

 27. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Decurol, hårde kapsler**

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

32382

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Decurol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Decurol 5.600 IE:

1 kapsel indeholder 140 mikrogram cholecalciferol, svarende til 5.600 IE D3-vitamin.

Decurol 12.500 IE:

1 kapsel indeholder 312,5 mikrogram cholecalciferol, svarende til 12.500 IE D3-vitamin.

Decurol 25.000 IE:

1 kapsel indeholder 625 mikrogram cholecalciferol, svarende til 25.000 IE D3-vitamin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Decurol 5.600 IE:

Gennemsigtig, hård gelatinekapsel med klar, let gullig olie, mærket med D5600 (længde: 18 mm).

Decurol 12.500 IE:

Gennemsigtig, hård gelatinekapsel med klar, lidt gullig olie, mærket med D12500 (længde: 18 mm).

Decurol 25.000 IE:

Gennemsigtig, hård gelatinekapsel med klar, let gullig olie (længde: 18 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Profylakse og behandling af D-vitaminmangel hos voksne og unge.

Som supplement til særlig osteoporosebehandling af patienter, der er i risiko for D-vitaminmangel.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Profylakse – Supplement til specifik osteoporosebehandling:*

Anbefalet dosis: 5.600 IE om ugen (svarende til én kapsel Decurol 5.600 IE om ugen eller én kapsel Decurol 12.500 IE hver 2. uge eller én kapsel Decurol 25.000 IE om måneden).

I en population med høj risiko for vitamin D-mangel kan dosis øges til 1 kapsel Decurol 12.500 IE om ugen eller 2 kapsler Decurol 25.000 IE om måneden.

*Behandling:*

Anbefalet dosis: mellem 11.200 IE og 25.000 IE afhængig af ønskede serumniveauer af 25-hydroxycolecalciferol (25(OH)D), sygdommens sværhedsgrad og patientens respons på behandlingen. Denne dosis kan ordineres som følger: 2-4 kapsler Decurol 5.600 IE om ugen, eller 1-2 kapsler Decurol 12.500 IE om ugen, eller 1 kapsel Decurol 25.000 IE om ugen.

Efter den første måned kan lavere doser overvejes. Alternativt kan de nationale doseringsanbefalinger ved behandling af D-vitaminmangel følges.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population:*

Decurol 5.600 IE, 12.500 IE og 25.000 IE bør ikke anvendes til børn under 12 år.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Decurol skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nyreinsufficiens. Virkningen på calcium- og fosfatmetabolismen bør overvåges (se pkt. 4.4).

Decurol må ikke anvendes til patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

*Dosering ved nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Administration

Dette lægemiddel tages oralt.

Kapslen skal synkes hel med vand, helst til dagens hovedmåltid.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hypercalcæmi og/eller hypercalciuri.
* Nefrolitiasis, nefrokalcinose
* Svær nedsat nyrefunktion
* Hypervitaminose D
* Pseudohypoparathyroidisme, da D-vitaminbehovet kan være reduceret på grund af faser med normal D-vitaminfølsomhed, hvilket indebærer risiko for langvarig overdosis. Der findes bedre regulérbare D-vitaminderivater til dette brug.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Højkoncentrerede D3-vitaminopløsninger kan let forårsage D-vitaminforgiftning, når der laves doseringsfejl. Som følge heraf er der indberettet alvorlige tilfælde af hypercalcæmi efter høj belastningsdosis med D-vitamin.

Hos patienter med idiopatisk infantil hypercalcæmi (CYP24A1- eller SLC34A1-mutation) er risikoen for hypercalcæmi og sekundære virkninger (f.eks. hypercalciuri, nefrocalcinose, nefrolithiasis) øget på grund af akkumulering af aktivt D-vitamin. Idiopatisk infantil hypercalcæmi kan være asymptomatisk og udiagnosticeret i begyndelsen af D-vitaminbehandling og kan blive afsløret og blive klinisk synlig efter D-vitamintilskud.

Under behandling med Decurol skal serumcalciumniveauerne og calciumudskillelsen i urin overvåges, og nyrefunktionen skal kontrolleres ved måling af serumkreatinin. Disse kontroller er især vigtige hos ældre patienter og ved samtidig behandling med hjerteglykosider eller diuretika. Ved hypercalcæmi skal behandlingen seponeres. Hvis der opstår tegn på nedsat nyrefunktion, anbefales det at justere dosis i henhold til serumcalciumniveauer (se pkt. 4.2 og 4.3).

Decurol skal anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med forstyrret urinudskillelse af calcium og fosfat, ved behandling med benzothiadiazinderivater og hos immobiliserede patienter (risiko for hypercalcæmi og hypercalciuri). Plasmaniveau og calciumudskillelsen i urin skal overvåges hos disse patienter.

Decurol bør ordineres med forsigtighed til patienter, der lider af sarkoidose, da der er risiko for øget omdannelse af D-vitamin til dets aktive metabolit. Serumcalciumniveauerne og calciumudskillelsen i urin skal overvåges hos disse patienter.

Hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens, som behandles med Decurol, skal calcium- og fosfatmetabolismens virkning overvåges.

Decurol må ikke tages af patienter, der er særligt udsat for dannelse af nyresten, der indeholder calcium.

For at undgå overdosering af D-vitamin skal alle potentielle kilder til D-vitamin, såsom andre D-vitaminholdige lægemidler, mad, fødevarer beriget med D-vitamin, kosttilskud osv. tages i betragtning ved ordination af Decurol. Yderligere administration af D-vitamin eller calcium må kun ske under lægeligt tilsyn. I sådanne tilfælde skal serumcalciumniveauerne og calciumudskillelsen i urin kontrolleres hyppigt (se ovenstående).

Oral administration af højdosis D-vitamin (500.000 IE ved en enkelt årlig bolus) blev indberettet at resultere i en øget risiko for frakturer hos ældre forsøgspersoner, hvor den største stigning fandt sted i løbet af de første 3 måneder efter dosering.

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

Hydrering, fenytoin, barbiturater og primidon kan reducere virkningen af D-vitamin på grund af aktivering af det mikrosomale enzymsystem.

Thiaziddiuretika kan medføre hypercalcæmi på grund af reduceret calciumudskillelse via nyrerne. Plasmaniveau og calciumudskillelsen i urin skal derfor monitoreres under langtidsbehandling.

Samtidig administration af glukokortikoider kan forringe virkningen af D-vitamin på grund af hæmning af optagelsen af calcium.

Hjerteglykosiders toksicitet kan øges under behandling med D-vitamin på grund af øgede calciumniveauer (risiko for hjertearytmier). EKG samt plasmaniveau og calciumudskillelsen i urin skal monitoreres hos sådanne patienter.

Samtidig behandling med ionbytter-resiner såsom cholestyramin, laksantia såsom paraffinolie, eller lipasehæmmere såsom orlistat kan reducere den gastrointestinale absorption af D-vitamin.

Patienter bør tage D-vitamin mindst en time før eller 4-6 timer efter for at minimere mulig interferens med deres absorption.

Det cytotoksiske middel actinomycin og fungicider 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.

Rifampicin kan reducere effektiviteten af cholecalciferol på grund af leverenzyminduktion.

Isoniazid kan reducere effektiviteten af cholecalciferol på grund af hæmning af den metaboliske aktivering af D-vitamin.

Samtidig brug med calciumholdige produkter indgivet i store doser kan øge risikoen for hypercalcæmi. Plasmaniveau og calciumudskillelsen i urin skal derfor monitoreres regelmæssigt.

Magnesiumholdige præparater (såsom antacida) må ikke tages under behandling med vitamin D på grund af risikoen for hypermagnesiæmi.

Samtidigt indgivne fosforholdige præparater, der anvendes i store doser, kan øge risikoen for hyperfosfatæmi.

Samtidig brug af calcitonin, galliumnitrat, pamidronat, bisfosfonater eller plicamycin med D-vitamin kan antagonisere disse præparaters virkning ved behandling af hypercalcæmi.

D-vitamin kan øge tarmens absorption af aluminium og dermed øge aluminiumserumniveauet. Langvarig eller overdreven brug af aluminiumholdig antacida skal undgås.

Kombination af Decurol med metabolitter eller D-vitamin-analoger skal undgås.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Under graviditet og amning er det nødvendigt at indtage tilstrækkeligt D-vitamin. Det anbefalede daglige indtag af D-vitamin under graviditet og amning skal følge nationale retningslinjer.

Graviditet

Overdosering af vitamin D skal undgås under graviditeten, idet langvarig hypercalcæmi kan føre til hæmmet fysisk og mental udvikling, supravalvulær aortastenose og retinopati hos barnet.

Under graviditeten må det daglige indtag ikke overstige 4.000 IE D-vitamin. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet af høje doser D-vitamin (se pkt. 5.3). Ugentlige doser af cholecalciferol er ikke tilladt.

Amning

Højdosis D-vitamin må ikke anvendes under amning. D-vitamin og dets metabolitter går over i modermælken. Hvis behandling med Decurol er klinisk indiceret under amning, skal dette overvejes, når barnet gives yderligere D-vitamin.

Fertilitet

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

Virkningen af høje doser D-vitamin på fertiliteten er ukendt.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Cholecalciferol kan forårsage følgende bivirkninger, især ved overdosering:

Bivirkninger er rangeret efter hyppighed og systemorganklasser. Hyppighedskategorier er defineret ved brug af følgende konvention: 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).

Bivirkningshyppigheder kendes ikke, da der ikke er udført større kliniske forsøg, som ville tillade estimering af hyppighed. Der er indberettet følgende bivirkninger:

*Immunsystemet*

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

*Metabolisme og ernæring:*

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): hypercalcæmi og hypercalciuri.

*Mave-tarm-kanalen:*

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data): forstoppelse, flatulens, kvalme, mavesmerter, diarré.

*Hud og subkutane væv:*

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data): overfølsomhedsreaktioner såsom kløe, udslæt, nældefeber.

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**

Ifølge tilgængelige videnskabelige data er forgiftning meget sjælden, og dosis samt behandlingsvarighed, hvor den kan forekomme, varierer fra person til person. Det er dog anerkendt, at forgiftning kan forekomme hos patienter med serum 25(OH)D over 150 ng/ml.

Derfor advares mod indtagelse af D-vitamin uden lægeligt tilsyn.

Symptomer på overdosering

Overdosering fører til øgede serum- og urinfosforniveauer samt hypercalcæmisk syndrom og følgelig kalkaflejringer i vævene og frem for alt i nyrerne (nefroliatiasis, nefrocalcinose) og karrene.

Symptomerne på forgiftning er ikke specifikke og manifesterer sig som kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse, manglende appetit, vægttab, træthed, hovedpine, muskelsvaghed, hypertension, somnolens, svimmelhed, polydipsi, polyuri, nocturi, dehydrering, hidrose, rastløshed, irritabilitet og feber. Der kan dannes nefroliatiasis, og der kan også forekomme forkalkning af blødt væv, hvilket medfører skader på nyrer, blodkar og hjerte. Alvorlig forgiftning kan medføre uregelmæssig hjerterytme, mens ekstrem hypercalcæmi kan forårsage koma eller endda død. Typiske biokemiske fund omfatter hypercalcæmi, hypercalciuri samt øget koncentration af serum-25-hydroxycholecalciferol.

Behandling af overdosis

Behandling af kronisk overdosering af D-vitamin kan kræve tvungen diurese samt administration af glukokortikoider eller calcitonin.

Overdosering kræver foranstaltninger til behandling af den – ofte vedvarende og under visse omstændigheder livstruende – hypercalcæmi.

Den første foranstaltning er at seponere D-vitaminpræparatet. Det tager flere uger at normalisere hypercalcæmi forårsaget af D-vitaminforgiftning. Det anbefales også at overvåge serumelektrolytter, nyrefunktion og diurese. I svære tilfælde kan det også være nødvendigt at overvåge puls og EKG.

Afhængigt af graden af hypercalcæmi omfatter foranstaltninger en diæt, der er lav i calcium eller fri for calcium, rigeligt væskeindtag, øget urinudskillelse ved hjælp af lægemidlet furosemid samt administration af glukokortikoider og calcitonin.

Hvis nyrefunktionen er tilstrækkelig, kan calciumniveauet sænkes pålideligt ved infusioner af isotonisk natriumchloridopløsning (3-6 liter på 24 timer) med tilsætning af furosemid og i nogle tilfælde også 15 mg/kg kropsvægt/time natriumedetat ledsaget af kontinuerlig kalk samt EKG-monitorering. Ved oligoanuri er hæmodialyse (calciumfrit dialysat) derimod nødvendigt.

Der findes ingen særlig modgift.

Det anbefales at påpege symptomerne på potentiel overdosis til patienter, der er i kronisk behandling med højere doser D-vitamin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Cholecalciferol (D3-vitamin) dannes i huden ved eksponering for UV-lys og omdannes til dets biologisk aktive form, 1,25-dihydroxycholecalciferol, i to hydroxyleringstrin, først i leveren (position 25) og dernæst i nyrevævet (position 1). Sammen med parathyroidea­hormon og calcitonin har 1,25-dihydroxycholecalciferol en betydelig indflydelse på reguleringen af calcium- og fosfatmetabolismen. Ved mangel på D-vitamin forkalker skelettet ikke (hvilket medfører engelsk syge/rakitis), eller der sker afkalkning af knogler (som medfører osteomalaci).

I henhold til produktion, fysiologisk regulering og virkningsmekanisme er D3-vitamin at betragte som forløber for et steroidhormon. Ud over fysiologisk produktion i huden kan cholecalciferol tilføres via kosten eller i form af et lægemiddel. Da produkthæmningen af kutan D-vitaminsyntese i sidstnævnte tilfælde omgås, kan der forekomme overdosering og forgiftninger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

I næringsdoser absorberes D-vitamin næsten fuldstændigt fra maden sammen med fordøjelseslipider. Højere doser absorberes i et forhold på ca. 2:3. Hud udsat for UV-lys syntetiserer D-vitamin fra 7-dehydrocholesterol. D-vitamin overføres til leveren via et særligt transportprotein. I leveren metaboliseres det af en mikrosomal hydroxylase til 25-hydroxycholecalciferol. D-vitamin og dets metabolitter udskilles med galde og fæces.

D-vitamin lagres i fedtvævet og har derfor en lang biologisk halveringstid. Efter høje D-vitamindoser kan koncentrationen af 25-hydroxyvitamin D i serum øges i flere måneder. Hypercalcæmi på grund af overdosering kan vare i flere uger (se pkt. 4.9 'Overdosering').

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er kun observeret toksiske virkninger ved eksponering for høje orale doser i et akut toksicitetsstudie med mus (1 mg/kg eller 8 gange en 25.000 IE human dosis) og i et kronisk toksicitetsstudie med rotter (125 µg/kg/dag eller 2 gange en 25.000 IE human dosis).

Der blev observeret teratogenicitet efter administration af ergocalciferol (D2-vitamin) i meget høje doser hos kaniner (10.000 IE hver anden dag eller 2 gange en 25.000 IE human dosis) og hos rotter (40.000 IE/dag eller 64 gange en 25.000 IE human dosis).

Normale endogene niveauer af cholecalciferol viste ingen potentiel mutagen aktivitet i et standard testbatteri og ingen karcinogen aktivitet.

Der er endvidere ingen oplysninger af relevans for sikkerhedsvurderingen ud over det, der er anført i andre dele af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

all-rac-α-tocopherylacetat

Olivenolie, renset,

Gelatine

*Blæk brugt til styrkerne 5.600 IE og 12.500 IE:*

Shellac (E904)

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol (E1520)

Stærk ammoniakopløsning (E527)

Kaliumhydroxid (E525)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger af PVdC/PE/PVC/aluminium med 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 og 48 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoires S.M.B. S.A.

Rue de la Pastorale 26-28

1080 Sint-Jans-Molenbeek, Bruxelles

Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

140 mikrogram: 65691

312,5 mikrogram: 65693

625 mikrogram: 65694

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. juni 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-