

4. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Benferol, bløde kapsler 0,625 mg, 1,25 mg og 2,50 mg**

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

 29694

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Benferol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder cholecalciferol (D3-vitamin) 25.000 IE (svarende til 0,625 mg D3-vitamin).

Hver kapsel indeholder cholecalciferol (D3-vitamin) 50.000 IE (svarende til 1,25 mg D3-vitamin).

Hver kapsel indeholder cholecalciferol (D3-vitamin) 100.000 IE (svarende til 2,50 mg D3-vitamin).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel med 25.000 IE indeholder 0,069 mg Allura Red AC (E129).

Hver kapsel med 50.000 IE indeholder 0,082 mg Allura Red AC (E129).

Hver kapsel med 100.000 IE indeholder 0,02 mg Allura Red AC (E129) og 0,12 mg Sunset Yellow FCF (E110)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

Benferol 25.000 IE

Lyserød, oval, blød kapsel. Den indeholder en let gullig, olieret væske. Hver kapsel har "25" præget i hvidt blæk. Kapseldimensionerne er 12,8 mm × 8,5 mm

Benferol 50.000 IE

Rød, oval, blød kapsel. Den indeholder en let gullig, olieret væske. Hver kapsel har "50" præget i hvidt blæk. Kapseldimensionerne er 12,8 mm × 8,5 mm

Benferol 100.000 IE

Orange, oval, blød kapsel. Den indeholder en let gullig, olieret væske. Hver kapsel har "100" præget i hvidt blæk. Kapseldimensionerne er 12,8 mm × 8,5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse og behandling af D-vitaminmangel hos voksne og unge (børn ≥12 år). D-vitaminmangel er defineret som serumniveauer af 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D) <25 nmol/l.

Desuden til specifik osteoporosebehandling af patienter med risiko for D-vitaminmangel eller med risiko for D-vitamininsufficiens, fortrinsvis i kombination med calcium.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Anbefalet dosis: En kapsel med 25.000 IE/måned

Behandling af D-vitaminmangel: Dosis bør justeres afhængigt af de ønskede serumniveauer af 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D), sygdommens sværhedsgrad og patientens respons på behandlingen.

Behandling af symptomatisk D-vitaminmangel: 100.000 IE støddosis eller tilsvarende (2 x 50.000 IE i løbet af 1 uge). Det bør overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 25.000 IE/måned en måned efter støddosis.

*Dosering ved nedsat leverfunktion*

Der kræves ingen dosisjustering.

*Dosering ved nedsat nyrefunktion*

Benferol bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Benferol bør ikke anvendes til børn under 12 år.

Administration

Kapslerne skal synkes hele sammen med vand.

Patienterne bør rådes til at tage Benferol fortrinsvist sammen med et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

* Sygdomme og/eller tilstande, der medfører hypercalcæmi eller hypercalciuri.
* Nyresten.
* Nefrocalcinose.
* Hypervitaminose D.
* 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**

Patienter, der behandles med månedlige doser af Benferol bør rådes til ikke samtidigt at bruge nogen andre D-vitaminholdige præparater.

Benferol bør ordineres med forsigtighed til patienter med sarkoidose på grund af risikoen for øget D-vitaminmetabolisme til den aktive form. Disse patienter bør overvåges med hensyn til calciumindholdet i serum og urin.

Ved langvarig behandling skal calciumniveauet i serum følges, og nyrefunktionen bør overvåges ved måling af serum-kreatinin. Det er særligt vigtigt at overvåge ældre patienter, der samtidigt får behandling med hjerteglykosider eller diuretika (se pkt. 4.5), og patienter, der har høj tendens til at danne nyresten. I tilfælde af hypercalciuri (over 300 mg (7,5 mmol)/24 timer) eller tegn på nedsat nyrefunktion, bør dosis reduceres eller behandlingen seponeres.

Benferol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion, og virkningen på calcium- og fosfatniveauerne bør overvåges. Der bør tages højde for risikoen for forkalkning af bløddele. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion metaboliseres D-vitamin i form af cholecalciferol ikke normalt, og derfor bør der anvendes andre former for D-vitamin. Der bør tages højde for indholdet af D-vitamin i Benferol, når der ordineres andre lægemidler med D-vitamin. Yderligere doser af D-vitamin bør tages under nøje medicinsk overvågning. I sådanne tilfælde er det nødvendigt med hyppig overvågning af calciumniveauet i serum og calciumudskillelsen i urinen.

Benferol bør ikke anvendes til børn under 12 år.

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

Thiaziddiuretika nedsætter udskillelsen af calcium i urinen. På grund af den øgede risiko for hypercalcæmi bør serum-calcium overvåges regelmæssigt ved samtidig brug af thiaziddiuretika.

Samtidig brug af phenytoin eller barbiturater kan nedsætte virkningen af D-vitamin, da metabolismen øges.

For kraftig dosering af D-vitamin kan inducere hypercalcæmi, hvilket kan øge risikoen for digitalistoksicitet og alvorlige arytmier på grund af den additive inotrope virkning. Patientens elektrokardiogram (EKG) og serum-calcium bør overvåges nøje.

Glukokortikoid-steroider kan øge metaboliseringen og eliminationen af D-vitamin. Ved samtidig brug kan det være nødvendigt at øge dosis af tabletter med Benferol.

Samtidig behandling med ionbytter-resiner, såsom cholestyramin eller laksantia såsom paraffinolie kan nedsætte absorptionen af D-vitamin i mave-tarm-kanalen. Orlistat kan evt. hæmme absorptionen af cholecalciferol, da det er fedtopløseligt.

De cytotoksiske stoffer actinomycin og imidazol-antimykotika påvirker D-vitamin­aktiviteten ved at hæmme konverteringen af 25-hydroxyvitamin D til 1,25-dihydroxy­vitamin D af enzymet 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase i nyrerne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen data for virkningen af Benferol på fertilitet. Normale endogene niveauer af D-vitamin forventes imidlertid ikke at have bivirkninger hvad angår fertilitet.

Graviditet

Benferol bør kun anvendes under graviditet i tilfælde af D-vitaminmangel. Benferol bør ikke anvendes under graviditet hos patienter uden D-vitaminmangel, da den daglige indtagelse ikke bør overstige 600 IE D-vitamin. Dyrestudier har påvist reproduktions­toksicitet ved høje doser af D-vitamin (se pkt. 5.3). Der er ingen indikationer for, at D-vitamin er teratogent hos mennesker ved terapeutiske doser.

Amning

D-vitamin kan anvendes under amning. D3-vitamin udskilles i modermælk. Det skal der tages højde for, når man giver D-vitamintilskud til det ammede barn.

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

Ikke mærkning.

Der er ingen data for virkningen af dette præparat på evnen til at føre motorkøretøj. En virkning er imidlertid ikke sandsynlig.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningshyppigheder defineret som følger: ikke almindelig (≥1/1.000; <1/100), sjælden (≥1/10.000; <1/1.000) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

*Immunsystemet*

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Overfølsomhedsreaktioner såsom angioødem eller laryngealt ødem.

*Metabolisme og ernæring*

Ikke almindelig: Hypercalcæmi og hypercalciuri.

*Hud og subkutane væv*

Sjælden: Pruritis, udslæt og urticaria.

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering kan føre til hypervitaminose D. For meget D-vitamin forårsager unormalt høje calciumniveauer i blodet, hvilket med tiden kan give svære skader på bløddele og nyrerne. Det tolerable maksimale indtagelsesniveau for D3-vitamin (cholecalciferol) er fastlagt til at være 4000 IE (100 µg) daglig. D3-vitamin bør ikke forveksles med vitaminets aktive metabolitter, cholecalciferol.

Symptomer på hypercalcæmi kan omfatte anoreksi, tørst, kvalme, opkastning, forstoppelse, mavesmerter, muskelsvaghed, træthed, mentale forstyrrelser, polydipsi, polyuri, knoglesmerter, nefrocalcinose, nyresten og i svære tilfælde hjertearytmier. Ekstrem hypercalcæmi kan medføre koma og død.

Vedvarende høje calciumniveauer kan medføre irreversibel nyreskade og forkalkning af bløddele.

Behandling af hypercalcæmi: Behandlingen med D-vitamin skal seponeres. Behandling med thiaziddiuretika, lithium, A-vitamin og hjerteglykosider skal også seponeres. Rehydrering og - alt efter sværhedsgraden - isoleret eller kombineret behandling med slyngediuretika, bisfosfonater, calcitonin og kortikosteroider bør overvejes. Serum-elektrolytter, nyrefunktion og diurese skal overvåges. I svære tilfælde bør EKG og CVP følges.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: D-vitamin og analoger, cholecalciferol, ATC-kode: A11CC05.

D-vitamin øger tarmabsorptionen af calcium og phosphat.

Administration af D3-vitamin modvirker udvikling af rakitis hos børn og osteomalaci hos voksne. Det modvirker også det forhøjede niveau af paratyroideahormon (PTH), der forårsages af calciummangel, og som forårsager øget knogleresorption.

Ud over knogle og tarmslimhinderne er der mange andre væv, der har D-vitaminreceptorer, som den aktive hormonelle form af D-vitamin, calcitriol, binder til.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

D-vitamin absorberes let i tyndtarmen.

Fordeling og biotransformation

Cholecalciferol og dets metabolitter cirkulerer i blodet bundet til et specifikt globulin. Cholecalciferol omdannes i leveren ved hydroxylering til 25-hydroxycholecalciferol. Derefter omdannes det videre i nyrerne til 1,25-dihydroxycholecalciferol. 1,25-dihydroxy­cholecalciferol er den aktive metabolit, der sørger for at øge calciumabsorptionen. D-vitamin, der ikke metaboliseres, lagres i fedt- og muskelvæv.

Efter en enkelt, oral dosis af cholecalciferol nås de maksimale serumkoncentrationer af den primære lagringsform efter ca. 7 dage. 25(OH)D3 elimineres derefter langsomt med en tilsyneladende halveringstid i serum på ca. 50 dage. Cholecalciferol og dets metabolitter udskilles primært i galde og fæces.

Elimination

D-vitamin udskilles primært i galde og fæces og en lille procentdel findes i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ved doser, der ligger langt over de terapeutiske doser til mennesker, er teratogenicitet blevet observeret i dyrestudier. Der er ikke yderligere relevante oplysninger for sikkerhedsvurdering end hvad der er angivet i andre dele af produktresumeet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

all-rac-α-tocopherol (E307)

Triglycerider, middelkædelængde

Glycerol

Gelantine

Allura Red AC (E129)

Sunset Yellow FCF (E110)(kun 100.000 IE)

Opacode® hvidt prægeblæk

* Shellac (E904)
* Titandioxid (E171)
* Simeticon

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVDC/aluminiumfolieblisters, indsat i en kartonæske.

Pakningsstørrelser:

0,625 mg: 1, 2, 3 eller 4 kapsler.

1,25 mg: 1, 2, 3 eller 4 kapsler.

2,50 mg: 1, 2 eller 3 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Consilient Health Limited

Floor 3, Block 3, Miesian Plaza,

Dublin 2, D02 Y754

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 0,625 mg: 55656

 1,25 mg: 55657

 2,50 mg: 55658

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 12. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 4. marts 2024