

 10. september 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fedivelle, bløde kapsler**

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

32046

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fedivelle

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver blød kapsel indeholder:

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Sorbitol (E 420) 4,8 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler (Kapsel)

Lysegul, gennemsigtig, rund, blød gelatinekapsel indeholdende klar og farveløs væske.

Størrelse: Cirka 3,00 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Initial behandling af D-vitaminmangel hos voksne.

Fedivelle er indiceret til brug hos voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

***Dosering***

*Voksne*

* Behandling af D-vitaminmangel (serumniveauer < 25 nmol/l eller < 10 ng/ml): 1 blød kapsel én gang ugentligt (svarende til 20.000 IE eller 500 mikrogram/uge).

Behandlingsvarigheden afhænger af sygdomsforløbet.

Det kan overvejes at nedsætte dosis efter den første måneds behandling.

Højere doser bør justeres afhængigt af de ønskede serumniveauer af 25‑hydroxycholecalcificol (25(OH)D), sygdommens sværhedsgrad og patientens respons på behandlingen. Dosis skal tilrettelægges individuelt af en læge.

Alternativt kan de nationale doseringsanbefalinger for forebyggelse og behandling af D‑vitaminmangel følges.

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Fedivelle må ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Virkningen på calcium-og fosfatbalancen bør overvåges hos patienter med nedsat nyrefunktion, der får behandling med Fedivelle.

*Pædiatrisk population*

Fedivelle sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt og det anbefales ikke til denne aldersgruppe.

***Administration***

Oral anvendelse.

Må ikke tygges. Kapslerne skal sluges hele med vand og helst sammen med hovedmåltidet.

Behandlingsvarigheden er normalt begrænset til 4 uger afhængigt af lægens beslutning.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof (cholecalciferol) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hypercalcæmi og/eller hypercalciuri.
* Nephrolithiasis (nyresten).
* Pseudohypoparathyroidisme (D-vitaminbehovet kan være nedsat på grund af den lejlighedsvise normale følsomhed over for D-vitamin, med risiko for overdosering ved langvarig brug). I sådanne tilfælde er andre D-vitaminbehandlinger tilgængelige.
* Hypervitaminose D.
* Nephrocalcinosis.
* Svært nedsat nyrefunktion.
* Samtidig indtag af andre lægemidler, der indeholder D-vitamin.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fedivelle bør ikke anvendes, hvis der er tendens til at danne calciumholdige nyresten.

Nyrefunktion

Serumcalciumniveauet bør følges og nyrefunktionen bør overvåges ved målinger af serumkreatinin under langtidsbehandling med D-vitamin. Overvågning er især vigtig hos ældre patienter i samtidig behandling med hjerteglykosider eller diuretika (se pkt. 4.5) og i tilfælde af hyperfosfatæmi, samt hos patienter med øget risiko for lithiasis.

I tilfælde af hypercalciuri (som overstiger 300 mg/24 timer eller 7.5 mmol/24 timer) skal behandlingen stoppes. Hvis der ses tegn på nedsat nyrefunktion, bør dosis nedsættes eller behandlingen seponeres.

Fedivelle bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion og indvirkningen på calcium- og fosfatniveauet bør overvåges. Risikoen for forkalkning af bindevæv skal tages i betragtning.

Sarkoidose

Fedivelle bør ordineres med forsigtighed til patienter, der lider af sarkoidose, på grund af risikoen for øget metabolisering af D-vitamin til dets aktive form. Disse patienter bør overvåges i forhold til calciumindholdet i serum og urin.

Patientens D-vitamin-status bør nøje kontrolleres af lægen, før behandling med D-vitamin initieres. Fødevarer, der er beriget med D-vitamin, bør også tages i betragtning. Indtag af D-vitamintilskud fra andre kilder er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Fedivelle indeholder sorbitol. Dette lægemiddel indeholder 4,8 mg sorbitol pr. kapsel.

**Pædiatrisk population**

Der er ingen tilgængelige studier hos den pædiatriske population.

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

Samtidig brug af calciumholdige lægemidler, der administreres i store doser, kan øge risikoen for hypercalcæmi.

Hjerteglykosider

I tilfælde af behandling med lægemidler, der indeholder digitalis eller andre hjerteglykosider, kan administrationen af D-vitamin øge risikoen for digitalisforgiftning (arytmi). Tæt medicinsk overvågning er nødvendig, og overvågning af EKG og calcium kan også være nødvendigt.

Thiazid-diuretika

Thiazid-diuretika nedsætter udskillelsen af calcium via urinen. På grund af den øgede risiko for hypercalcæmi bør serumcalcium måles regelmæssigt ved samtidig behandling med thiazid-diuretika.

Phenytoin eller barbiturater

Samtidig behandling med phenytoin eller barbiturater kan nedsætte virkningen af D-vitamin, da metaboliseringen øges.

Rifampicin og isoniazid

Rifampicin og isoniazid kan nedsætte virkningen af cholecalciferol på grund af den øgede metabolisering af D-vitamin.

Ionbytningsresiner

Samtidig behandling med ionbytningsresiner (f.eks. cholestyramin, orlistat) eller laksantia (f.eks. paraffinolie) kan nedsætte den gastrointestinale absorption af D-vitamin.

Antacida

Lægemidler, der indeholder magnesium (som antacida), bør ikke tages under behandlingen med D-vitamin på grund af risikoen for hypermagnesiæmi.

Lægemidler, der indeholder fosfor

Samtidig behandling med lægemidler, der indeholder fosfor, og som anvendes i store doser, kan øge risikoen for hyperfosfatæmi.

Antifungale og cytotiksiske midler

Det cytotoksiske middel actinomycin og antifungale midler (imidazoler) interfererer med D-vitamin-aktiviteten ved at inhibere omdannelse af 25-hydroxyvitamin D til 1,25-dihydroxyvitamin D af nyreenzymet 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase.

Glukokortikoider

Samtidig brug af glukokortikoider kan nedsætte virkningen af D-vitamin.

**4.6 Graviditet og amning**

*Dette højdosis-lægemiddel anbefales ikke under graviditet og amning, der bør anvendes et lægemiddel med lavere styrke.*

Tilstrækkeligt indtag af D-vitamin under graviditet og amning er nødvendigt. Det anbefalede daglige indtag af D-vitamin under graviditet og amning er kun ca. 15 mikrogram (600 IE) ifølge de nationale retningslinjer.

Graviditet

Overdosering af D-vitamin skal undgås under graviditet, da langvarig hypercalcæmi kan føre til fysisk og mental retardering, supravalvulær aortastenose og retinopati hos barnet.

Det daglige indtag af D-vitamin under graviditet bør ikke overstige 100 mikrogram (4.000 IE). Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved brug af høje doser D-vitamin (se pkt. 5.3).

Amning

Højdosis D-vitamin bør ikke anvendes under amning. D-vitamin og dets metabolitter passerer over i modermælken. Hvis behandling med Fedivelle er klinisk indiceret under amning, bør det tages i betragtning, når der gives ekstra tilskud af D-vitamin til barnet.

Fertilitet

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

Indvirkningen af høje doser D-vitamin på fertiliteten er ikke kendt.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig (≥1/10), ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100) eller sjælden (>1/10.000 til <1/1.000).

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: Obstipation, flatulens, kvalme, mavesmerter og diarré.

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**

Akut eller kronisk overdosering af cholecalciferol kan forårsage hypercalcæmi, der ses som en stigning i serum- og urinkoncentrationer af calcium. Symptomerne på hypercalcæmi er ikke særlig specifikke og omfatter kvalme, opkastning, diarré ofte i de tidlige stadier og senere obstipation, anoreksi, træthed, hovedpine, muskel- og ledsmerter, muskelsvaghed, polydipsi, polyuri, dannelse af nyresten, nephrocalcinosis, nyresvigt, forkalkning af bindevæv, ændringer i EKG-målinger, arytmier og pankreatitis. I sjældne og isolerede tilfælde er der rapporteret om hypercalcæmi med dødelig udgang.

**Behandling af overdosering**

En normalisering af hypercalcæmi, der skyldes D-vitaminforgiftning, varer flere uger. Anbefalingen til behandlingen af hypercalcæmi er at undgå yderligere administration af D-vitamin. En diæt med lavt indtag af calcium eller en calciumfri diæt kan også overvejes.

Der bør overvejes rehydrering og behandling med diuretika, f.eks. furosemid, for at sikre tilstrækkelig diurese. Supplerende behandling med calcitonin eller kortikosteroider kan også overvejes. Afhængigt af sværhedsgraden af hypercalcæmien og af patientens tilstand, f.eks. i tilfælde af oligoanuri, kan det være nødvendigt med hæmodialyse (calciumfri dialysevæske).

Der findes ingen specifik antidot.

Det anbefales, at følgende symptomer på en mulig overdosering påpeges over for patienter, der er i vedvarende behandling med høje doser D‑vitamin (kvalme, opkastning, diarré til at begynde med og senere obstipation, anoreksi, træthed, hovedpine, myalgi, artralgi, muskelsvaghed, søvnighed, azotæmi, polydipsi og polyuri).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 11 CC 05. Vitamin D og analoger.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Cholecalciferol dannes i huden under påvirkning af UV-stråling, herunder sollys. I sin biologisk aktive form, stimulerer cholecalciferol intestinal calciumabsorption, inkorporering af calcium i osteoid, og frigivelse af calcium fra knoglevævet. I tyndtarmen fremmer det hurtig og forsinket calciumoptagelse. Den passive og aktive transport af fosfat stimuleres også. I nyrerne hæmmer det udskillelsen af calcium og fosfat ved at fremme den turbulære reabsorption. Produktionen af biskjoldbruskkirtelhormon (PTH) i biskjoldbrusk­kirtlerne inhiberes direkte af den biologisk aktive form af cholecalciferol. PTH-udskillelse inhiberes yderligere af det øgede calciumoptag i tyndtarmen, som er under indflydelse af det biologisk aktive cholecalciferol.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Fedtopløseligt D3-vitamin absorberes gennem tyndtarmen i tilstedeværelse af galdesyrer ved hjælp af micelleformation og kommer ind i blodet gennem lymfecirkulationen. Således kan administration sammen med dagens hovedmåltid derfor fremme absorptionen af D-vitamin. Cirkulerende D3-vitamin er bundet til D-vitamin-bindende protein.

Fordeling

Efter absorption går D3-vitamin ind i blodet som en del af chylomikronerne. D3-vitamin fordeles hurtigt til hovedsageligt leveren, hvor det metaboliseres til 25-hydroxyvitamin D3, den væsentligste lagringsform. Mindre mængder distribueres til det adipøse væv og muskelvævet og lagres som D3-vitamin på disse steder for senere frigivelse til kredsløbet.

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-vitamin og dets metabolitter udskilles via fæces og urin.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der blev kun observeret påvirkninger i prækliniske toksicitetsstudier med gentagne doser ved eksponeringer, der oversteg den maksimale humane eksponering betragteligt, hvilket indikerer, at en sådan toksicitet sandsynligvis kun vil forekomme ved kronisk overdosering, hvilket kan resultere i hypercalcæmi.

Det er påvist, at cholecalciferol i dyr inducerer misdannelser i rotter, mus og kaniner, ved doser der er signifikant højere end dosis til mennesker. Misdannelserne omfattede skeletdefekter, mikrocefali og hjertemisdannelser.

Der er observeret teratogenicitet i dyrestudier ved doser, der er langt højere end det terapeutiske interval til mennesker.

Cholecalciferol har ingen potentiel mutagen eller karcinogen aktivitet.

Calcitriol, cholecalciferols aktive metabolit, var ikke genotoksisk i det mikrobielle mutagenese-assay og i et mikronucleus-assay i mus.

Der foreligger ikke yderligere data vedrørende den prækliniske sikkerhed af lægemidlet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Kapselindhold**

Triglycerider, middelkædelængde

α-Tocopherol, all-*rac*-

**Kapselskal**

Gelatine (E 441)

Glycerol (E 442)

Flydende sorbitol (E 420), delvist dehydreret

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hvid, uigennemsigtig PVC/PVdC/Al blisterpakning.

Pakningsstørrelser for blisterpakning: 3, 4.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House

Park Lane, Spencer Dock

Dublin 1, D01YE64

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

64363

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-