

 21. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bevione, injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33664

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bevione

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Bevione indeholder thiamin (B1-vitamin).

Hver ml opløsning indeholder 50 mg thiaminhydrochlorid.

Hver 2 ml ampul indeholder 100 mg thiaminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Vandig, klar, farveløs til næsten farveløs væske, fri for synlige partikler.

Osmolaritet: ca. 350 mOsmol/kg.

pH: ca. 3.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bevione er indiceret til forebyggelse og behandling af symptomatisk thiaminmangel (f.eks. beriberi og Wernicke-Korsakoffs syndrom) på grund af malabsorption/underernæring.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den præcise dosis, behandlingsvarighed og administrationsmetode afhænger af patientens kliniske status og respons på behandlingen. Bevione indgives via intramuskulær eller langsom intravenøs injektion, fortrinsvis i opdelte doser, indtil symptomerne forsvinder eller der opnås plateau.

*Følgende dosering anbefales til Beriberi og Wernicke-Korsakoff syndrom:*

*Voksne*

Beriberi:

* Behandling: 10-20 mg ved intramuskulær injektion eller langsom intravenøs infusion (i løbet af 30 minutter) 3 gange daglig i op til 2 uger. Ved alvorlige livstruende former for beriberi (f.eks. shoshin beriberi): 100 til 300 mg/dag med langsom intravenøs infusion.
* Vedligeholdelsesbehandling: Behandlingen fortsættes med B1-vitamin i tilpasset oral form.

Wernicke-Korsakoffs syndrom i forbindelse med alkoholmisbrug:

* Profylakse hos patienter med høj risiko (f.eks. indlagte patienter, der behandles for alkoholabstinens og underernæring): 250 mg intramuskulært eller intravenøst 1 gang daglig i 3 til 5 dage.
* Behandling: 500 mg intravenøst 3 gange daglig i mindst 2 dage. Ved god respons kan behandlingen fortsættes med 250 mg intramuskulært eller intravenøst 1 gang daglig i 5 dage, eller indtil der ikke er yderligere forbedring.
* Vedligeholdelsesbehandling: Behandlingen fortsættes med B1-vitamin i tilpasset oral form.

Patienter, der lider af en underliggende thiaminmangel, som får glucose, bør gives 100 mg thiaminhydrochlorid i hver af de første par liter i.v.-væske for at undgå at fremkalde hjertesvigt. Indtagelse af glucose fremkalder hurtigt en udtømning af reserverne og udløser eller forværrer en Wernickes encefalopati (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Der er kun begrænset erfaring med behandling af børn og unge.

*Beriberi*

* Behandling: 10 til 25 mg/dag ved intramuskulær injektion eller langsom intravenøs infusion i 2 uger. I.v.-doser på 100 mg/dag eller endnu højere kan være nødvendige i alvorlige tilfælde, for eksempel kan der anvendes op til 500 mg givet 3 gange daglig (se pkt. 5.1).
* Vedligeholdelsesbehandling: Behandlingen fortsættes med B1-vitamin i tilpasset oral form.

*Ældre*

Der foreligger ingen data om ældre. Der anbefales ingen dosisjustering for denne population. Man bør være opmærksom på eventuel interaktion med andre lægemidler (se pkt. 4.5 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen vurderinger af, hvordan nedsat nyrefunktion påvirker thiamins farmakokinetik. Justering af dosis anbefales ikke, men der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen vurderinger af, hvordan nedsat leverfunktion påvirker thiamins farmakokinetik. Justering af dosis anbefales ikke, men der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Bevione bør administreres langsomt intravenøst eller intramuskulært.

Den intravenøse injektion administreres langsomt i løbet af 30 minutter.

Der bruges ufortyndet lægemiddelopløsning til intramuskulær administration.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Advarsler

* Parenteral administration må kun anvendes, når hurtig genopretning af thiamin­niveauet er nødvendig (f.eks. ved Wernicke-Korsakoffs syndrom) eller når oral administration ikke er mulig (f.eks. i tilfælde af opkastning eller malabsorption).
* 50 mg/ml-opløsningen vil være mindre smertefuld, når den administreres intramuskulært.
* Der er rapporteret om anafylaktiske reaktioner, der har ført til shock, efter parenteral administration af thiaminhydrochlorid (se pkt. 4.8). Denne risiko øges ved gentagne doser. Det anbefales at give en intradermal testdosis inden parenteral administration hos patienter, der mistænkes for at være overfølsomme over for lægemidlet. **Der skal være let adgang til akutudstyr til behandling af anafylaktisk shock.**
* **Den intravenøse injektion skal gives langsomt (i løbet af 30 minutter) for at reducere risikoen for anafylaktisk shock og reaktioner på injektionsstedet.** Hurtig i.v.-administration af 100 mg thiaminhydrochlorid er forbundet med en øjeblikkelig brændende fornemmelse i armen efter injektion – varende fra sekunder til minutter. Denne reaktion kan undgås ved langsom administration i større vener med højere i.v.-flow rate (se pkt. 4.8).
* Da thiamin spiller en rolle som enzymatisk co-faktor i den normale kulhydrat­metabolisme, fremkalder et større indtag af glucose hurtigt en tømning af reserverne og fremskynder eller forværrer Wernickes encefalopati hos patienter, der lider af underliggende thiaminmangel. Det anbefales derfor at administrere thiamin intravenøst før eller samtidig med administration af glucose ved bolusindgift eller infusion (se pkt. 4.2 og 4.8).
* Patienter med nedsat nyrefunktion kan have behov for ekstra omhyggelig overvågning (se pkt. 4.2 og 5.2).
* Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 2 ml-ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

*Interferens med laboratorieanalyser*

Thiamin kan give falske positive resultater ved urobilinogenbestemmelse med Ehrlichs reaktion (urinprøve) og ved urinsyrebestemmelse med phosphotungsten-metoden. Høje doser af thiamin kan interferere med Schack og Waxler-spektrofotometriske analyser af theophyllinplasmakoncentration.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lægemidler, der kan nedsætte effekten af thiamin

* Thiaminantagonister: 5-fluorouracil, andre fluoropyrimidiner (f.eks. capecitabin) og ifosfamid.
* Diuretika, f.eks. furosemid, der kan øge udskillelsen af thiamin i urinen.

Der kan forekomme thiaminmangel ved kronisk brug af disse lægemidler. Overvej højdosis-thiamintilskud ved behandling med disse lægemidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af thiamin til gravide kvinder.

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Brugen af produktet er individuel og baseret på tilstand og behov hos gravide kvinder. Det kan bruges til gravide kvinder, hvis det er nødvendigt for at rette op på mangeltilstande, og hvis der er flere fordele end risici.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide. Man skal være opmærksom på risikoen for anafylaktiske reaktioner i forbindelse med parenteral administration.

Amning

Thiamin udskilles i modermælken. Ved anbefalet dagligt indtag forventes ingen effekt på nyfødte/spædbørn, der ammes. Der foreligger imidlertid ikke tilstrækkelige oplysninger om niveauer og mulige effekter af udskillelse af thiamin i modermælken efter administration af høje thiamindoser (> 50 mg/dag). Man kan ikke udelukke, at der kan være en risiko for børn, der ammes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med thiamin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen relevante data.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke gennemført undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne bør dog advares om, at de skal være opmærksomme på, hvordan de reagerer, inden de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger i forbindelse med thiamin er sjældne, men overfølsomhedsreaktioner er set, hovedsagelig efter parenteral administration. Disse reaktioner har varieret i sværhedsgrad fra meget milde til meget sjældne tilfælde af fatale anafylaktiske shock. Der er rapporteret smerter og en øjeblikkelig brændende fornemmelse i armen efter hurtig intravenøs administration.

De mulige bivirkninger er anført nedenfor. Bivirkninger angives efter deres hyppighed som følger: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne er klassificeret efter organsystem og efter faldende alvor i hver frekvenskategori.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organsystem** | **Bivirkninger**  | **Frekvens** |
| Immunsystemet | Allergiske eller anafylaktiske reaktioner (med respirationsdepression, pruritus, shock og mavesmerter)1 | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Kontaktdermatitis (kan forekomme efter injektion hos overfølsomme patienter) | Ikke kendt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Reaktioner på injektionsstedet (smerter, brændende fornemmelse i armen)2 | Ikke kendt |

1 Reaktioner er set efter gentagne injektioner af høje doser fra 25 mg til 100 mg thiaminhydrochlorid med intervaller på mere end 7 dage. Disse reaktioner kommer ofte forudgået af nysen eller forbigående kløe. Risikoen for anafylaktisk shock kan reduceres ved en langsom administration i løbet af 30 minutter.

2 Hurtig intravenøs administration af 100 mg thiaminhydrochlorid er forbundet med en øjeblikkelig brændende fornemmelse i armen efter injektion i i.v.-slangen – varende fra sekunder til minutter. Denne reaktion kan undgås ved langsom administration i større vener med højere i.v.-flow rate (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn

Anvendelse af thiamin er meget udbredt; alvorlig toksicitet forventes ikke.

Der er rapporteret om brug af enkelte parenterale doser på 100 mg til 500 mg uden toksisk effekt. Toksicitet efter oral indgift er sjælden; meget store doser udskilles normalt hurtigt i urinen.

Behandling

Hvis der mod forventning skulle ske overdosering, er behandlingen symptomatisk og understøttende.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Thiamin (vitamin B1), ATC-kode: A11DA01

Virkningsmekanisme

Thiamins vigtigste fysiologiske funktion er at indgå som et coenzym i kulhydrat­metabolismen, hvor thiaminpyrofosfat (TPP) er nødvendig i flere faser af nedbrydningen af glucose for at give energi.

De organsystemer der primært påvirkes af thiaminmangel er nervesystemet, det kardiovaskulære system samt det muskulære og gastrointestinale system.

Klinisk virkning og sikkerhed

I de tidlige stadier af alvorlige mangeltilstande som Wernicke-Korsakoffs syndrom eller shoshin beriberi, reverserer parenteral administration af thiamin hurtigt de kliniske symptomer. Forbedringen af symptomerne er tilstrækkelig til at stille diagnosen, selvom der ikke foreligger måling af serumthiamin.

I forbindelse med Wernicke-Korsakoffs syndrom er tidlig diagnose og behandling vigtig både på grund af risikoen for kollaps og pludselig død og for at forhindre irreversible skader på CNS. Korsakoff-symptomer reagerer ikke lige så godt på behandling som de symptomer, der er forbundet med Wernickes encefalopati, og bliver muligvis kun tydelige ved behandling. Det er begrundelsen for de anbefalede høje behandlingsdoser (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Ifølge en case-rapport blev en 13 år gammel dreng behandlet med høje doser thiamin: først 100 mg/dag og derefter 500 mg tre gange daglig. Patienten kom sig fuldstændigt efter 20 dages erstatningsbehandling (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ved i.m. administration absorberes thiamin hurtigt og fuldstændigt.

Fordeling

I blodet er 90 % af thiamin inkorporeret i blodceller. Den resterende del i plasmaet er ikke-specifikt bundet til forskellige proteiner, særligt albumin. Thiamin bliver udbredt distribueret til de fleste væv i kroppen. Det vides ikke, om thiamin krydser placenta. Thiamin udskilles i human modermælk. Inde i cellerne findes thiamin mest som diphosphat.

Thiamin er et vandopløseligt vitamin, og kun lidt thiamin lagres i kroppen.

Biotransformation og elimination

Thiamin metaboliseres i leveren. Der er identificeret flere urinmetabolitter af thiamin hos mennesker. Der udskilles efter administration af fysiologiske doser kun lidt eller intet uomdannet thiamin i urinen. Efter administration af store doser udskilles der imidlertid både uomdannet thiamin og metabolitter, når vævsdepoterne er mættede.

Specifikke patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen vurderinger af, hvordan nedsat nyrefunktion påvirker thiamins farmakokinetik. Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Men da eliminering gennem urinen er den primære udskillelsesvej, er særlig omhyggelig overvågning af disse patienter tilrådelig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Dialysepatienter har stor risiko for at mangle B1-vitamin.

*Nedsat leverfunktion*

Det er ikke undersøgt, hvordan nedsat leverfunktion påvirker thiamins farmakokinetik. Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion, men det anbefales at udvise forsigtighed i forbindelse med disse patienter (se pkt. 4.2).

*Betydningen af køn, race og vægt*

Betydningen af køn, race og vægt er ikke påvist, og der foreligger ingen data om effekten af disse faktorer på thiamins farmakokinetik.

*Pædiatrisk population*

Der er kun begrænset erfaring med behandling af børn og unge (se pkt. 4.2).

*Ældre*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data om ældre. Der anbefales ingen dosisjustering for denne population (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at udelukke genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet. Der foreligger ikke yderligere prækliniske data af relevans for den ordinerende læge ud over, hvad der allerede er inkluderet i produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet

21 måneder.

Efter åbning

Efter åbning skal lægemidlet anvendes med det samme.

Efter fortynding til infusion

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i op til 8 timer ved en temperatur mellem 15 og 25 °C, når produktet er fortyndet med 50 ml og 250 ml natriumchlorid 0,9 % og glucose 5 %. De fortyndede opløsninger behøver ikke at opbevares beskyttet mod lys (se pkt. 6.6).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortyndede produktet bruges øjeblikkeligt, medmindre metoden til åbning/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis det ikke bruges øjeblikkeligt, er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -forhold før brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2 ml ampul af klart glas.

Pakningsstørrelser: 5, 10 og 100 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Opløsningen skal inspiceres visuelt inden brug (også efter fortynding). Der må kun anvendes klare opløsninger uden synlige partikler. Kun til engangsbrug. Ubrugte rester skal kasseres efter anvendelse.

Fortynding til infusion

Ved langsom intravenøs injektion, skal opløsningen først fortyndes med en steril opløsning på 50 til 250 ml af 5 % glucose eller 0,9 % natriumchlorid. Det kan administreres i op til 8 timer uden beskyttelse mod lys.

Efter fortynding forbliver opløsningen en klar, farveløs til næsten farveløs væske, fri for synlige partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70478

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. november 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-