

1 LEGEMIDLETS NAVN

Benferol 25 000 IU kapsler, myke
Benferol 50 000 IU kapsler, myke

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 25 000 IE kolekalsiferol (vitamin D₃) (tilsvarer 0,625 mg vitamin D₃).
Hver kapsel inneholder 50 000 IE kolekalsiferol (vitamin D₃) (tilsvarer 1,25 mg vitamin D₃).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 25 000 IU kapsel inneholder 0,069 mg allurarød AC (E129).
Hver 50 000 IU kapsel inneholder 0,082 mg allurarød AC (E129).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk

Benferol 25 000 IU

Lyserød, oval, myk kapsel Den inneholder en lys gul, oljeaktig væske. Hver kapsel har "25" påtrykt med hvitt blekk. Størrelsen på kapselen er 12,8mm x 8,5mm

Benferol 50 000 IU

Rød, oval, myk kapsel Den inneholder en lys gul, oljeaktig væske. Hver kapsel har "50" påtrykt med hvitt blekk. Størrelsen på kapselen er 12,8mm x 8,5mm

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging og behandling av vitamin D-mangel hos voksne og ungdommer (barn \geq 12 år).
Vitamin D-mangel er definert som serumnivåer av 25-hydroksykolekalsiferol (25(OH)D) $<$ 25 nmol/l.

Som supplement ved spesifikk osteoporosebehandling hos pasienter med vitamin D-mangel eller risiko for vitamin D-mangel, fortrinnsvis i kombinasjon med kalsium.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose: Én kapsel 25 000 IU/måned

Behandling av vitamin D-mangel: Dosen skal justeres i forhold til å oppnå ønskede serumnivåer av 25-hydroksykolekalsiferol (25(OH)D), alvorlighetsgraden av sykdommen og pasientens respons på behandlingen.

Behandling av symptomatisk vitamin D-mangel: Startdose på 2 x 50 000 IU i løpet av én uke. En vedlikeholdsdose på 25 000 IU bør vurderes én måned etter startdosen.

Dosering ved nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig.

Dosering ved nedsatt nyrefunksjon
Benferol bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatriisk populasjon
Benferol er ikke anbefalt til barn under 12 år.

Administrasjonsmåte
Kapslene bør svelges hele med vann.
Pasientene bør rådes til helst å ta Benferol sammen med et måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

- Sykdommer og/eller tilstander som fører til hyperkalsemi eller hyperkalsiuri.
- Nefrolitiasis.
- Nefrokalsinose.
- Hypervitaminose D.
- Overfølsomhet overfor virkestoff(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som behandles med månedlige doser av Benferol bør rådes til ikke å bruke andre produkter som inneholder vitamin D samtidig.
Benferol bør forskrives med forsiktighet til pasienter med sarkoidose på grunn av risiko for økt metabolisme av vitamin D til dens aktive form. Disse pasientene bør kontrolleres med hensyn på kalsiuminnhold i serum og urin.

Ved langtidsbehandling bør det foretas kontroll av kalsiumnivåene i serum og kontroll av nyrefunksjon ved målinger av serumkreatinin. Overvåking er spesielt viktig hos eldre pasienter som får samtidig behandling med hjerteglykosider eller diuretika (se pkt. 4.5) og pasienter med stor tendens til calculusdannelse. Ved hyperkalsiuri (overskrider 300 mg (7,5 mmol) / 24 timer) eller tegn på nedsatt nyrefunksjon bør dosen reduseres eller behandlingen seponeres.

Benferol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og effekt på kalsium- og fosfatnivåene bør overvåkes. Det må tas hensyn til risiko for kalsifikasjon av bløtvev. Vitamin D i form av kolekalsiferol metaboliseres ikke normalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og andre former for vitamin D skal derfor benyttes. Det må tas hensyn til innhold av vitamin D i Benferol ved forskrivning av andre legemidler som inneholder vitamin D. Tilleggsdoser med vitamin D skal inntas under nøye medisinsk tilsyn. I slike tilfeller er det nødvendig å kontrollere kalsiumnivåene i serum samt utskillelse av kalsium i urin ofte.

Benferol anbefales ikke brukt hos barn under 12 år.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tiaziddiuretika reduserer utskillelse av kalsium i urin. På grunn av økt risiko for hyperkalsemi bør nivået av kalsium i serum overvåkes regelmessig ved samtidig bruk av tiaziddiuretika.

Samtidig bruk av fenytoin eller barbiturater kan redusere effekten av vitamin D siden metabolismen øker.

Store doser av vitamin D kan føre til hyperkalsemi, som kan øke risikoen for toksisitet av hjerteglykosider og alvorlige arytmier på grunn av inotrope tilleggseffekter. Pasienter bør overvåkes ved hjelp av elektrokardiogram (EKG) og måling av kalsiumnivåer i serum.

Glukokortikosteroider kan øke metabolismen og eliminasjonen av vitamin D. Ved samtidig bruk kan det være nødvendig å øke dosen av Benferol kapsler.

Samtidig behandling med ionebytterresiner slik som kolestyramin eller avføringsmidler som parafinolje kan redusere gastrointestinal absorpsjon av vitamin D. Orlistat kan potensielt svekke absorpsjonen av kolekalsiferol da det er fettløselig.

Det cytotoxiske midlet aktinomycin og antimyotiske imidazolmidler interfererer med vitamin D-aktiviteten da de hemmer omdannelsen av 25-hydroksyvitamin D til 1,25-dihydroksyvitamin D med nyreenzymet 25-hydroksyvitamin D-1-hydroksylase.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Benferol kan brukes under graviditet kun ved tilfelle av vitamin D-mangel. Benferol anbefales ikke under graviditet hos pasienter uten vitamin D-mangel da det daglige inntaket ikke skal overskride 600 IU vitamin D. Dyreforsøk har påvist reproduksjonstoksisitet ved høye doser av vitamin D (se pkt. 5.3). Det er ingen indikasjoner på at vitamin D i terapeutiske doser er teratogent i mennesker.

Amming

Vitamin D kan brukes under amming. Vitamin D₃ går over i morsmelk. Dette må det tas hensyn til når det gis tilskudd av vitamin D til barnet.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av Benferol på fertilitet. Normale endogene nivåer av vitamin D forventes imidlertid ikke å ha noen negativ effekt på fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det foreligger ingen data vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. En slik påvirkning er imidlertid lite sannsynlig.

4.8 Bivirkninger

Frekvens av bivirkninger er definert slik: mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), ikke kjent (kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) Overfølsomhetsreaksjoner slik som angioødem eller larynksødem.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Hyperkalsemi og hyperkalsiuri.

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Pruritus, utslett og urtikaria.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdose kan føre til hypervitaminose D. For mye vitamin D kan forårsake unormalt høye verdier av kalsium i blodet, som kan føre til skader i bløtvev og nyrer. Tolerabelt øvre inntaksnivå for vitamin D₃ (kolekalsiferol) er satt til 4000 IU (100 mikrogram) daglig. Vitamin D₃ bør ikke forveksles med dets aktive metabolitter.

Symptomer på hyperkalsemi kan omfatte anoreksi, tørste, kvalme, oppkast, forstoppelse, abdominale smerter, muskelsvakhet, fatigue, mentale forstyrrelser, polydipsi, polyuri, skjelettsmerter, nefrokalsinose, nyrestein og i alvorlige tilfeller hjertearytmier. Ekstrem hyperkalsemi kan medføre koma og død.

Vedvarende høye kalsiumnivåer kan føre til irreversibel nyreskade og kalsifikasjon av bløtvev.

Behandling av hyperkalsemi: Behandling med vitamin D skal seponeres. Behandling med tiaziddiuretika, litium, vitamin A og hjerteglykosider skal også seponeres. Rehydrering og, avhengig av alvorlighetsgrad, isolert eller samtidig behandling med loopdiuretika, bisfosfonater, kalsitonin og kortikosteroider skal vurderes. Serumelektrolytter, nyrefunksjon og diurese må monitoreres. I alvorlige tilfeller bør elektrokardiogram (EKG) og sentralt venetrykk (CVP) overvåkes.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vitamin D og analoger, kolekalsiferol. ATC-kode: A11CC05

Vitamin D øker opptak av kalsium og fosfat fra tarmen.

Administrasjon av vitamin D₃ motvirker utvikling av rakitt hos barn og osteomalasi hos voksne. Det motvirker også økning av parathyreoideahormon (PTH) forårsaket av kalsiummangel og som fører til økt beinresorpsjon.

Utover benvev og tarmslimhinner har også mange andre vevstyper vitamin D-reseptorer, som den aktive hormonelle formen av vitamin D, kalsitriol, binder seg til.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Vitamin D absorberes lett i tynntarmen.

Distribusjon og biotransformasjon

Kolekalsiferol og dens metabolitter sirkulerer i blodet bundet til et spesifikt globulin.

Kolekalsiferol blir hydroksylert i leveren og omdannet til 25-hydroksykolekalsiferol. Dette blir så videre omdannet i nyrene til 1,25-dihydroksykolekalsiferol. 1,25-dihydroksykolekalsiferol er den aktive metabolitten som er ansvarlig for økt kalsiumabsorpsjon. Vitamin D som ikke metaboliseres lagres i fett- og muskelvev.

Etter én enkelt oral dose av kolekalsiferol oppnås maksimale serumkonsentrasjoner av den primære lagringsformen etter ca. 7 dager. 25(OH)D₃ blir deretter sakte eliminert med en tilsynelatende

halveringstid i serum på ca. 50 dager. Kolekalsiferol og dets metabolitter skilles hovedsakelig ut via galle og feces.

Eliminasjon

Vitamin D utskilles hovedsakelig i galle og feces, og en liten prosentandel blir gjenfunnet i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Teratogen effekt har vært observert i dyrestudier ved doser mye høyere enn terapeutisk dose for mennesker. Det er videre ingen relevant informasjon om sikkerhetsvurdering i tillegg til det som er nevnt i andre deler av preparatomtalen.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

all-rac-alfa-tokoferol (E307)

Triglyserider med middels kjedelengde

Glyserol

Gelatin

Allurarød AC (E129)

Opacode® hvitt blekk

- Skjellakk (E904)
- Titandioksid (E171)
- Simetikon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bliester av PVDC/aluminiumsfolie, satt inn i en pappeske.

25 000 IU: 1, 2, 3 eller 4 kapsler

50 000 IU: 1, 2, 3 eller 4 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Consilient Health Limited,
Floor 3, Block 3, Miesian Plaza,
Dublin 2, D02 Y754,
Irland

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

25 000 IU: 15-10615

50 000 IU: 15-10619

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

09. august 2016

10 OPPDATERINGSDATO

30.01.2024