

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Heliotria 5 600 IE hårda kapslar
Heliotria 12 500 IE hårda kapslar
Heliotria 25 000 IE hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Heliotria 5 600 IE:
1 kapsel innehåller 140 mikrogram kolekalciferol motsvarande 5 600 IE vitamin D₃.
Heliotria 12 500 IE:
1 kapsel innehåller 312,5 mikrogram kolekalciferol motsvarande 12 500 IE vitamin D₃.
Heliotria 25 000 IE:
1 kapsel innehåller 625 mikrogram kolekalciferol motsvarande 25 000 IE vitamin D₃.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDLESFORM

Hård kapsel.
Heliotria 5 600 IE: Genomskinlig, hård gelatinkapsel som innehåller en klar, svagt gul olja, märkt med D5600. (längd: 18 mm)
Heliotria 12 500 IE: Genomskinlig, hård gelatinkapsel som innehåller en klar, svagt gul olja, märkt med D12500. (längd: 18 mm)
Heliotria 25 000 IE: Genomskinlig, hård gelatinkapsel som innehåller en klar, svagt gul olja (längd: 18 mm)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax och behandling av D-vitaminbrist hos vuxna och ungdomar.

Som komplement till specifik osteoporosbehandling hos patienter med risk för D-vitaminbrist.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Förebyggande – komplement till specifik osteoporosbehandling:

Rekommenderad dos: 5 600 IE per vecka (motsvarande en kapsel Heliotria 5 600 IE per vecka eller en kapsel Heliotria 12 500 IE varannan vecka eller en kapsel Heliotria 25 000 IE per månad).

I en population med hög risk för D-vitaminbrist kan dosen ökas till 1 kapsel Heliotria 12 500 IE per vecka eller 2 kapslar Heliotria 25 000 IE per månad.

Behandling:

Rekommenderad dos: mellan 11 200 IE och 25 000 IE beroende på önskade serumhalter av 25-hydroxykolekalciferol (25(OH)D), sjukdomens svårighetsgrad och patientens behandlingssvar. Denna dos kan förskrivas enligt följande:

2-4 kapslar av Heliotria 5 600 IE per vecka eller
1-2 kapslar av Heliotria 12 500 IE per vecka eller
1 kapsel av Heliotria 25 000 IE per vecka.

Efter första månaden kan en lägre dos övervägas. Alternativt kan nationella doseringsrekommendationer för behandling av D-vitaminbrist följas.

Särskilda populationer

Pediatrisk population:

Heliotria 5 600 IE, 12 500 IE och 25 000 IE ska inte ges till barn under 12 år.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Heliotria ska användas med försiktighet hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Effekten på kalcium- och fosfatmetabolismen bör övervakas (se avsnitt 4.4).

Heliotria ska inte användas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Dosering vid nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Administreringssätt

Detta läkemedel tas oralt.

Kapseln ska sväljas hel med vatten, helst tillsammans med dagens huvudmåltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hyperkalcemi och eller hyperkalciuri.
- Nefrolitiasis, nefrokalcinos
- Gravt nedsatt njurfunktion
- Hypervitaminos D
- Pseudohypoparatyreos, eftersom D-vitaminbehovet kan minska på grund av perioder av normal D-vitaminkänslighet, vilket medför risk för långvarig överdosering. Bättre reglerbara D-vitaminderivat finns tillgängliga för detta.

4.4 Varningar och försiktighet

De högt koncentrerade vitamin D3-lösningarna kan lätt orsaka D-vitaminförgiftning vid doseringsfel. Som en konsekvens av detta har allvarliga fall av hyperkalcemi efter hög laddningsdos av D-vitamin rapporterats.

Hos patienter med idiopatisk infantil hyperkalcemi (CYP24A1- eller SLC34A1-mutation) ökar risken för hyperkalcemi och sekundära effekter (t.ex. hyperkalciuri, nefrokalcinos, nefrolitiasis) på grund av ackumulering av aktivt vitamin D. Idiopatisk infantil hyperkalcemi kan vara asymptomatisk och odiagnostiserad i början av D-vitaminbehandlingen och kan avslöjas och bli kliniskt uppenbar efter D-vitamintillskott.

Under behandlingen med Heliotria ska kalciumnivåerna i serum och urin övervakas och njurfunktionen kontrolleras genom mätning av serumkreatinin. Dessa kontroller är särskilt viktiga hos äldre patienter och vid samtidig behandling med hjärtglykosider eller diuretika. Vid hyperkalcemi ska behandlingen avbrytas. Om tecken på nedsatt njurfunktion uppstår rekommenderas en dosjustering enligt kalciumnivåerna i serum (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Heliotria ska användas med särskild försiktighet hos patienter med störd kalcium- och fosfatutsöndring i urin, vid behandling med bensotiadiazinderivat och hos immobiliserade patienter (risk för hyperkalcemi och hyperkalciuri). Kalciumnivåerna i plasma och urin ska övervakas hos dessa patienter.

Heliotria ska förskrivas med försiktighet till patienter som lider av sarkoidos eftersom det finns risk för ökad omvandling av vitamin D till dess aktiva metabolit. Kalciumnivåerna i serum och urin ska övervakas hos dessa patienter.

Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens som behandlas med Heliotria ska effekten av kalcium- och fosfatmetabolismen övervakas.
Heliotria ska inte tas av patienter som är särskilt benägna att bilda njurstenar som innehåller kalcium.

För att undvika överdosering av D-vitamin ska alla potentiella D-vitaminkällor såsom andra läkemedel som innehåller D-vitamin, mat, D-vitaminberikade livsmedel, kosttillskott osv. beaktas vid förskrivning av Heliotria. Ytterligare administrering av D-vitamin eller kalcium ska endast utföras under medicinskt överinseende. I sådana fall måste serum- och urinkalciumnivåerna övervakas (se ovan).

Oral administrering av högdos D-vitamin (500 000 IE som årlig engångsbolus) rapporterades resultera i en ökad risk för frakturer hos äldre personer, med den största ökningen under de 3 första månaderna efter doseringen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hydrering, fenytoin, barbiturater och primidon kan minska effekten av D-vitamin på grund av att det mikrosomala enzysystemet aktiveras.

Tiaziddiuretika kan leda till hyperkalcemi på grund av minskad kalciumutsöndring via njurarna. Under långtidsbehandling ska kalciumnivåerna därför övervakas i plasma och urin.

Samtidig administrering av glukokortikoider kan försämra effekten av D-vitamin på grund av hämning av kalciumabsorptionen.

Hjärtglykosidernas toxicitet kan öka under behandlingen med D-vitamin på grund av ökade kalciumnivåer (risk för hjärtarytmier). Både EKG och kalciumnivåerna i plasma och urin ska övervakas hos sådana patienter.

Samtidig behandling med jonbytarresiner som kolestyramin, laxermedel som paraffinolja eller lipashämmare som orlistat kan minska den gastrointestinala absorptionen av D-vitamin. Patienten ska ta D-vitamin minst en timme före eller 4–6 timmar efter för att minimera eventuell störning av absorptionen.

Det cytotoxiska medlet aktinomycin och svampmedlet imidazol stör D-vitaminaktiviteten genom att hämma omvandlingen av 25-hydroxivitamin D till 1,25-dihydroxivitamin D genom njurenzymet 25-hydroxivitamin D-1-hydroxylas.

Rifampicin kan minska effekten av kolekalciferol på grund av leverenzyminduktion.

Isoniazid kan minska kolekalciferols effektivitet på grund av hämning av den metabola aktiveringen av D-vitamin.

Samtidig användning av kalciuminnehållande produkter som administreras i stora doser kan öka risken för hyperkalcemi. Kalciumnivåerna i plasma och urin ska därför övervakas regelbundet.

Produkter som innehåller magnesium (exempelvis antacider) får inte tas under D-vitaminbehandling på grund av risken för hypermagnesemi.

Samtidig användning av produkter som innehåller fosfor och ges i stora doser kan öka risken för hyperfosfatemi.

Samtidig användning av kalcitonin, galliumnitrat, pamidronat, bifosfonater eller plikamycin med D-vitamin kan motverka effekten av dessa produkter vid behandling av hyperkalcemi.

D-vitamin kan öka tarmens absorption av aluminium och därmed öka aluminiumnivåerna i serum. Långvarig eller överdriven användning av aluminiuminnehållande antacider ska undvikas.

Kombination av Heliotria med D-vitaminmetaboliter eller D-vitaminanaloger måste undvikas.

4.6 Fertilitet graviditet och amning

Under graviditet och amning är tillräckligt D-vitaminintag nödvändigt. Det rekommenderade dagliga intaget av D-vitamin under graviditet och amning följer nationella riktlinjer.

Graviditet

Överdoserings av D-vitamin under graviditeten måste undvikas eftersom långvarig hyperkalcemi kan leda till tillväxthämning, intellektuell funktionsnedsättning, supraventrikulär aortastenosis och retinopati hos barnet.

Under graviditet ska det dagliga intaget inte överstiga 4 000 IE vitamin D. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet vid höga D-vitamins doser (se avsnitt 5.3). Veckodoser av kolekalciferol är inte tillåtna.

Amning

Högdos D-vitamin ska inte användas under amning. D-vitamin och dess metaboliter passerar över i bröstmjolk. Om behandling med Heliotria är kliniskt indicerad under amning ska detta beaktas när ytterligare D-vitamin ges till barnet.

Fertilitet

Normala endogena nivåer av D-vitamin förväntas inte ha några negativa effekter på fertiliteten. Effekten av höga doser D-vitamin på fertiliteten är inte känd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga uppgifter om effekten av Heliotria på förmågan att framföra fordon. En effekt på denna förmåga är dock osannolik.

4.8 Biverkningar

Kolekalciferol kan orsaka följande biverkningar, särskilt vid överdosering:

Biverkningarna är klassificerade efter frekvens och organsystem. Frekvensen definieras enligt följande konventioner: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($\geq 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningsfrekvenser är inte kända eftersom inga större kliniska prövningar som skulle möjliggöra uppskattning av frekvenser har utförts. Följande reaktioner har rapporterats:

Immunsystemet

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): överkänslighetsreaktioner, exempelvis angioödem eller laryngealt ödem.

Metabolism och nutrition:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): hyperkalcemi, hyperkalciuri

Magtarmkanalen:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): förstoppning, flatulens, illamående, buksmärta, diarré.

Hud och subkutan vävnad:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): överkänslighetsreaktioner som klåda, hudutslag, nässelutslag.

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
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Enligt tillgängliga vetenskapliga data är förgiftning mycket sällsynt och dos och behandlingstid där sådan kan uppträda varierar mellan individer. Det är dock bekräftat att förgiftning kan förekomma hos patienter med serum 25(OH)D över 150 ng/ml.

Därför varnas det för intag av D-vitamin utan medicinskt överinseende.

Symtom på överdosering

Överdoserings leder såväl till ökade fosfornivåer i serum och urin som hyperkalcemiskt syndrom och följaktligen kalciumavlagringar i vävnader och framför allt i njurarna (nefrolitiasis, nefrokalcinos) och blodkärlen.

Förgiftningssymtomen är inte specifika och visar sig som illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, aptitlöshet, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, muskelsvaghet, hypertoni, somnolens, yrsel, polydipsi, polyuri, nokturi, dehydrering, svettningar, rastlöshet, irritabilitet och feber. Njurstenar kan bildas och förkalkning av mjuka vävnader kan också förekomma, vilket leder till skada på njurar, blodkärl och hjärta. Allvarlig förgiftning kan leda till oregelbundna hjärtslag medan extrem hyperkalcemi kan orsaka koma och till och med dödsfall. Typiska biokemiska fynd inkluderar hyperkalcemi, hyperkalciuri såväl som ökad koncentration av 25-hydroxikolekalciferol i serum.

Behandling av överdosering

Behandling av kronisk D-vitaminöverdosering kan kräva forcerad diures samt administrering av glukokortikoider eller kalcitonin.

Överdoserings kräver åtgärder för att behandla hyperkalcemin, som ofta är ihållande och under vissa omständigheter livshotande.

Den första åtgärden är att sätta ut D-vitaminberedningen. Det tar flera veckor att normalisera hyperkalcemi orsakad av D-vitaminförgiftning. Det rekommenderas också att serumelektrolyter, njurfunktion och diures övervakas. I allvarliga fall kan det också vara nödvändigt att övervaka hjärtfrekvens och EKG.

Beroende på graden hyperkalcemi inkluderar åtgärderna en diet som är kalciumfattig eller kalciumfri, rikligt vätskeintag, ökad urinutsöndring med hjälp av läkemedlet furosemid samt administrering av glukokortikoider och kalcitonin.

Om njurfunktionen är tillräcklig kan kalciumnivåerna på ett tillförlitligt sätt sänkas genom infusion av isoton natriumkloridlösning (3–6 liter under 24 timmar) med tillsats av furosemid och, under vissa omständigheter, även 15 mg/kg kroppsvikt/timme natriumedetat åtföljt av kontinuerlig kalcium- och EKG-övervakning. Vid oligoanuri däremot är hemodialys (kalciumfritt dialysat) nödvändigt.

Det finns ingen specifik antidot.

Patienter som står på långvarig behandling med högre doser av D-vitamin bör informeras om symtomen på potentiell överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Kolekalciferol (vitamin D3) bildas i huden vid exponering för UV-ljus och omvandlas till dess biologiskt aktiva form 1,25-dihydroxikolekalciferol i två hydroxyleringssteg, först i levern (position 25) och sedan i njurvävnaden (position 1). Tillsammans med parathormon och kalcitonin har 1,25-dihydroxikolekalciferol en betydande effekt på regleringen av kalcium- och fosfatmetabolismen. Vid D-vitaminbrist förkalkas inte skelettet (vilket resulterar i rakit) eller urkalkning av ben (som resulterar i osteomalaci).

Med hänsyn till produktion, fysiologisk reglering och verkningsmekanism är D3-vitamin att betrakta som prekursor till ett steroidhormon. Förutom fysiologisk produktion i huden kan kolekalciferol tillföras via kosten eller i form av ett läkemedel. Eftersom produktens hämning av kutan D-vitaminsyntes i det senare fallet kringgås kan överdosering och förgiftning förekomma.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I livsmedelsdoser absorberas D-vitamin nästan fullständigt från maten tillsammans med matens fetter. Högre doser absorberas i ett förhållande av cirka 2:3. Hud som exponeras för UV-ljus syntetiserar D-vitamin från 7-dehydokolesterol. D-vitamin överförs till levern via ett specifikt transportprotein. I levern metaboliseras det av ett mikrosomalt hydroxylas till 25-hydroxikolekalciferol. D-vitamin och dess metaboliter utsöndras med galla och feces.

D-vitamin lagras i fettvävnad och har därför en lång biologisk halveringstid. Efter höga D-vitaminsdoser kan 25-hydroxivitamin D-koncentrationerna i serum vara förhöjda under flera månader. Hyperkalcemi på grund av överdosering kan kvarstå i flera veckor (se avsnitt 4.9 "Överdoser").

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiska effekter observerades endast vid exponering för höga orala doser i en akut toxicitetsstudie i mus (1 mg/kg eller 8 gånger den humana dosen på 25 000 IE) och i en kronisk toxicitetsstudie i råttor (125 µg/kg/dag eller 2 gånger den humana dosen på 25 000 IE).

Teratogenicitet observerades efter administrering av ergokalciferol (vitamin D2) vid mycket höga doser i kanin (10 000 IE varannan dag eller 2 gånger den humana dosen på 25 000 IE) och i råttor (40 000 IE/dag eller 64 gånger den humana dosen på 25 000 IE).

Normala endogena nivåer av kalciferol visade ingen potentiell mutagen aktivitet i ett standardiserat testbatteri och ingen carcinogen aktivitet.

Det finns ingen ytterligare information av betydelse för säkerhetsutvärderingen utöver vad som redan konstaterats i övriga delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- all-rac- α -tokoferylacetat
- olivolja, raffinerad
- gelatin

Bläck som använts för styrkorna 5 600 IE och 12 500 IE:

- shellack (E904)
- svart järnoxid (E172)
- propylenglykol (E1520)

- koncentrerad ammoniak (E527)
- kaliumhydroxid (E525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVdC/PE/PVC/ aluminiumblisterförpackningar innehållande 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 och 48 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires S.M.B. s.a.
Rue de la Pastorale 26-28
1080 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Heliotria 5 600 IE hårda kapslar: 61700
Heliotria 12 500 IE hårda kapslar: 61701
Heliotria 25 000 IE hårda kapslar: 61702

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2022-04-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉ

2024-02-14

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
<http://www.lakemedelsverket.se>.