

1. februar 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Thiamine "Sterop", injektionsvæske, opløsning**

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

31119

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Thiamine "Sterop"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Thiamine "Sterop" er et thiaminholdigt (B1-vitamin) monovitaminprodukt.

50 mg/ml

1 ml indeholder 50 mg thiaminhydrochlorid.

Hver 2 ml ampul indeholder 100 mg thiaminhydrochlorid.

125 mg/ml

1 ml indeholder 125 mg thiaminhydrochlorid.

Hver 2 ml ampul indeholder 250 mg thiaminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Vandig, klar, farveløs til bleg gul, steril væske, fri for synlige partikler.

Osmolaritet (50 mg/ml): Ca. 350 mOsmol/l.

Osmolaritet (125 mg/ml): Ca. 850 mOsmol/l.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Thiamine "Sterop" er indiceret til forebyggelse og behandling af B1-vitaminmangel som f.eks. beriberi, mangeltilstande relateret til kronisk alkoholisme og Wernicke-Korsakoffs syndrom.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

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 til 750 mg intravenøst 3 gange daglig i mindst 2 dage (der kan gives op til 1.000 mg/dosis i de første 12 timer). 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 med marginal thiaminstatus, som får glucose, bør gives 100 mg thiaminhydrochlorid i hver af de første par liter i.v.-væske for at undgå at fremkalde hjertesvigt (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**

Thiamine "Sterop" bør administreres langsomt intravenøst eller intramuskulært.

**Ved langsom intravenøs administration skal lægemiddelopløsningen først fortyndes med en steril opløsning på 50 til 250 ml glucose 5 % eller natriumchlorid 0,9 %. Injektionen administreres langsomt i løbet af 30 minutter.**

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

Der bruges ufortyndet lægemiddelopløsning til intramuskulær administration. Dybe intramuskulære injektioner skal gives i en stor muskelmasse (øverste ydre kvadrant af sædeballen eller den laterale del af låret). Der aspireres, inden dosis injiceres, for at undgå intravasal injektion. Hvis der aspireres blod, skal kanylen tages ud, og der injiceres et andet sted. Skift injektionssted ved gentagne doser.

**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, da den er meget mindre hypertonisk end 125 mg/ml-opløsningen. Intravenøs administration (efter fortynding) bør foretrækkes for 125 mg/ml-opløsningen, især ved længerevarende behandling.
* 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 kofaktor 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.

Forsigtighedsregler vedrørende brug

* Brug ikke dette lægemiddel, hvis der er synlige partikler i opløsningen, hvis opløsningen ikke er klar, eller hvis den indeholder bundfald.
* Denne lægemiddelopløsning og alle sprøjter, der indeholder dette lægemiddel, er beregnet til individuel engangsbrug (se pkt. 6.3).

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 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 Thiamine "Sterop" 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 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke gennemført undersøgelser af virkning på evnen til at føre motorkøretøj elller 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 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 til 100 mg thiaminhydrochlorid med intervaller på mere end 7 dage. Disse reaktioner kommer ofte forud gået 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 til 500 mg uden toksisk effekt. Toksicitet efter oral indgift er sjælden; meget store doser udskilles normalt hurtigt i urinen. Langvarig indtagelse af doser på mere end 3.000 mg daglig har vist sig at kunne være toksiske.

Der er ikke rapporteret alvorlig toksicitet.

Behandling

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

Ved mild eller moderat anafylaksi: Der gives antihistaminer (med eller uden inhalerede beta-agonister), kortikosteroider eller adrenalin.

Ved alvorlig anafylaksi: Ilt, sikring af luftveje, antihistaminer, adrenalin, kortikosteroider, EKG-overvågning og i.v.-væsker.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 11 DA 01. Thiamin (vitamin B1), usammensatte præparater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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.

Thiamin kombineret med adenosintriphosphat (ATP) omdannes til det aktive coenzym thiaminpyrophosphat (thiamindiphosphat) af enzymet thiamindiphosphokinase. Thiaminpyrophosphat er et coenzym i kulhydratmetabolismen (i decarboxylase af pyruvat og alfa-ketoglutarsyre) og i transketolasereaktioner. Thiamindiphosphat fungerer også som et coenzym i forbindelse med udnyttelsen af pentose i hexose-monophosphat-shunten.

Farmakodynamisk virkning

Thiaminmangel resulterer i beriberi og Wernicke-Korsakoffs syndrom. Kliniske tegn på thiaminmangel bliver tydelige efter 2-3 ugers utilstrækkeligt thiaminindtag. De organsystemer, der primært påvirkes af thiaminmangel, er nervesystemet, det kardiovaskulære system og mavetarmkanalen. Administration af thiamin reverserer fuldstændigt de kardiovaskulære symptomer og mavetarmsymptomer på thiaminmangel. Men hvor meget de neurologiske symptomer forbedres, afhænger af læsionernes varighed og sværhedsgrad.

Fatal mangel kan udvikle sig så hurtigt som i løbet af 3-4 uger ved manglende thiaminindtag.

Der er observeret flere tilfælde af fatal, akut beriberi, der har udviklet sig i løbet af 5 uger hos patienter, der udelukkende fik thiaminfattig parenteral ernæring.

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, selv om 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).

Thiamin har en veldokumenteret sikkerhedsprofil. De eneste bivirkninger, der er observeret i forbindelse med parenteral administration, er smerter på injektionsstedet, kontaktdermatitis og allergiske reaktioner, der spænder fra milde til anafylaktiske. Flere af disse bivirkninger er lette at behandle, selv om der har været rapporteret svær anafylaksi efter i.v.-thiamin (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved anafylaksi bør behandlingen med thiamin seponeres, og der bør iværksættes standard-anafylaksibehandling.

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

Thiamin er uspecifikt bundet til flere proteiner i plasma, især albumin.

Det findes i det meste kropsvæv. Det vides ikke, om thiamin krydser placenta. Tilskud påvirkede ikke væsentligt thiaminkoncentrationen i modermælk hos sunde, velernærede kvinder, men forekommer i modermælk hos ammende kvinder med dårlig ernæringstilstand. Forfatterne antog, at brystkirtlens absorptionsevne kan være mættet.

Inde i cellerne findes det mest som diphosphat.

Thiamin er et vandopløseligt vitamin. Derfor er mængden af thiaminreserver i kropscellernes lipidstrukturer ret lav med en maksimal lagringskapacitet på 30 mg.

Biotransformation og elimination

Hos dyr metaboliseres thiamin 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.

Ved thiaminmangel er der generelt ikke thiamin i urinen. Men en patient kan have klinisk (eller subklinisk) thiaminmangel på trods af thiaminudskillelse på et "normalt" niveau i serum og urin.

Specifikke patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen vurderinger af, hvordan nedsat nyrefunktion påvirker thiamins farmakokinetik. Der foreligger ingen data, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre dosering hos patienter med nyreproblemer. Der kræves således ingen dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Men da eliminering gennem urinen er den primære udskillelsesvej, kan det tænkes, at patienter med forstyrret urinfunktion kan akkumulere store systemiske doser af thiamin og thiaminmetabolitter. Selv om der hverken findes viden eller dokumentation for potentiel toksicitet, er særlig omhyggelig overvågning af disse patienter tilrådelig i betragtning af det anafylaktiske potentiale (se pkt. 4.2 og 4.4).

Dialysepatienter har stor risiko for at mangle B1-vitamin. Disse patienter kan også være resistente over for vitaminaktivitet.

*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.

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

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

**5.3 Prækliniske 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

3 år.

Efter åbning

Kun til engangsbrug. Ubrugte rester skal kasseres efter anvendelse.

Thiamine "Sterop" indeholder ikke antimikrobielle konserveringsmidler. Derfor kan vækst af mikroorganismer i opløsningen ikke forhindres. Efter åbning skal lægemidlet anvendes med det samme (se pkt. 4.4).

Efter fortynding

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 25 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevar ampullerne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

2 ml ampul af farveløst glas.

Pakningsstørrelser: 5, 10 og 100 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Opløsningen skal inspiceres visuelt inden brug (også efter fortynding). Der må kun anvendes klare opløsninger uden synlige partikler.

Fortynding til infusion

Thiamine "Sterop" kan administreres ved langsom intravenøs injektion efter fortynding med en steril opløsning på 50 til 250 ml 50 mg/ml glucose (5 %) eller 9 mg/ml natriumchlorid (0,9 %) i op til 8 timer uden beskyttelse mod lys.

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

LABORATOIRES STEROP NV

Scheutlaan 46-50

1070 Bruxelles

Belgien

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

50 mg/ml: 60924

125 mg/ml: 60925

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. februaqr 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-