

 30. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Benferol, bløde kapsler 20 mikrogram**

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

 29694

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Benferol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder cholecalciferol (D3-vitamin) 800 IE (svarende til 20 mikrogram D3-vitamin).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder 0,01 mg Allura Red AC (E129).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler.

Lyserød, oval, blød kapsel. Den indeholder en let gullig, olieret væske. Hver kapsel har ”0,8” præget i hvidt blæk. Kapseldimensionerne er 10,6 mm x 7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse og behandling af D-vitaminmangel hos voksne og unge med en identificeret risiko.

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Anbefalet dosis: En kapsel daglig.

Det kan være nødvendigt med højere doser til behandling af D-vitaminmangel, hvor dosis bør justeres afhængigt af de ønskede serumniveauer af 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D), sygdommens sværhedsgrad og patientens respons på behandlingen.

Den daglige dosis bør ikke overstige 4.000 IE (5 kapsler daglig).

*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.

**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**

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 (800 IE) 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.

**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*

Normale endogene niveauer af D-vitamin forventes ikke at have bivirkninger hvad angår fertilitet.

*Graviditet*

D-vitaminmangel er skadeligt for moder og barn. Der er ingen signaler om, at anbefalede doser af D3-vitamin er skadeligt for embryo/foster. Høje doser af D-vitamin har vist sig at have en teratogen virkning i dyreeksperimenter. Det bør undgås at overdosere med D-vitamin under graviditeten, da langvarig hypercalcæmi kan føre til fysisk og mental retardering, supravalvulær aortastenose og retinopati hos barnet.

Benferol kan kun anvendes ved doser på op til 2.000 IE/dag i tilfælde af D-vitaminmangel.

Benferol bør ikke anvendes under graviditet hos patienter, der ikke lider af D-vitaminmangel, da den daglige indtagelse ikke bør overstige 600 IE D-vitamin.

*Amning*

D3-vitamin og metabolitter udskilles i brystmælk. Der er ikke blevet observeret nogen uønskede hændelser hos spædbørn. Benferol kan anvendes ved de anbefalede doser under amning i tilfælde af D-vitaminmangel.

**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**

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som: 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 4.000 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: A 11 CC 05.

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**

*D-vitamin*

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

Absorption: D-vitamin absorberes let i tyndtarmen. Fødevareindtagelse kan evt. øge absorptionen af D-vitamin.

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 foreligger ikke yderligere data end dem, der er anført andetsteds i produktresuméet (se pkt. 4.6 og 4.9).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Kapselfyld*

 all-rac-α-tocopherol (E307)

 Triglycerider, middelkædelængde

*Kapselskal*

 Glycerol

 Gelantine

 Triglycerider, middelkædelængde

 Allura Red AC (E129)
 Renset vand

*Prægeblæk*

 Shellac (E904)

 Titandioxid (E171)

 Simeticon

 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.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVDC/aluminiumfolieblisters, indsat 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)**

 55671

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 12. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 30. april 2024