravenøs administrering må legemiddelet først fortynnes i 50 ml til 250 ml sterile løsninger med 5 % glukose eller 0,9 % natriumklorid. Injeksjonen administreres sakte over 30 minutter.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

For intramuskulær administrering, bruk det ufortynnete legemiddelet. Dyp intramuskulær injeksjon må gis i en stor muskelmasse (øvre ytre kvadrant av baken eller den laterale delen av låret). Før injeksjon av dosen, sug opp for å være sikker på at nålen ikke er i en blodåre. Hvis det kommer blod, ta ut kanylen og injiser på et annet sted. Bytt injeksjonssted ved gjentatte doser.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Parenteral administrasjonsvei må kun brukes når rask reetablering av tiamin er nødvendig (f.eks. Wernicke-Korsakoff syndrom) eller når oral administrasjonsvei er ineffektiv (f.eks. ved oppkast, malabsorpsjon).

50 mg/ml-oppløsningen vil være mindre smertefull når den administreres intramuskulært, da den er mye mindre hypertonisk enn 125 mg/ml-oppløsningen. Foretrekk intravenøs administrering (etter fortynning) for 125 mg/ml løsning, spesielt for langtidsbehandling.

For å redusere risikoen for anafylaktisk sjokk og reaksjoner på injeksjonsstedet, må den intravenøse injeksjonen administreres langsomt (over 30 minutter). Rask intravenøs administrasjon av 100 mg tiaminhydroklorid er assosiert med en umiddelbar brennende følelse i armen etter injeksjon i IV-slange som varer sekunder til minutter. Denne reaksjonen kan unngås ved langsom administrering i større vener med høyere intravenøse væskestrømningshastigheter (se pkt. 4.8).

Ettersom tiamin spiller rollen som enzymatisk kofaktor i normal metabolisme av karbohydrater, provoserer et stort inntak av glukose raskt en utarming av reservene, og induserer eller forverrer en Wernicke-encefalopati hos pasienter som lider av en underliggende tiaminmangel. Det anbefales derfor å administrere tiamin intravenøst før eller samtidig med administrering av glukose ved bolus eller ved infusjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan trenge ekstra nøye overvåking (se pkt. 4.2 og 5.2).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 2 ml ampulle, og er så godt som "natriumfritt".

Forsiktighetsregler

Ikke bruk dette legemidlet hvis du merker synlige partikler i løsningen, hvis løsningen ikke er klar eller hvis den inneholder et bunnfall.

Dette legemidlet og enhver sprøyte som inneholder dette legemidlet er bestemt til engangsbruk og individuell bruk (se pkt. 6.3).

Interferens med laboratorietester

Tiamin kan gi falske positive resultater for urobilinogen-bestemmelse ved Ehrlichs reaksjon (urintest) og for urinsyrebestemmelse med fosfowolframmetoden. Høye doser tiamin kan forstyrre Schack og Waxler spektrofotometriske analyser av plasmakonsentrasjonen av teofyllin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som kan redusere effekten av tiamin

- Tiaminantagonistene: 5-fluorouracil, andre fluorpyrimidiner (f.eks. capecitabin) og ifosfamid.
- Diuretika, f.eks. furosemid som kan øke utskillelsen av tiamin i urinen.

Tiaminmangel kan oppstå ved kronisk bruk av disse legemidler. Vurder høydose tiamintilskudd under behandlingen med disse legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data fra bruk av tiamin hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bruken av produktet er individualisert basert på tilstand og behov hos gravide og kan brukes til gravide dersom bruk er nødvendig for å rette opp mangler og dersom det kan redusere overvektsrisiko.

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide kvinner. Risikoen for anafylaktiske reaksjoner ved parenteral administrering må tas i betraktning.

Amming

Tiamin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen effekter på diende nyfødte/spedbarn ved inntak av anbefalt daglig mengde. Informasjonen vedrørende mengde og effekter av utskillelse av tiamin i morsmelk etter administrering av høye tiamindoser(>50mg/dag) er imidlertid utilstrekkelige. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Thiamine Sterop skal avsluttes.

Fertilitet

Ingen relevante data er tilgjengelige.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på effekten på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid advares om å se hvordan de reagerer før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger med tiamin er sjeldne, men overfølsomhetsreaksjoner har oppstått, hovedsakelig etter parenteral administrering. Disse reaksjonene har variert i alvorlighetsgrad fra svært milde til svært sjeldent, fatalt anafylaktisk sjokk. Smerter og en umiddelbar brennende følelse i armen er rapportert etter en rask intravenøs administrering.

De mulige bivirkningene er oppført nedenfor.

Bivirkningsfrekvensene er rangert på følgende måte:

- Svært vanlige ($>1/10$).
- Vanlige ($>1/100$, $<1/10$).
- Mindre vanlige ($>1/1,000$, $<1/100$).
- Sjeldne ($>1/10,000$, $<1/1,000$).
- Svært sjeldne ($<1/10,000$).
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bivirkninger er listet opp i henhold til organklasse-system og innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Bivirkninger	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske eller anafylaktiske reaksjoner (med respirasjonsdepresjon, kløe, sjokk og magesmerter) ¹	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Kontakteksem (som kan oppstå etter administrering til sensibiliserte personer)	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, brennende følelse i armen) ²	Ikke kjent

¹ Reaksjon observert etter gjentatte injeksjoner av høye doser fra 25 mg til 100 mg tiaminhydroklorid, med intervaller på mer enn 7 dager. Disse reaksjonene innledes ofte av nysing eller forbigående kløe. Risikoen for anafylaktisk sjokk kan reduseres ved langsom administrering over 30 minutter.

² Rask intravenøs administrering av 100 mg tiaminhydroklorid er assosiert med en umiddelbar brennende følelse i armen etter injeksjon via IV-slange som varer sekunder til minutter. Denne reaksjonen kan unngås ved langsom administrering i større vener med høyere intravenøse væskestrømningshastigheter (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Tiamin er mye brukt, alvorlig toksisitet forventes ikke.

Enkelte parenterale doser på 100 mg til 500 mg er gitt uten rapporterte toksiske effekter. Toksisitet er uvanlig etter oralt inntak, store doser skilles vanligvis raskt ut i urinen. Langtidsinntak av doser større enn 3000 mg daglig har vært kjent for å gi toksisitet. Alvorlig toksisitet er ikke rapportert.

Behandling

Ved et usannsynlig tilfelle av overdosering er behandlingen symptomatisk og støttende.

Ved mild eller moderat anafylaksi: antihistaminer gis (med eller uten inhalerte beta-agonister), kortikosteroider eller adrenalin.

Ved alvorlig anafylaksi : oksygen, luftveisbehandling, antihistaminer, adrenalin, kortikosteroider, EKG-overvåking og IV-væsker.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vitamin B1, ATC-kode: A11D A01

Virkningsmekanisme

Den viktigste fysiologiske rollen til tiamin er som et koenzym i karbohydratmetabolismen, hvor tiaminpyrofosfat (TPP) er nødvendig i flere stadier i nedbrytningen av glukose for å gi energi. Tiamin kombinert med adenosintrifosfat (ATP) omdannes til det aktive koenzymet tiaminpyrofosfat (tiamindifosfat) av enzymet tiamindifosfokinase. Tiaminpyrofosfat er et koenzym i karbohydratmetabolisme (ved dekarboksylering av pyrodruesyre og alfa-ketoglutarsyre) og i transketolasjonsreaksjoner. Tiamindifosfat er også et koenzym i utnyttelsen av pentose i heksosemonofosfatshunten.

Farmakodynamiske effekter

Tiaminmangel resulterer i beriberi og Wernicke-Korsakoff syndrom. Kliniske tegn på tiaminmangel blir tydelige etter 2-3 uker med utilstrekkelig tiamininntak. Organsystemene som hovedsakelig påvirkes av tiaminmangel er nervesystemet, det kardiovaskulære systemet og mage-tarm systemet. Administrering av tiamin reverserer de kardiovaskulære og gastrointestinale symptomene på tiaminmangel fullstendig. Graden av forbedring av nevrologiske symptomer avhenger imidlertid av varigheten og alvorlighetsgraden av lesjonene.

Dødelig mangel kan utvikle seg så raskt som innen 3-4 uker i fravær av tiamininntak.

Flere tilfeller av dødelig, akutt beriberi som utvikler seg innen 5 uker hos pasienter som får tiamin-mangelfulle total parenterale ernæringsløsninger er observert.

Klinisk effekt og sikkerhet

I tidlige stadier av alvorlige mangler som Wernicke-Korsakoff syndrom eller Shoshin beriberi, reverserer parenteral administrering av tiamin raskt de kliniske symptomene. Forbedringen av symptomene er tilstrekkelig til å stille diagnosen, selv om serumtiaminmåling ikke er tilgjengelig.

Ved Wernicke-Korsakoff syndrom er tidlig gjenkjennelse og behandling viktig, både på grunn av risikoen for kollaps og plutselig død, og for å forhindre irreversibel skade på sentralnervesystemet. Korsakoff-symptomer reagerer dårligere på behandling enn de som er assosiert med Wernickes encefalopati, og kan faktisk bare bli tydelige ved behandling. Dette rettferdiggjør de anbefalte høye dosene for behandlingen (se pkt. 4.2).

Tiamin har en veletablert sikkerhetsprofil. De eneste bivirkningene som er observert ved parenteral administrering inkluderer smerter på injeksjonsstedet, kontaktdermatitt og milde til anafylaktiske allergiske reaksjoner. Flere av disse hendelsene er enkle å håndtere, selv om det har vært rapporter om alvorlig anafylaksi etter intravenøs administrert tiamin (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved anafylaksi bør administrering av tiamin avbrytes og standard anafylaksibehandling bør startes.

Pediatrisk populasjon

En saksrapport beskriver en 13 år gammel gutt som ble behandlet med høye doser tiamin: først med 100 mg/dag etterfulgt av 500 mg tre ganger daglig. Pasienten ble fullstendig restituert etter 20 dagers erstatningsbehandling (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tiamin absorberes raskt og fullstendig etter intramuskulær administrering.

Distribusjon

I plasma er tiamin ikke spesifikt bundet til flere proteiner, spesielt albumin.

Det er vidt distribuert til de fleste kroppsvev. Det er ikke kjent om tiamin passerer placenta. Tilskudd påvirket ikke tiaminkonsentrasjonen i morsmelk hos friske, godt ernærede kvinner signifikant og vises i morsmelk hos ammende kvinner med dårlig ernæringsstatus. Forfatterne antok at absorpsjonskapasiteten til brystkjertelen kan være mettbart.

Inne i cellen er det for det meste tilstede som difosfat.

Tiamin er et vannløselig vitamin, og derfor er mengden tiaminreserver i lipidstrukturene til kroppscellene ganske lav, med maksimal lagringskapasitet på 30 mg.

Biotransformasjon og eliminasjon

Hos dyr metaboliseres tiamin i leveren. Flere urinmetabolitter av tiamin er identifisert hos mennesker. Lite eller ingen uforandret tiamin skilles ut i urinen etter administrering av fysiologiske doser; etter administrering av store doser utskilles imidlertid både uendret tiamin og metabolitter etter at vevslagrene blir mettet.

Ved tiaminmangel er tiamin generelt fraværende i urinen. Imidlertid kan en pasient være klinisk (eller subklinisk) tiaminmangel til tross for et "normalt" nivå av utskillelse av tiamin i serum og urin.

Spesifikke pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Påvirkningen av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til tiamin har ikke blitt evaluert. Ingen data er tilgjengelig som tyder på at doseendringer er nødvendige for pasienter med nyreproblemer. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Men siden eliminering gjennom urinen er den viktigste utskillelsesveien, kan det tenkes at pasienter med forstyrret urinfunksjon kan bygge opp høye systemiske doser av tiamin og dets metabolitter. Selv om det ikke finnes kunnskap eller bevis på potensiell toksisitet, er det tilrådelig med ekstra nøye overvåking av disse pasientene gitt det anafylaktiske potensialet til forbindelsen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Dialyse pasienter har høy risiko for å få vitamin B1-mangel. Disse pasientene kan også ha en motstand mot vitaminaktivitet.

Nedsatt leverfunksjon

Påvirkningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikk av tiamin har ikke blitt evaluert. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men det anbefales å utvise forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Effekt av kjønn, rase og vekt

Påvirkning av kjønn, rase og vekt er ikke fastslått, og det er ingen data om effekten av disse faktorene på farmakokinetikk av tiamin.

Eldre

Det er ingen farmakokinetiske data hos eldre. Ingen dosejustering anbefales for denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Det er bare begrenset erfaring med behandling i pediatrik populasjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er utilstrekkelig data til å utelukke genotoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet. Det finnes ingen prekliniske data som anses som relevante for klinisk sikkerhet utover data inkludert i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Før åpning
3 år.

Etter første åpning

Kun til engangsbruk. Kast ubrukt legemiddel på slutten av hver behandling.
Thiamine Sterop inneholder ikke noe antimikrobielt konserveringsmiddel. Derfor kan ikke veksten av mikroorganismer i løsningen forhindres. Etter første åpning skal legemidlet brukes umiddelbart (se pkt. 4.4).

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er påvist i opptil 8 timer ved en temperatur mellom 15 og 25 °C når produktet er fortynnet i 50 ml og 250 ml natriumklorid 0,9 % og glukose 5 %. De fortynnete løsningene trenger ikke å oppbevares beskyttet mot lys (se pkt. 6.6).

Av mikrobiologiske hensyn bør legemiddelet brukes umiddelbart med mindre metoden for åpning/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering.
Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C. Skal ikke fryses.
Oppbevar ampullene i ytteremballasjen, for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av ampulle og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml ampuller av fargeløst glass.

Pakningsstørrelser: 5, 10 eller 100 ampuller
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen skal inspiseres visuelt før administrasjon (også etter fortynning). Ikke administrer legemidlet dersom det observeres partikler.

Fortynning for infusjon

Thiamine Sterop kan administreres ved langsom intravenøs injeksjon etter fortynning i 50 ml til 250 ml av en 50 mg/ml glukose (5 %) eller en 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) steril løsning i opptil 8 timer uten beskyttelse mot lys.

Oppløsningen etter fortynning forblir klar, fargeløs til svakt gul og fri for synlige partikler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LABORATOIRES STEROP NV
Scheutlaan 46-50
1070 Brussel
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Thiamine Sterop 50 mg/ml: 18-12187

Thiamine Sterop 125 mg/ml: 18-12188

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. mars 2022

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

10.03.2022