

 2. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Benferol, bløde kapsler 10 mikrogram**

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

 29694

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Benferol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder cholecalciferol (vitamin D3) 400 IE (svarende til 10 mikrogram vitamin D3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler.

Klar, ovalformet, blød kapsel. Den indeholder en let gul, olieagtig væske. Hver kapsel er påtrykt "0.4" i hvidt blæk. Kapselstørrelse: 10,6 mm x 7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Profylakse og behandling af D-vitaminmangel.

I tillæg til specifik osteoporosebehandling hos patienter med risiko for D-vitaminmangel, helst i kombination med calcium.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne og unge*

Anbefalet dosis:

Profylakse og behandling af D-vitaminmangel: 1-2 kapsler om dagen

Osteoporose: 2 kapsler om dagen

*Pædiatrisk population*

Benferol bør ikke anvendes til børn under 6 år og bør anvendes med forsigtighed til børn i alderen 6-12 år, da de måske ikke er i stand til at synke kapslerne og kan blive kvalt i dem. Andre lægemiddelformer vil være mere egnede ved administration til denne population.

Anbefalet dosis:

Profylakse og behandling af D-vitaminmangel: 1 kapsel om dagen

Højere doser kan være nødvendige for at nå de ønskede serumniveauer af 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D).

Den daglige dosis bør ikke overstige 10 kapsler.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Nedsat nyrefunktion*

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

Administration

Kapslerne skal synkes hele med vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Sygdomme og/eller tilstande, der resulterer i hypercalcæmi eller hypercalciuri.
* Nefrolitiasis
* Nefrokalcinose
* Hypervitaminosis 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**

Benferol bør ordineres med forsigtighed til patienter, der lider af sarcoidosis, på grund af risikoen for øget metabolisme af vitamin D til dets aktive form. Calciumindholdet i serum og urin bør monitoreres hos sådanne patienter.

Under langvarig behandling bør serumcalcium følges, og nyrefunktionen bør monitoreres via målinger af serumkreatinin. Monitorering er særligt vigtig hos ældre patienter i samtidig behandling med hjerteglykosider eller diuretika (se pkt. 4.5) og hos patienter med høj tilbøjelighed til dannelse af calculus. I tilfælde af hypercalciuri (der overstiger 300 mg (7,5 mmol)/24 timer) eller tegn på nedsat nyrefunktion bør dosen reduceres, eller behandlingen seponeres.

Benferol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion, og virkningen på calcium- og fosfatniveauerne bør monitoreres. Der bør tages højde for risikoen for forkalkning af bløddele. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion metaboliseres vitamin D i form af cholecalciferol ikke normalt, og der bør anvendes andre former for vitamin D.

Indholdet af vitamin D (400 IE) i Benferol bør tages i betragtning ved ordination af andre lægemidler indeholdende vitamin D. Yderligere doser af vitamin D bør tages under tæt lægelig overvågning. I så tilfælde skal serumcalciumniveauerne og calciumudskillelsen i urin kontrolleres hyppigt.

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

Thiaziddiuretika reducerer udskillelsen af calcium i urinen. På grund af den øgede risiko for hypercalcæmi bør serumcalcium kontrolleres regelmæssigt under samtidig brug af thiaziddiuretika.

Samtidig brug af phenytoin eller barbiturater kan nedsætte virkningen af vitamin D, idet metabolismen forøges.

Overdreven dosering af vitamin D kan forårsage hypercalcæmi, hvilket kan øge risikoen for digitalistoksicitet og alvorlige arytmier på grund af additive inotrope virkninger. Patientens elektrokardiogram (EKG) og serumcalciumniveau bør monitoreres nøje.

Glukokortikosteroider kan øge metabolismen og eliminationen af vitamin D. Under samtidig brug kan det være nødvendigt at øge dosen af Benferol tabletter.

Samtidig behandling med ionbytterresiner, såsom cholestyramin, eller laksantia, såsom paraffinolie, kan reducere absorptionen af vitamin D i mave-tarm-kanalen. Orlistat kan potentielt nedsætte absorptionen af cholecalciferol, da det er fedopløseligt.

Det cytotoksiske middel actinomycin og antimykotika af imidazoltypen interferer med aktiviteten af vitamin D via hæmning af omdannelsen af 25-hydroxyvitamin D til 1,25-dihydroxyvvitamin D via nyreenzymet 25-hydroxyvittamin D-1-hydroxylase.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Fertilitet*

Normale endogene niveauer af vitamin D forventes ikke at have negativ indvirkning på fertiliteten.

*Graviditet*

Vitamin D-mangel er skadelig for moder og barn. Der er ingen tegn på, at anbefalede doser af vitamin D3 er skadelige for embryoet/fostret. Høje doser af vitamin D er påvist at have teratogene virkninger i dyreforsøg. Overdosering af vitamin D må undgås under graviditeten, idet langvarig hypercalcæmi kan føre til hæmmet fysisk og mental udvikling, supravalvulær aortastenose og retinopati hos barnet. Benferol bløde kapsler kan anvendes i de anbefalede doser under graviditet i tilfælde af vitamin D-mangel.

*Amning*

Vitamin D3 og dets metabolitter går over i modermælken. Der er ikke set nogen bivirkninger hos spædbørn. Benferol kan anvendes i de anbefalede doser under amning i tilfælde af vitamin D-mangel.

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

Ikke mærkning.

Der foreligger ingen data vedrørende lægemidlets indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det er dog usandsynligt, at det vil påvirke denne evne.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningshyppigheder er defineret som: ikke almindelig ≥ 1/1.000 til <1/100), sjælden ≥1/10.000 til <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 larynxødem.

*Metabolisme og ernæring*

Ikke almindelig: Hypercalcæmi og hypercalciuri.

*Hud og subkutane væv*

Sjælden: Pruritus, 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 hypervitaminosis D. For høje niveauer af vitamin D forårsager abnormt høje niveauer af calcium i blodet, hvilket med tiden kan føre til alvorlig beskadigelse af bløddele og nyrer. Den tolerable øvre grænse for indtag af vitamin D3 (cholecalciferol) er fastsat til 4000 IE (100 µg) per dag. Vitamin D3 må ikke forveksles med dets aktive metabolitter.

Symptomerne på hypercalcæmi kan omfatte anoreksi, tørst, kvalme, opkastning, obstipation, mavesmerter, muskelsvaghed, træthed, psykiske forstyrrelser, polydipsi, polyuri, knoglesmerter, nefrokalcinose, nyresten og i sjældne tilfælde hjertearytmi. Ekstrem hypercalcæmi kan resultere i koma og død.

Vedvarende høje calciumniveauer kan føre til irreversibel nyreskade og forkalkning af bløddele.

Behandling af hypercalcæmi: Behandlingen med vitamin D skal seponeres. Behandling med thiaziddiuretika, lithium, vitamin A og hjerteglykosider skal også seponeres. Rehydrering; og alt efter alvorlighedsgrad bør det overvejes at give isolereret eller kombineret behandling med loop-diuretika, bisphosphonater, calcitonin og kortikosteroider Serumelektrolytter, nyrefunktion og diurese skal monitoreres. I alvorlige tilfælde skal EKG og CVP følges.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vitamin D og analoger, cholecalciferol.

ATC-kode: A 11 CC 05.

Vitamin D øger den intestinale absorption af calcium og phosphat.

Administration af vitamin D3 modvirker udvikling af engelsk syge hos børn og osteomalaci hos voksne. Det modvirker også den stigning i parathyroideahormon (PTH), der forårsages af calciummangel, og som forårsager øget knogleresorption.

Udover knogler og intestinale slimhinder er der mange andre væv, der har vitamin D-receptorer, som den aktive hormonale form af vitamin D, calcitriol, bindes til.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Vitamin D*

Eksponering for sollys: UVB-lys omdanner 7-dehydrocholesterol, som findes i huden, til cholecalciferol.

Absorption: Vitamin D absorberes let i tyndtarmen. Fødeindtag øger potentielt absorptionen af vitamin D.

Fordeling og biotransformation: Cholecalciferol og dets metabolitter cirkulerer i blodet bundet til et specifikt globulin. Cholecalciferol omdannes i leveren via hydroxylering til 25-hydroxycholecalciferol. Det omdannes så yderligere i nyrerne til 1,25-dihydroxycholecalciferol. 1,25-dihydroxycholecalciferol er den aktive metabolit, der er ansvarlig for øget calciumabsorption. Vitamin D, som ikke bliver metaboliseret, lagres i fedt- og muskelvæv.

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

Elimination: Vitamin D udskilles primært via galde og fæces, mens en lille procentdel findes i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I dyrestudier blev der set teratogenicitet ved brug af doser, der var langt højere end de terapeutiske doser til mennesker. Der foreligger ikke andre relevante data, som ikke allerede er nævnt andetsteds i produktresumeet (se pkt. 4.6 og 4.9).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Kapselindhold:*

 all-rac-α-tocopherol (E307)

 Mellemkædetriglycerider

*Kapselskal*

 Glycerol

 Gelatine

 Mellemkædetriglycerider

 Renset vand

*Trykfarve*

 Shellac (E904)

 Titandioxid (E 171)

 Simethicon

 Ammoniumhydroxid (E527)

 Propylenglycol (E1520)

 n-butylalkohol

 Isopropylalkohol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevar blisterkort i den ydre æske for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVDC/aluminiumfolieblister i en kartonæske.

Pakningsstørrelser: 28 eller 90 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)**

 55668

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 12. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 2. april 2024