

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Benferol 25 000 IE mjuka kapslar
Benferol 50 000 IE mjuka kapslar
Benferol 100 000 IE mjuka kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Benferol 25 000 IE

Varje kapsel innehåller 25 000 IE kolekalciferol (vitamin D3) motsvarande 0,625 mg vitamin D3.

Benferol 50 000 IE

Varje kapsel innehåller 50 000 IE kolekalciferol (vitamin D3) motsvarande 1,25 mg vitamin D3.

Benferol 100 000 IE

Varje kapsel innehåller 100 000 IE kolekalciferol (vitamin D3) motsvarande 2,50 mg vitamin D3.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 25 000 IE kapsel innehåller 0,069 mg allurarött AC (E129).

Varje 50 000 IE kapsel innehåller 0,082 mg allurarött AC (E129).

Varje 100 000 IE kapsel innehåller 0,02 mg allurarött AC (E129) och 0,12 mg paraorange (E110)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel

Benferol 25 000 IE

Ljusröd, oval, mjuk kapsel som innehåller en svagt gul, oljig vätska. Varje kapsel har ”25” tryckt i vitt bläck. Kapselns mått är 12,5 x 8,5 mm.

Benferol 50 000 IE

Röd, oval, mjuk kapsel som innehåller en svagt gul, oljig vätska. Varje kapsel har ”50” tryckt i vitt bläck. Kapselns mått är 12,5 x 8,5 mm.

Benferol 100 000 IE

Orange, oval, mjuk kapsel som innehåller en svagt gul, oljig vätska. Varje kapsel har ”100” tryckt i vitt bläck. Kapselns mått är 12,5 x 8,5 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax och behandling av D-vitaminbrist hos vuxna och ungdomar (barn \geq 12 år). D-vitaminbrist definieras som serumhalter av 25-hydroxikolekalciferol (25(OH)D) $<$ 25 nmol/l.

Som komplement till specifik osteoporosbehandling hos patienter med D-vitaminbrist eller med risk för D-vitaminbrist, företrädesvis i kombination med kalcium.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos: en kapsel 25 000 IE/månad.

Behandling av D-vitaminbrist: dosen ska justeras utifrån önskade serumhalter av 25-hydroxikolekalciferol (25(OH)D), sjukdomens svårighetsgrad och patientens behandlingssvar.

Behandling av symtomatisk D-vitaminbrist: 100 000 IE laddningsdos eller motsvarande (2 x 50 000 IE under en vecka). En underhållsdos på 25 000 IE/månad bör övervägas en månad efter laddningsdosen.

Dosering vid nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Benferol bör inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Benferol 25 000 IE, 50 000 IE och 100 000 IE rekommenderas inte till barn under 12 år.

Administreringsätt

Kapslarna ska sväljas hela med vatten.

Patienterna bör instrueras att helst ta Benferol i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

- sjukdomar och/eller tillstånd som leder till hyperkalcemi eller hyperkalciuri
- nefrolitiasis
- nefrokalinos
- hypervitaminos D

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som behandlas med månatliga doser av Benferol bör avrådas från att samtidigt använda andra produkter som innehåller D-vitamin.

Benferol bör förskrivas med försiktighet till patienter med sarkoidos på grund av risken för ökad metabolism av D-vitamin till dess aktiva form. Dessa patienter bör övervakas med avseende på kalciumhalten i serum och urin.

Vid långtidsbehandling bör man följa serumhalten av kalcium och övervaka njurfunktionen genom mätningar av serumkreatinin. Övervakning är särskilt viktigt hos äldre patienter som får samtidig behandling med hjärtglykosider eller diuretika (se avsnitt 4.5) och hos patienter med hög tendens till stenbildning. Vid hyperkalciuri (över 300 mg (7,5 mmol)/24 timmar) eller tecken på nedsatt njurfunktion ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas.

Benferol ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör effekten på kalcium- och fosfatvärdena kontrolleras. Risken för förkalkning av mjukvävnad bör tas med i beräkningen. Hos patienter med svår njurinsufficiens metaboliseras inte D-vitamin i form av kolekalciferol på ett normalt sätt. Därför bör andra former av D-vitamin användas. D-vitamininnehållet i Benferol bör beaktas vid förskrivning av andra läkemedel som innehåller D-vitamin. Ytterligare dosering av D-vitamin bör ges under strikt medicinsk övervakning. I sådana fall är det nödvändigt med täta kontroller av kalciumhalten i serum och kalciumutsöndringen i urinen.

Benferol rekommenderas inte till barn under 12 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tiaziddiuretika minskar urinutsöndringen av kalcium. På grund av den ökade risken för hyperkalcemi bör serumkalcium kontrolleras regelbundet vid samtidig behandling med tiaziddiuretika.

Samtidig användning av fenytoin eller barbiturater kan minska effekten av D-vitamin eftersom metabolismen ökar.

Överdriven dosering av D-vitamin kan orsaka hyperkalcemi, vilket kan öka risken för digitalitoxicitet och allvarliga arytmier på grund av de additiva inotropa effekterna. Patienternas elektrokardiogram (EKG) och kalciumhalt i serum bör följas noggrant.

Glukokortikoidsteroider kan öka metabolismen och elimineringen av D-vitamin. Vid samtidig behandling kan det vara nödvändigt att höja dosen av Benferol.

Samtidig behandling med jonbytarresiner (t.ex. kolestyramin) eller laxermedel (t.ex. paraffinolja) kan reducera den gastrointestinala absorptionen av D-vitamin. Orlistat kan eventuellt försämra absorptionen av kolekalciferol eftersom det är fettlösligt.

Det cytotoxiska medlet aktinomycin och imidazolantimykotika stör D-vitaminaktiviteten genom att

hämna omvandlingen av 25-hydroxivitamin D till 1,25-dihydroxivitamin D via njurenszymet 25-hydroxivitamin D-1-hydroxylas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Benferol bör endast användas under graviditet om D-vitaminbrist föreligger. Benferol rekommenderas inte under graviditet hos patienter utan D-vitaminbrist eftersom det dagliga intaget av D-vitamin inte bör överstiga 600 IE. Djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter vid höga doser av D-vitamin (se avsnitt 5.3). Det finns inga indikationer på att D-vitamin vid terapeutiska doser är teratogent hos människa.

Amning

D-vitamin kan användas under amning. Vitamin D₃ passerar över i bröstmjolk. Detta ska beaktas om extra D-vitamin ges till ett barn som ammas.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekten av Benferol på fertilitet. Normala, endogena halter av D-vitamin förväntas dock inte ha några negativa effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga uppgifter om effekten av detta läkemedel på körförmågan. En effekt är dock osannolik.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna definieras som: mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) resp. okänd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Immunsystemet

Okänd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data): Överkänslighetsreaktioner som angioödem eller larynxödem.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hyperkalcemi och hyperkalciuri.

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Pruritus, utslag och urtikaria.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till hypervitaminos D. Ett överskott av D-vitamin orsakar onormalt höga halter av kalcium i blodet vilket så småningom kan skada mjukvävnader och njurar allvarligt. Övre gräns för intag av vitamin D3 (kolekalciferol) är definierad som 4 000 IE (100 µg) per dag. Vitamin D3 ska inte förväxlas med sina aktiva metaboliter.

Symtom på hyperkalcemi kan vara anorexi, törst, illamående, kräkningar, förstoppning, buksmärter, muskelsvaghet, trötthet, psykiska störningar, polydipsi, polyuri, skelettsmärta, nefrokalcinos och njursten samt i svåra fall även hjärtarytmier. Extrem hyperkalcemi kan resultera i koma och död. Långvariga höga kalciumhalter kan leda till irreversibel njurskada och mjukdelsförkalkning.

Behandling av hyperkalcemi: Behandlingen med D-vitamin måste avbrytas. Behandling med tiaziddiuretika, litium, A-vitamin och hjärtglykosider måste också upphöra. Rehydrering och, beroende på svårighetsgrad, isolerad eller kombinerad behandling med loopdiuretika, bisfosfonater, kalcitonin och kortikosteroider. Serumelektrolyter, njurfunktion och diures måste övervakas. I svåra fall ska EKG och CVP kontrolleras.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: D-vitamin och analoger, kolekalciferol. ATC-kod: A11CC05

D-vitamin ökar den intestinala absorptionen av kalcium och fosfat.

Administrering av vitamin D3 motverkar utveckling av raktis hos barn och osteomalaci hos vuxna. Det motverkar även den ökning av parathormon (PTH) som orsakas av kalciumbrist och som i sin tur orsakar ökad benresorption.

Förutom benvävnad och tarmslemhinna har många andra vävnader D-vitaminreceptorer som den aktiva, hormonella formen av D-vitamin (kalcitriol) binder till.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

D-vitamin absorberas lätt i tunntarmen.

Distribution och biotransformering

Kolekalciferol och dess metaboliter cirkulerar i blodet bundna till ett specifikt globulin. Kolekalciferol omvandlas i levern till 25-hydroxikolekalciferol genom hydroxylering. Det omvandlas sedan vidare i njurarna till 1,25-dihydroxikolekalciferol. 1,25-dihydroxikolekalciferol är den aktiva metabolit som ökar kalciumabsorptionen. Det D-vitamin som inte metaboliseras lagras i fett- och muskelvävnad.

Efter en oral singeldos av kolekalciferol uppnås maximala serumkoncentrationer av den primära lagringsformen efter ca 7 dagar. 25(OH)D₃ elimineras sedan långsamt med en skenbar halveringstid av ca 50 dagar. Kolekalciferol och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i galla och feces.

Eliminering

D-vitamin utsöndras huvudsakligen i galla och feces medan en liten andel återfinns i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid doser avsevärt högre än det terapeutiska dosintervallet för människa har teratogenicitet observerats i djurstudier. Det finns ingen ytterligare information av betydelse för säkerhetsbedömningen utöver vad som anges i andra delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

all-rac- α -tokoferol (E307)
medellånga triglycerider
glycerol
gelatin
allurarött AC (E129)
paraorange (E110) (enbart 100 000 IE)
Opacode® vitt märckbläck

- shellack (E904)
- titandioxid (E171)
- simetikon.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVDC/aluminiumfolie i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

25 000 IE: 1, 2, 3 eller 4 kapslar

50 000 IE: 1, 2, 3 eller 4 kapslar

100 000 IE: 1, 2 eller 3 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Consilient Health Limited

5th Floor, Beaux Lane House

Mercer Street Lower

Dublin 2

Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 000 IE: 52706

50 000 IE: 52707

100 000 IE: 52708

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-09-15

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-08-10