

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Thiamine HCl Sterop 50 mg/ml solution injectable
Thiamine HCl Sterop 125 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Thiamine HCl Sterop est un produit monovitaminé contenant de la thiamine (vitamine B1).

Thiamine HCl Sterop 50 mg/ml : Chaque ml de solution contient 50 mg de chlorhydrate de thiamine. Chaque ampoule de 2 ml contient 100 mg de chlorhydrate de thiamine.

Thiamine HCl Sterop 125 mg/ml : Chaque ml de solution contient 125 mg de chlorhydrate de thiamine. Chaque ampoule de 2 ml contient 250 mg de chlorhydrate de thiamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution stérile, aqueuse, limpide, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles.

L'osmolalité de la solution à 50 mg/ml est d'environ 350 mOsmol/kg.

L'osmolalité de la solution à 125 mg/ml est d'environ 850 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Thiamine HCl Sterop est indiqué pour la prévention et le traitement des carences en vitamine B1 comme le béribéri, une carence liée à l'alcoolisme chronique et le syndrome de Wernicke-Korsakoff.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

- Béribéri :
 - Traitement : 10 mg - 20 mg par injection intramusculaire ou perfusion intraveineuse lente (sur 30 minutes) 3 fois/jour pendant 2 semaines maximum.
 - S'il s'agit d'une forme grave de béribéri mettant en jeu le pronostic vital (par exemple béribéri *shoshin*) : 100 mg à 300 mg/jour par perfusion intraveineuse lente.
 - Traitement d'entretien : le traitement doit être poursuivi avec une forme orale adaptée de vitamine B1.
- Syndrome de Wernicke-Korsakoff associé à un trouble de la consommation d'alcool :

- Prophylaxie chez les patients à haut risque (par exemple, patients hospitalisés pris en charge pour un sevrage alcoolique en présence de malnutrition) : 250 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse 1 fois/jour pendant 3 à 5 jours.
- Traitement : 500 mg à 750 mg par voie intraveineuse 3 fois/jour pendant au moins 2 jours (jusqu'à 1000 mg/dose au cours des 12 premières heures peuvent être utilisés). En cas de réponse favorable, le traitement peut être poursuivi avec 250 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse 1 fois/jour pendant 5 jours ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'amélioration.
- Traitement d'entretien : le traitement doit être poursuivi avec une forme orale adaptée de vitamine B1.

Les patients dont le statut en thiamine est marginal et à qui on administre du glucose doivent recevoir 100 mg de chlorhydrate de thiamine pour chacun des premiers litres de liquide IV pour éviter de précipiter une insuffisance cardiaque (voir la rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'expérience du traitement chez les enfants et les adolescents est limitée.

Béribéri :

- Traitement : 10 mg à 25 mg/jour par injection intramusculaire ou perfusion intraveineuse lente pendant 2 semaines.
Des doses IV de 100 mg/jour ou plus peuvent être nécessaires dans les cas sévères, par exemple 500 mg trois fois par jour peuvent être utilisés (voir rubrique 5.1).
- Traitement d'entretien : le traitement doit être poursuivi avec une forme orale adaptée de vitamine B1.

Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible chez les personnes âgées. Aucune adaptation posologique n'est recommandée pour cette population. Les interactions avec d'autres médicaments doivent être prises en compte (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Insuffisance rénale

L'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la thiamine n'a pas été évaluée. Aucune adaptation posologique n'est recommandée, mais la prudence est de mise lors du traitement des patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la thiamine n'a pas été évaluée. Aucune adaptation posologique n'est recommandée, mais la prudence est de mise lors du traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Thiamine HCl Sterop doit être administré par voie intraveineuse lente ou par voie intramusculaire.

Pour l'administration intraveineuse lente, la solution médicamenteuse doit d'abord être diluée dans 50 ml à 250 ml de solution stérile de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %. L'injection est administrée lentement sur 30 minutes.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

Pour l'administration intramusculaire, utilisez la solution médicamenteuse non diluée. L'injection intramusculaire profonde doit être effectuée dans une grande masse musculaire (quadrant supérieur externe de la fesse ou partie latérale de la cuisse). Avant l'injection de la dose, aspirez pour vous assurer que l'aiguille ne se trouve pas dans une veine. Si du sang apparaît, retirez l'aiguille et injectez sur un autre site. Changez de site d'injection en cas de doses répétées.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- La voie parentérale doit être utilisée uniquement si une restauration rapide de la thiamine est nécessaire (par ex. syndrome de Wernicke-Korsakoff) ou si la voie orale est inefficace (par ex. en cas de vomissements, malabsorption).
- La solution à 50 mg/ml sera moins douloureuse lors de l'administration par voie IM car elle est beaucoup moins hypertonique que la solution à 125 mg/ml. Préférez l'administration par voie IV (après dilution) pour la solution à 125 mg/ml, surtout pour un traitement à long terme.
- Des réactions anaphylactiques menant à un choc ont été rapportés après l'administration parentérale de chlorhydrate de thiamine (voir rubrique 4.8). Ce risque augmente en cas de doses répétées.
Une dose test par voie intradermique est recommandée avant l'administration parentérale chez les patients soupçonnés d'être sensibles au médicament. **L'équipement médical d'urgence pour le traitement des chocs anaphylactiques doit être disponible facilement.**
- **Pour réduire le risque de choc anaphylactique et de réactions au site d'injection, l'injection intraveineuse doit être administrée lentement (sur 30 minutes).** L'administration IV rapide de 100 mg de chlorhydrate de thiamine est associée à une sensation de brûlure immédiate dans le bras après injection dans la ligne IV, durant de quelques secondes à quelques minutes. Cette réaction peut être évitée par l'administration lente dans les veines plus grosses avec des taux d'écoulement de liquide IV plus élevés (voir rubrique 4.8).
- Comme la thiamine joue le rôle de cofacteur enzymatique dans le métabolisme normal des glucides, une prise importante de glucose provoque rapidement un épuisement des réserves et précipite ou aggrave une encéphalopathie de Wernicke chez les patients souffrant d'une carence sous-jacente en thiamine. Il est par conséquent recommandé d'administrer la thiamine par voie intraveineuse avant ou en même temps que l'administration du glucose par bolus ou par perfusion (voir rubriques 4.2 et 4.8).
- Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent avoir besoin d'une surveillance supplémentaire très attentive (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- Ce médicament contient moins d'1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule de 2 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions d'emploi

Thiamine HCl Sterop

- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules visibles dans la solution, si la solution n'est pas limpide ou si elle contient un précipité.
- Cette solution médicamenteuse et toute seringue contenant ce médicament sont destinées à une utilisation unique et individuelle (voir rubrique 6.3).

Interférence avec les analyses biologiques

La thiamine peut également donner des faux positifs pour la détermination de l'urobilinogène par la réaction d'Ehrlich (test urinaire) et pour la détermination de l'acide urique par la méthode du phosphotungstène. Des doses élevées de thiamine peuvent interférer avec le dosage spectrophotométrique de Schack and Waxler de la concentration plasmatique de théophylline.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments qui peuvent diminuer l'effet de la thiamine

- Les antagonistes de la thiamine : 5-fluorouracil, autres fluoropyrimidines (par ex. capécitabine) et ifosfamide.
- Diurétiques, par ex. furosémide qui peut augmenter l'excrétion urinaire de la thiamine.

Une carence en thiamine peut survenir avec l'utilisation chronique de ces médicaments. Envisagez une supplémentation en thiamine à haute dose pendant le traitement par ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de thiamine chez la femme enceinte. Les études sur les animaux sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation du produit est individualisée en fonction de l'état et des besoins des femmes enceintes. Il peut être utilisé chez les femmes enceintes si l'utilisation est nécessaire pour corriger les carences et si les avantages sont supérieurs aux risques.

La prudence est de rigueur lors de la prescription aux femmes enceintes. Le risque de réactions anaphylactiques présent pendant l'administration parentérale doit être pris en compte.

Allaitement

La thiamine est excrétée dans le lait humain. Aux niveaux d'apport quotidien recommandés, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est prévu. Toutefois, il n'y a pas assez d'information sur les niveaux et possibles effets de l'excrétion de la thiamine dans le lait humain après l'administration de taux élevés de thiamine (> 50 mg/jour). On ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'arrêter le/s'abstenir de traitement par la thiamine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée pertinente n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

Toutefois, les patients doivent être prudents pour voir comment ils réagissent avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables avec la thiamine sont rares, mais des réactions d'hypersensibilité sont survenues, principalement après administration parentérale. La sévérité de ces réactions varie de très légère à, très rarement, au choc anaphylactique fatal. De la douleur et une sensation de brûlure immédiate dans le bras ont été rapportées après une administration intraveineuse rapide.

Les effets indésirables éventuels sont listés ci-dessous. La fréquence des effets indésirables éventuels est définie comme suit :

- Très fréquent (>1/10).
- Fréquent (>1/100, <1/10).
- Peu fréquent (>1/1 000, <1/100).
- Rare (>1/10 000, <1/1 000).
- Très rare (<1/10 000).
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe et suivant un ordre décroissant de gravité pour chaque catégorie de fréquence.

Système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques ou anaphylactiques (avec dépression respiratoire, prurit, choc et douleur abdominale) ¹	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite de contact (qui peut apparaître après administration à des individus sensibilisés)	Indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection (douleur, brûlure dans le bras) ²	Indéterminée

¹ Réaction observée après injections répétées de doses élevées de 25 mg à 100 mg de chlorhydrate de thiamine, à des intervalles de plus de 7 jours. Ces réactions sont souvent précédées par des éternuements ou un prurit transitoire. Le risque de choc anaphylactique peut être réduit par une administration lente sur 30 minutes.

² L'administration intraveineuse rapide de 100 mg de chlorhydrate de thiamine est associée à une sensation de brûlure immédiate dans le bras après l'injection dans la ligne IV, durant quelques secondes à quelques minutes. Cette réaction peut être évitée par une administration lente dans les veines plus grosses avec des taux d'écoulement de liquide IV plus élevés (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Avenue Galilée 5/03
B-1210 Bruxelles
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

La thiamine est largement utilisée, on n'attend pas de toxicité grave.

Des doses parentérales uniques de 100 mg à 500 mg ont été administrées sans effets toxiques rapportés. La toxicité n'est pas fréquente à la suite d'une ingestion orale, les doses excessives sont généralement excrétées rapidement dans l'urine. L'ingestion à long terme de doses supérieures à 3000 mg par jour est connue pour produire une toxicité.

Aucune toxicité sévère n'a été rapportée.

Traitement

Dans le cas peu probable d'un surdosage, le traitement est symptomatique et de soutien.

En cas d'anaphylaxie légère à modérée : des antihistaminiques (avec ou sans bêta-agonistes inhalés), des corticoïdes ou de l'adrénaline sont donnés.

En cas de survenue d'une anaphylaxie sévère : oxygène, assistance respiratoire, antihistaminiques, adrénaline, corticoïdes, surveillance ECG et liquides par IV.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vitamine B1 pure

Code ATC : A11D-A01

Mécanisme d'action

Le principal rôle physiologique de la thiamine est celui de coenzyme dans le métabolisme des glucides, où le pyrophosphate de thiamine (TPP) est nécessaire dans plusieurs étapes de la dégradation du glucose pour fournir de l'énergie.

La thiamine associée à l'adénosine triphosphate (ATP) est convertie en coenzyme active de pyrophosphate de thiamine (diphosphate de thiamine) par l'enzyme diphosphokinase de thiamine. Le pyrophosphate de thiamine est une coenzyme dans le métabolisme des glucides (dans la décarboxylation des acides pyruvique et alpha-cétoglutarique) et dans les réactions de transcétolisation. Le diphosphate de thiamine est également une coenzyme dans l'utilisation du pentose dans la voie de l'hexose monophosphate.

Effets pharmacodynamiques

La carence en thiamine cause le béri-béri et le syndrome de Wernicke-Korsakoff. Les signes cliniques de la carence en thiamine deviennent évidents après 2 à 3 semaines d'apport inadéquat de thiamine. Les systèmes d'organes principalement touchés par la carence en thiamine sont le système nerveux, le système cardiovasculaire et le tractus gastro-intestinal. L'adminis-

tration de thiamine inverse complètement les symptômes cardiovasculaires et gastro-intestinaux de la carence en thiamine. Toutefois, le degré d'amélioration des symptômes neurologiques dépend de la durée et de la sévérité des lésions.

Une carence fatale peut déjà se développer au bout de 3 à 4 semaines en l'absence d'un apport de thiamine.

On a observé des cas sévères de béribéri aigu, mortel développé en 5 semaines chez des patients recevant des solutions de nutrition parentérale totale carencées en thiamine.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans les stades précoces de carences sévères comme le syndrome de Wernicke-Korsakoff ou de Shoshin béribéri, l'administration parentérale de thiamine inverse rapidement les symptômes cliniques. L'amélioration des symptômes est suffisante pour effectuer le diagnostic, même si la mesure de la thiamine sérique n'est pas disponible.

Dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff, la reconnaissance et le traitement précoces sont importants, en raison du risque d'évanouissement et de mort subite et pour prévenir des dommages irréversibles du SNC. Les symptômes de Korsakoff répondent moins bien au traitement que ceux associés à l'encéphalopathie de Wernicke et peuvent en effet devenir évidents uniquement sous traitement. Cela justifie les doses élevées recommandées pour le traitement (voir rubrique 4.2).

La thiamine dispose d'un profil de sécurité établi. Les seuls événements indésirables observés avec l'administration parentérale incluent la douleur au site d'injection, la dermatite de contact et les réactions allergiques légères à anaphylactiques. La plupart de ces événements sont simples à prendre en charge, même s'il y a eu des rapports concernant des anaphylaxies sévères à la suite de thiamine en IV (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas d'anaphylaxie, l'administration de thiamine doit être interrompue et les soins standards de l'anaphylaxie doivent être débutés.

Population pédiatrique

Dans une étude de cas, un garçon de 13 ans a été traité par de fortes doses de thiamine : 100 mg/jour puis 500 mg trois fois par jour. Le patient a complètement récupéré après 20 jours de traitement de substitution (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La thiamine est rapidement et complètement absorbée après administration intramusculaire.

Distribution

Dans le plasma, la thiamine est liée non spécifiquement à plusieurs protéines, en particulier l'albumine.

Elle est largement distribuée dans la plupart des tissus du corps. On ne sait pas si la thiamine traverse le placenta. La supplémentation n'a pas affecté de manière significative la concentration en thiamine dans le lait maternel des femmes en bonne santé et bien alimentées et apparaît dans le lait maternel des femmes allaitantes dans un mauvais état nutritionnel. Les auteurs ont supposé que la capacité d'absorption de la glande mammaire pouvait être saturable.

Dans la cellule, la thiamine est principalement présente sous forme de diphosphate.

La thiamine est une vitamine soluble dans l'eau et par conséquent la quantité des réserves de thiamine dans les structures lipidiques des cellules du corps est assez faible, avec une capacité maximale de stockage de 30 mg.

Biotransformation et élimination

Chez l'animal, la thiamine est métabolisée dans le foie. Plusieurs métabolites urinaires de la thiamine ont été identifiés chez l'homme. La thiamine peu ou inchangée est excrétée dans l'urine après l'administration de doses physiologiques; toutefois, après l'administration de doses importantes, la thiamine inchangée et les métabolites sont excrétés après la saturation des réserves des tissus.

Dans la carence en thiamine, la thiamine est généralement absente de l'urine. Toutefois, un patient peut être cliniquement (ou subcliniquement) carencé en thiamine malgré un taux d'excrétion de thiamine sérique et urinaire « normal ».

Groupes spécifiques de patients

Insuffisance rénale

L'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la thiamine n'a pas été évaluée. Aucune donnée n'est disponible suggérant que des adaptations posologiques sont nécessaires pour les patients atteints d'insuffisance rénale. Ainsi, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, puisque l'élimination par l'urine est la principale voie d'excrétion, il est concevable que les patients présentant une fonction urinaire perturbée puissent former des doses systémiques élevées de thiamine et de ses métabolites. Bien qu'il n'existe pas de connaissances ou de preuves d'une toxicité éventuelle, étant donné le potentiel anaphylactique du composant, une surveillance supplémentaire très attentive chez ces patients est recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les patients dialysés ont un risque élevé d'être carencés en vitamine B1. Ces patients pourraient également avoir une résistance à l'activité de la vitamine.

Insuffisance hépatique

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la PK de la thiamine n'a pas été évaluée. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique mais la prudence est recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Effet du sexe, de l'origine ethnique et du poids

L'influence du sexe, de l'origine ethnique et du poids n'a pas été établie et il n'y a pas de données concernant les effets de ces facteurs sur la PK de la thiamine.

Sujet âgé

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les personnes âgées. Aucune adaptation posologique n'est recommandée pour cette population (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

L'expérience du traitement dans la population pédiatrique est limitée (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données sont insuffisantes pour exclure la génotoxicité, la carcinogénicité ou la toxicité sur la reproduction. Il n'y a pas d'autres données non cliniques pertinentes pour le prescripteur qui s'ajoutent à celles déjà incluses dans d'autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture

3 ans.

Après première ouverture

À usage unique. Jetez tout produit non utilisé à la fin de chaque session de traitement.

Thiamine HCl Sterop ne contient pas de conservateur antimicrobien. Par conséquent, la croissance des micro-organismes dans la solution ne peut pas être empêchée. Après première ouverture, le médicament doit être utilisé immédiatement (voir rubrique 4.4).

Après dilution pour perfusion

La stabilité chimique et physique à l'utilisation a été démontrée pendant 8 heures à une température comprise entre 15 et 25 °C lorsque le produit est dilué dans 50 ml et 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % et de glucose à 5 %.

Les solutions diluées n'ont pas besoin d'être stockées à l'abri de la lumière (voir rubrique 6.6).

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/de dilution exclut les risques de contamination microbienne, le produit dilué dans un liquide pour perfusion doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après ouverture de l'ampoule et dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre incolore de 2 ml.

Conditionnements contenant 5, 10 ou 100 ampoules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation (et après dilution). Seules les solutions limpides exemptes de particules visibles doivent être utilisées.

Dilution pour perfusion

Thiamine HCl Sterop peut être administré par injection intraveineuse lente après dilution dans 50 ml à 250 ml d'une solution stérile de glucose à 50 mg/ml (5 %) ou de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pendant 8 heures maximum sans protection contre la lumière.

La solution après dilution demeure limpide, incolore à jaune pâle et exempte de particules visibles.

Tout médicament non utilisé, déchet ou solution médicamenteuse doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LABORATOIRES STEROP NV
Avenue de Scheut 46-50
1070 Bruxelles
Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Thiamine HCl Sterop 50 mg/ml: BE598595
Thiamine HCl Sterop 125 mg/ml: BE598604

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :
Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de révision du texte : 01/2022
Date d'approbation du texte: 04/2022