

11. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Diprimis, bløde kapsler**

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

30893

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diprimis

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder

1.000 IE cholecalciferol (svarer til 25 mikrogram D3-vitamin).

10.000 IE cholecalciferol (svarer til 250 mikrogram D3-vitamin).

20.000 IE cholecalciferol (svarer til 500 mikrogram D3-vitamin).

50.000 IE cholecalciferol (svarer til 1.250 mikrogram D3-vitamin).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

*1.000, 20.000 og 50.000 IE*

Hver kapsel indeholder 16,5 milligram sorbitol (E420).

*10.000 IE*

Hver kapsel indeholder 16,5 milligram sorbitol (E420) og 45 mikrogram Sunset yellow (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

1.000 IE: Grøn, klar, transparent, rund gelatinekapsel med en klar, farveløs væske.

10.000 IE: Orange, klar, transparent, rund gelatinekapsel med en klar, farveløs væske.

20.000 IE: Lysegul, klar, transparent, rund gelatinekapsel.

50.000 IE: Gul, klar, transparent, rund gelatinekapsel med en klar, farveløs væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse og behandling af D-vitaminmangel.

Diprimis er indiceret til voksne og børn i alderen 12‑18 år.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

Dosis skal fastlægges på en individuel basis afhængigt af omfanget af det nødvendige D-vitamintilskud. Diprimis 1.000 IE kapsler er egnede til daglig D-vitamintilskud. Diprimis 10.000 IE kapsler er egnede til ugentligt D-vitamintilskud. Diprimis 20.000 IE og 50.000 IE kapsler er egnede til ugentligt (behandling) og månedligt (vedligeholdelse) D-vitamintilskud. Dosering skal fastlægges af en læge.

**1.000 IE**

Voksne

*Forebyggelse af D-vitaminmangel:* 1 kapsel daglig.

*Behandling af D-vitaminmangel:* 1-4 kapsler daglig i op til 12 uger.

Højere doser kan være nødvendige ved D-vitaminmangel, hvor dosis skal justeres afhængigt af hensigtsmæssige serumniveauer af 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D), sygdommens sværhedsgrad og patientens respons på behandlingen.

Den daglige dosis må ikke overstige 4.000 IE (fire kapsler pr. dag).

Unge 12-18 år

*Forebyggelse af D-vitaminmangel:* 1 kapsel daglig.

*Behandling af D-vitaminmangel:* 1-4 kapsler daglig i op til 12 uger.

Højere doser kan være nødvendige ved D-vitaminmangel, hvor dosis skal justeres afhængigt af hensigtsmæssige serumniveauer af 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D), sygdommens sværhedsgrad og patientens respons på behandlingen.

Den daglige dosis må ikke overstige 4.000 IE (fire kapsler pr. dag).

**10.000 IE**

Voksne

*Forebyggelse af D-vitaminmangel:* 1 kapsel hver anden uge. Hos en population, hvor der er høj risiko for D-vitaminmangel (se herunder), skal doseringen øges til 1 kapsel ugentlig.

*Behandling af D-vitaminmangel:* 2 kapsler ugentlig i op til 4-12 uger.

Højere doser kan være nødvendige ved D-vitaminmangel, hvor dosis skal justeres afhængigt af hensigtsmæssige serumniveauer af 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D), sygdommens sværhedsgrad og patientens respons på behandlingen.

**20.000 IE**

Voksne

*Forebyggelse af D-vitaminmangel:* 1 kapsel månedlig. Hos en population, hvor der er høj risiko for D‑vitaminmangel (se herunder), skal doseringen øges til 2 kapsler månedlig.

*Behandling af D-vitaminmangel:* 1 kapsel ugentlig i op til 4-12 uger.

Højere doser kan være nødvendige ved D-vitaminmangel, hvor dosis skal justeres afhængigt af hensigtsmæssige serumniveauer af 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D), sygdommens sværhedsgrad og patientens respons på behandlingen.

**50.000 IE**

Voksne

*Forebyggelse af D-vitaminmangel:* 1 kapsel hver anden måned. Hos en population, hvor der er høj risiko for D-vitaminmangel (se herunder), skal doseringen øges til 1 kapsel månedlig.

*Behandling af D-vitaminmangel:* 1 kapsel ugentlig i op til 6-8 uger.

Alternativt skal nationale anbefalinger for dosering ved forebyggelse og behandling af D‑vitaminmangel følges.

Medicinsk overvågning er nødvendig, da dosisrespons kan variere mellem patienter (se pkt. 4.4).

Visse populationer har høj risiko for D-vitaminmangel og kan kræve højere doser og overvågning af serum 25(OH)D:

- Personer, der er på institution eller indlagt

- Personer med mørk hud

- Personer med begrænset eksponering for effektiv sol på grund af beskyttelsestøj eller vedvarende brug af solbeskyttelse

- Svært overvægtige personer

- Patienter, der undersøges for osteoporose

- Brug af visse samtidige lægemidler (f.eks. antikonvulsiva, glukokortikoider)

- Patienter med malabsorption, herunder inflammatorisk tarmsygdom og cøliaki

- Personer, der for nylig er behandlet for D-vitaminmangel og kræver vedligeholdelsesbehandling.

Specielle populationer

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Brug af denne medicin er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Under behandling med D-vitamin har indtagelsen af calcium og fosfor fundamental signifikans for behandlingens udfald.

*Pædiatrisk population*

Diprimis bør ikke anvendes til børn under 12 år.

**Administration**

Oral anvendelse.

Kapslerne skal synkes hele (ikke tygges) med vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Sygdomme/tilstande, der er forbundet med hypercalcæmi og/eller hypercalciuri.
* Calcium nephrolithiasis, nephrocalcinosis, hypervitaminose D
* Svært nedsat nyrefunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

I tilfælde af terapeutisk behandling skal dosis fastlægges på en individuel basis for patienterne ved regelmæssig kontrol af plasmacalciumniveauer. Under langtidsbehandling skal serumcalciumniveauet, urinudskillelsen af calcium og nyrefunktionen overvåges ved at måle serumkreatininniveauet. Overvågning er særlig vigtig for ældre patienter, som samtidig tager hjerteglykosider eller diuretika (se pkt. 4.5) samt i tilfælde af hyperfosfatæmi, såvel som for patienter med øget risiko for lithiasis. I tilfælde af hypercalciuri (der overstiger 300 mg (7,5 mmol)/24 timer) eller tegn på nedsat nyrefunktion skal dosis reduceres eller behandlingen seponeres.

Før D-vitaminbehandlingen påbegyndes, skal patientens kostvaner nøje vurderes af lægen, og der skal tages højde for kunstigt tilsat D-vitaminindhold i visse madtyper.

Visse populationer har høj risiko for D-vitaminmangel og kan kræve højere doser og overvågning af serum 25(OH)D:

- Personer, der er på institution eller indlagt

- Personer med mørk hud

- Personer med begrænset eksponering for effektiv sol på grund af beskyttelsestøj eller vedvarende brug af solbeskyttelse

- Svært overvægtige personer

- Patienter, der undersøges for osteoporose

- Brug af visse samtidige lægemidler (f.eks. antikonvulsiva, glukokortikoider)

- Patienter med malabsorption, herunder inflammatorisk tarmsygdom og cøliaki

- Personer, der for nylig er behandlet for D‑vitaminmangel og kræver vedligeholdelsesbehandling.

D-vitamin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion. I dette tilfælde er overvågning af calcium- og fosfatniveauer nødvendig, og der skal tages højde for risikoen for forkalkning af bløddele. Hos patienter med svær nyreinsufficiens metaboliseres D‑vitamin i form af cholecalciferol ikke normalt, og der skal anvendes andre former for D‑vitamin. Lignende overvågning er nødvendig for børn, hvis mor behandles med D‑vitamin i farmakologiske mængder. Nogle børn kan reagere med øget følsomhed over for virkningen af D‑vitamin.

Diprimis må ikke tages, hvis der forekommer pseudohypoparathyreoidisme (behovet for D vitamin kan reduceres af den undertiden normale overfølsomhed over for D‑vitamin, med en risiko for langtidsoverdosering). I sådanne tilfælde er mere håndterbare D‑vitaminderivativer tilgængelige.

Diprimis skal anvendes med forsigtighed hos patienter med sarcoidose på grund af risikoen for D‑vitamins øgede transformation til den aktive form. Blod- og urincalciumniveauer skal overvåges regelmæssigt hos disse patienter.

I tilfælde af samtidig brug af andre lægemidler med D‑vitamin skal der tages højde for D‑vitaminindholdet i disse lægemidler. Samtidig brug af multivitaminprodukter og kosttilskud med D‑vitamin skal undgås.

Lægemidler, der medfører hæmning af knogleresorption, reducerer de calciummængder, der kommer fra knoglerne. For at undgå dette såvel som samtidig at behandle med lægemidler, der øger knogleudviklingen, er det nødvendigt at tage D-vitamin og sikre korrekte calciumniveauer.

Dette produkt indeholder delvist dehydreret sorbitolvæske. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans.

Pædiatrisk population

Diprimis er ikke indiceret til brug hos børn under 12 år.

Dette produkt indeholder delvist dehydreret sorbitolvæske. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans.

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

Samtidig anvendelse med calciumholdige produkter administreret i store doser kan øge risikoen for hypercalcæmi. Thiazid-diuretika reducerer udskillelsen af calcium i urin. Regelmæssig overvågning af serumcalciumniveauet er nødvendig ved samtidig brug af thiazid-diuretika eller calciumholdige produkter indtaget i store doser på grund af den øgede risiko for hypercalcæmi.

Virkningen af digitalis og andre hjerteglykosider kan forstærkes med oral administration af calcium kombineret med D‑vitamin. Der er behov for lægeligt opsyn og om nødvendigt overvågning af EKG og calcium.

Systemiske kortikosteroider hæmmer absorptionen af calcium. Længerevarende brug af kortikosteroider kan kompensere for virkningen af D‑vitamin.

Samtidig behandling med ionbytningsresiner (f.eks. kolestyramin) eller laksativer (som paraffinolie) kan hæmme absorptionen af D‑vitamin.

Det cytotoksiske stof actinomycin og imidazol-antisvampemidler interfererer med D‑vitaminaktiviteten ved at hæmme omdannelsen af 25‑hydroxyvitamin D til 1,25‑dihydroxyvitamin D af nyreenzymet, 25‑hydroxyvitamin D‑1‑hydroxylase.

Produkter, der indeholder magnesium (såsom antacider), må ikke tages under D-vitaminbehandling på grund af risikoen for hypermagnesiæmi.

Antikonvulsiva, hydantoin, barbiturater eller primidon kan reducere virkningen af D‑vitamin på grund af aktiveringen af det mikrosomale enzymsystem.

Brug af calcitonin, etidronat, galliumnitrat, pamidronat eller plicamycin samtidig med D‑vitamin kan antagonisere virkningen af disse produkter i behandlingen af hypercalcæmi.

Samtidig indtagelse af fosforholdige produkter anvendt i store doser kan øge risikoen for hyperfosfatæmi.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

D-vitaminmangel er skadelig for mor og barn. Der er ikke tegn på, at anbefalede doser af D3‑vitamin er skadelig for embryonet/fosteret. Store doser D‑vitamin har vist sig at have teratogene virkninger i dyrestudier (se pkt. 5.3). Overdosering af D-vitamin skal undgås under graviditet, da længerevarende hypercalcæmi kan føre til fysisk og mental retardering, supravalvulær aortastenose og retinopati hos barnet.

Cholecalciferol [tilsigtet navn] frarådes under graviditet hos patienter, der ikke har D‑vitaminmangel. Ved D‑vitaminmangel afhænger den anbefalede dosis af nationale retningslinjer.

Amning

D3‑vitamin og metabolitter udskilles i brystmælken. Dette skal dog tages i betragtning ved administration af yderligere D‑vitamin til barnet. Behandling med store doser D‑vitamin til ammende kvinder frarådes.

Fertilitet

Normale endogene niveauer af D-vitamin forventes ikke at have skadelige virkninger på fertiliteten.

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

Ikke mærkning.

Diprimis påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af de mulige bivirkninger, der er angivet nedenfor, er defineret som:

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)

*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: Pruritus, udslæt og urticaria.

*Mave-tarm‑kanalen*

Almindelig: Konstipation, flatulens, kvalme, mavesmerter og diarré

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**

Overdosering af produktet kan forårsage hypervitaminose, hypercalcæmi og hyperfosfatæmi. Symptomer på hypercalcæmi: anoreksi, tørst, kvalme, opkastning, konstipation, mavesmerter, muskelsvækkelse, træthed, konfusion, polydipsi, polyuri, knoglesmerter, forkalkning i nyrerne, nyresten, vertigo og hjertearytmi i alvorlige tilfælde. Hypercalcæmi kan i ekstreme tilfælde føre til koma eller endog død. Vedvarende høje niveauer af calcium kan forårsage irreversibel nedsat nyrefunktion og forkalkning af bløddele.

Behandling af hypercalcæmi: Behandling med D-vitamin (og calcium) skal seponeres. Samtidig skal anvendelsen af thiazid-diuretika, lithium, D- og A-vitamin såvel som hjerteglykosider også seponeres. Hos patienter med bevidsthedssvækkelse er tømning af maven også nødvendig. Rehydrering og mono- eller kombineret behandling med loop-diuretika, bisfosfonater, calcitonin og kortikosteroider kan anvendes afhængigt af overdosens alvorsgrad. Serumelektrolytniveauer, nyrefunktion og diurese skal overvåges. I alvorlige tilfælde kan EKG og overvågning af centralt venetryk være nødvendig.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

D-vitamin øger den intestinale absorption af calcium, øger calciumreabsorptionen i nyrerne og knogledannelsen og reducerer niveauet af parathyroideahormon (PTH). Der er D‑vitaminreceptorer til stede i meget andet væv ud over skeletsystemet, og derfor har D‑vitamin forskellige virkninger i adskillige fysiologiske processer. Med hensyn til de cellulære biologiske virkninger foreligger der studiedata for den autokrine/parakrine realisering af vækst og differentieringskontrol på hæmatopoietiske og immune celler, hud-, skelet- og glatte muskelceller såvel som på hjernecellerne, leveren og visse endokrine organer.

Doser under de tidligere anbefalinger på 800 IE er tilstrækkelige til vedligeholdelsen af det ideelle D‑vitamintilskud, men ikke tilstrækkelige til behandling af D‑vitaminmangel. Det D-vitamintilskud, der kræves ved behandling af osteoporose, skal differentieres fra behandlingen af D‑vitaminmangel og fra terapeutiske doser af monoterapi med D‑vitamin.

Administrationen en gang om ugen af den ugentlige samlede dosis resulterer i den samme daglige administration på grund af de farmakokinetiske parametre for D‑vitamin. Den største erfaring fra randomiserede kontrollerede forsøg kommer imidlertid fra daglige doseringer.

D-vitamin øger effektivt knogleresorptionens faldende effekt på calcium via sin øgende effekt på calciumabsorptionen. I et studie med 148 ældre, postmenopausale kvinder resulterede samtidig administration af 800 IE D‑vitamin (cholecalciferol) og 1.200 mg calcium i en 72 % stigning i 25(OH)D‑niveau og et 17 % fald i PTH-niveau sammenlignet med tilskud udelukkende med calcium.

Et klinisk studie, der blev foretaget med D‑vitamindeficiente patienter, der blev behandlet på hospital, viste, at et daglig tilskud på 100 mg calcium og 800 IE D‑vitamin over 6 måneder normaliserede plasmaniveauer for den 25‑hydroxylerede D‑vitaminmetabolit, mildnede sekundær hyperparathyreose og reducerede alkalinefosfataseniveauer.

I tilfælde af muskelsvækkelse eller nedsat muskelmasse (f.eks. hos ældre eller patienter med slagtilfælde) havde D-vitamintilskud med en dosis på 800 IE (eller højere) en klart påvist indvirkning på muskelstyrken: det reducerede antallet af fald og havde en gavnlig virkning på muskelmassen. I et andet klinisk forsøg påviste resultaterne, at en samtidig administration af D‑vitamin og calcium‑citrat reducerer risikoen for fald på grund af muskelsvækkelse hos ældre. I et treårigt placebokontrolleret, dobbeltblindet studie, der blev foretaget med deltagelse af 445 patienter over 65 år, fik deltagerne calcium-citrat-malat svarende til 700 IE D-vitamin/dag og 500 mg elementcalcium/dag, hvilket resulterede i en signifikant reduktion (46 %) i risikoen for fald (OR 0,54; 95 % CI, 0,30-0,97) blandt behandlede kvinder.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Fedtopløseligt D3-vitamin absorberes gennem tyndtarmen ved tilstedeværelse af galdesyrer ved hjælp af et mycelium og trænger ind i blodet gennem lymfecirkulationen.

Fordeling

Efter absorption trænger D3-vitamin ind i blodet som en del af chylomikronerne. D3-vitamin fordeles hurtigt hovedsagelig til leveren, hvor det metaboliseres til 25-hydroxyvitamin D3, den væsentligste oplagringsform. Mindre mængder fordeles til det adipøse væv og muskelvævet og oplagres som D3‑vitamin på disse steder for senere frigivelse til kredsløbet. Cirkulerende D3-vitamin bindes til D‑vitaminbindende protein.

Biotransformation

D3-vitamin metaboliseres hurtigt ved hydroxylering i leveren til 25-hydroxyvitamin D3 og metaboliseres efterfølgende i nyrerne til 1,25-dihydroxyvitamin D3, som repræsenterer den biologisk aktive form. Yderligere hydroxylering forekommer før elimination. For en lille procentdel af D3‑vitamin sker der en glukuronidering før elimination.

Elimination

D-vitaminet og dets metabolitter udskilles i fæces og urin.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ved doser, der er langt højere end det humane terapeutiske område, er der observeret teratogenicitet i dyrestudier. Der er ingen yderligere oplysninger af relevans for sikkerhedsvurderingen ud over, hvad der er angivet andre steder i produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Mediumkædetriglycerider

E-vitaminacetat (α-tocopherylacetat)

Kapselskal

*1.000 IE*

Gelatine

Glycerol

Delvist dehydreret sorbitolvæske (E420)

Brilliant Blue (E133)

Quinoline Yellow (E104)

Renset vand

*10.000 IE*

Gelatine

Glycerol

Delvist dehydreret sorbitolvæske (E420)

Sunset Yellow (E110)

Renset vand

*20.000 IE*

Gelatine

Glycerol

Delvist dehydreret sorbitolvæske (E420)

Renset vand

*50.000 IE*

Gelatine

Glycerol

Delvist dehydreret sorbitolvæske (E420)

Quinolinegul (E104)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvidt, uigennemsigtigt PVC-/PVdC-Al-blister

Pakningsstørrelser

1.000 IE: 60 stk.

10.000 IE: 10 stk.

20.000 IE: 5 stk.

50.000 IE: 2 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fidia Farmaceutici S.p.A.

Via Ponte della Fabbrica, No. 3/A

32031 Abano Terme, Padua

Italien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mikrogram: 60071

250 mikrogram: 60072

500 mikrogram: 60073

1250 mikrogram: 60074

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. februar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. oktober 2023