

1. LEGEMIDLETS NAVN

Detremin 800 IE myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver myke kapsel inneholder kolekalsiferol (vitamin D₃) 800 IE (tilsvarende 20 mikrogram vitamin D₃).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 6 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Den myke kapselen er klar, svakt gulaktig, med rund form. Kapselstørrelsen er 9 mm x 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av vitamin D-mangel eller -insuffisiens hos voksne og ungdom (barn ≥ 12 år).
- Støttende behandling ved spesifikk osteoporosebehandling sammen med kalsium.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose:

Anbefalt dose for vitamin D-mangel eller -insuffisiens

Vitamin D-status	25(OH)D nmol/l*	Daglig dose
Mangel	< 25	3–5 kapsler 2400–4000 IE
Insuffisiens	25–50	1–2 kapsler 800–1600 IE

*Serum 25-hydroksykolekalsiferol

Dosen skal justeres avhengig av serumnivåene av 25-hydroksykolekalsiferol (25(OH)D), sykdommens alvorlighetsgrad og pasientens respons på behandlingen. Måling av 25(OH)D, serumfosfat og serumkalsium anbefales 1-3 måneder etter oppstart av behandlingen. Når relevant bør målingene også omfatte serumalbumin, serum-ALP (alkalisk fosfatase) og serumkreatinin.

En vanlig daglig dose på 800 IE (én kapsel) øker serumkonsentrasjonen av 25(OH)D med gjennomsnittlig omtrent 20 nmol/l i løpet av 4-5 måneder hos voksne.

Etter innledende korrigerende av vitamin D-mangel i 3-6 måneder bør dosen justeres til en lavere vedlikeholdsdose.

Anbefalt vedlikeholdsdose er 1-2 kapsler daglig. Dose, behandlingsvarighet og behovet for videre overvåking må imidlertid tilpasses individuelt, basert på diagnose, sykdommens alvorlighetsgrad og pasientens respons på behandlingen.

Dosen hos voksne og ungdom bør ikke overskride 4000 IE (5 kapsler) daglig.

Anbefalt dose for støttende behandling ved spesifikk osteoporosebehandling i kombinasjon med kalsium

Indikasjon	Dosering
Støttende behandling ved spesifikk osteoporosebehandling sammen med kalsium	1 kapsel daglig

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Detremin skal ikke brukes i kombinasjon med kalsium hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon blir vitamin D i form av kolekalsiferol ikke metabolisert normalt, og en annen type vitamin D kan derfor være nødvendig.

Malabsorpsjon

Pasienter med malabsorpsjon kan trenge en oppjustering av dosen.

Overvektige

Pasienter med høyere BMI kan trenge høyere doser for å øke serumnivået av 25(OH)D til ønsket nivå.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Detremin er ikke anbefalt til barn under 12 år.

Administrasjonsmåte

Oral bruk. Kapslene bør svelges hele sammen med vann.

Detremin kan tas uavhengig av måltider (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Detremin skal ikke brukes ved:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- hyperkalsemi
- hypervitaminose D

Detremin skal ikke brukes i kombinasjon med kalsium hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis Detremin gis sammen med andre legemidler som inneholder vitamin D, skal den totale vitamin D-dosen tas i betraktning. Vitamin D er fettløselig og kan lagres i kroppen. Det kan forårsake toksiske effekter i tilfelle overdose og langtidsbehandling med for høye doser (se pkt. 4.9). Inntak av

høye doser vitamin D (4000 IE/dag eller høyere) over lang tid kan føre til nedsatt benmineraltetthet. Serumnivåer av 25-dihydroksy-vitamin D over 125 nmol/l kan potensielt være skadelig. Anbefalt dose skal ikke overskrides.

Vitamin D₃ skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og effekten på kalsium- og fosfatnivåene skal overvåkes. Risikoen for kalsifikasjon av bløtvev (f.eks. nefrokalsinose) skal vurderes. Hvis hyperkalsemi eller hyperkalsiuri påvises, skal legemidlet seponeres. Detremin skal ikke brukes sammen med kalsium hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Ved høye doser av vitamin D₃ skal serumkalsium- og urinkalsiumnivåene overvåkes. Særlig forsiktighet anbefales hos pasienter med tidligere nyrestein.

Den aktive metabolitten av vitamin D₃ (1,25-dihydroksykolekalsiferol) kan påvirke fosfatbalansen. Behandling med en fosfatbinder kan derfor vurderes ved tilstander med økte fosfatnivåer.

Vitamin D₃ skal forskrives med forsiktighet til pasienter som lider av sarkoidose eller andre granulomatøse lidelser på grunn av risikoen for økt metabolisme av vitamin D til den aktive formen, i tillegg til pasienter med lidelser forbundet med økt risiko for å utvikle hyperkalsemi (som visse maligniteter eller tyreotoksikose). Disse pasientene bør overvåkes med tanke på kalsiuminnholdet i serum og urin.

Behandling med kolekalsiferol over en lengre periode skal overvåkes årlig, med måling av serumkalsium, serumkreatinin og serumalbumin. Overvåking er spesielt viktig hos pasienter som får hjerteglykosider, visse diuretika og litium (se pkt. 4.5).

Hos eldre pasienter har hypervitaminose D vært forbundet med økt risiko for å falle. Anbefalt dose skal ikke overskrides.

Detremin anbefales ikke til barn under 12 år.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

- Fenytoin og barbiturater kan redusere effekten av kolekalsiferol ved å stimulere omdanningen av 25-hydroksykolekalsiferol og 1,25-dihydroksykolekalsiferol til inaktiv kalsitroinsyre. Dosejusteringer kan være nødvendig.
- Rifampicin og isoniazid kan redusere effekten av kolekalsiferol. Dosejusteringer kan være nødvendig.
- Pasienter som behandles med hjerteglykosider kan være ekstra utsatt for høye kalsiumnivåer og bør overvåkes med hensyn på EKG-parametre.
- Samtidig administrasjon av benzotiadiazinderivater (tiaziddiuretika) øker risikoen for hyperkalsemi på grunn av redusert utskillelse av kalsium i urinen.
- Behandling med kolekalsiferol kan øke den intestinale absorpsjonen av aluminium.
- Hvis kolekalsiferol kombineres med metabolitter eller analoger av vitamin D, anbefales nøye overvåking av serumkalsiumnivåene.
- Glukokortikoider kan øke metabolisme og eliminasjon av vitamin D. Dosejusteringer kan være nødvendig.
- Behandling med litium kan øke risikoen for å utvikle hyperparatyreoidisme. Samtidig behandling med kolekalsiferol bør overvåkes nøye med serumkalsium.
- Laksativer som inneholder flytende parafin kan hemme absorpsjonen av fettløselige vitaminer.
- Legemidler som forårsaker redusert fettabsorpsjon, som orlistat, eller midler som øker utskillelsen av gallsyre, som kolestyramin, kan redusere absorpsjonen av vitamin D. Dosejusteringer kan være nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Et tilstrekkelig inntak av vitamin D er nødvendig under graviditet og amming. Anbefalt inntak av vitamin D følger nasjonale og europeiske retningslinjer og anses å være omtrent 600 IE.

Graviditet

Detremin kan brukes under graviditet ved vitamin D-mangel. Under graviditet bør ikke det daglige inntaket overskride 4000 IE vitamin D. Doser over 600 IE bør bare brukes hvis det er absolutt indisert og nødvendig å korrigere vitamin D-mangel. Langvarig overdosering med vitamin D kan føre til fysisk og psykisk utviklingshemming, supravulvulær aortastenose og retinopati.

Dyrestudier har vist teratogene effekter ved høye doser vitamin D (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen indikasjoner på at vitamin D i terapeutiske doser er teratogent hos mennesker.

Amming

Detremin kan brukes under amming. Vitamin D og dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dette bør tas i betraktning dersom det gis tillegg av vitamin D til barnet.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av høye doser vitamin D på fertilitet. Normale endogene nivåer av vitamin D forventes imidlertid ikke å ha negative effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Detremin har ingen kjente bivirkninger som vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen av bivirkninger er ikke kjent. Følgende bivirkninger er rapportert:

Gastrointestinale sykdommer

Ikke kjent frekvens: forstoppelse, flatulens, kvalme, abdominalsmerter, diaré

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent frekvens: hyperkalsemi, hyperkalsiuri

Hud- og underhudssykdommer

Ikke kjent frekvens: overfølsomhetsreaksjoner som kløe, utslett, 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

Akutt eller kronisk overdose av vitamin D kan forårsake hypervitaminose D og hyperkalsemi. Symptomer på hyperkalsemi er tretthet, psykiatriske symptomer (f.eks. eufori, ørhet, forstyrret bevissthet), kvalme, oppkast, manglende matlyst, vekttap, tørste, polyuri, nyresteindannelse, nefrokalsinose, ekstraossøs forkalkning og nyresvikt, endret EKG, arytmi og pankreatitt. I isolerte tilfeller har forløpet vært beskrevet som fatalt.

Ventrikkeltømming, sammen med administrasjon av kull, kan vurderes hvis en svært høy dose er inntatt. Sollyss og videre administrasjon av vitamin D eller kalsium bør unngås. Rehydrering og behandling med diuretika, f.eks. furosemid, for å sikre adekvat diurese. Ved hyperkalsemi kan bisfosfonater eller kalsitonin og kortikosteroider gis. Behandlingen er rettet mot symptomene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Den biologisk aktive formen av vitamin D₃ stimulerer intestinal kalsiumabsorpsjon, kalsiumopptak i osteoidvev og frigjøring av kalsium fra beinvevet. I tynntarmen sørger den for raskt og forsinket kalsiumopptak. Passiv og aktiv transport av fosfat stimuleres også. I nyrene hemmer den utskillelse av kalsium og fosfat ved å sørge for tubulær resorpsjon. Dannelse av paratyreoidhormon (PTH) i biskjoldbruskkjertlene hemmes direkte av den biologisk aktive formen av vitamin D₃. Utskillelse av PTH hemmes i tillegg av det økte kalsiumopptaket i tynntarmen under påvirkning av biologisk aktivt vitamin D₃.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Doser av vitamin D₃ i kosten absorberes nesten fullstendig. Vitamin D₃ trenger fett for å kunne absorberes intestinally. Detremin inneholder olje, noe som forenkler den intestinale absorpsjonen. Dette gjør at Detremin kan tas uavhengig av måltider. Omtrent en uke etter inntak av en enkeltdose oppnås $t_{\max}$ av den aktive metabolitten 25-hydroksykolekalsiferol.

Vitamin D₃ lagres i fettvev, og den biologiske halveringstiden er omtrent 42 dager. Vitamin D₃ og dets metabolitter sirkulerer i blodet bundet til vitamin D-bindende protein.

Vitamin D₃ metaboliseres til den aktive metabolitten 25-hydroksykolekalsiferol, som metaboliseres ytterligere til den aktive metabolitten 1,25-dihydroksykolekalsiferol.

25-hydroksykolekalsiferol elimineres langsomt med en tilsynelatende halveringstid i serum på 42 dager, på grunn av den sakte elimineringen av modersubstansen. Elimineringen skjer hovedsakelig via galle og feces, men i noe grad også i urin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er observert teratogenitet i dyrestudier ved doser som er langt høyere enn det terapeutiske doseringsområdet for mennesker. Normale vitamin D-nivåer er ikke potensielt mutagene (Ames test). Ingen karsinogenitetsstudier er blitt utført. Det finnes ingen ytterligere relevant informasjon vedrørende sikkerhet utover det som fremkommer i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Olivenolje, rensset

DL-alfa-tokoferol (vitamin E)

Kapselskall

Gelatin

Glyserol

Vann

Sorbitol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

37 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar flasken i ytteresken for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brune glassflasker med aluminiumsforsegling som er lukket med et skrulokk av aluminium. Flasken er pakket i en eske.

Pakningsstørrelser: 90 eller 250 myke kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Renapharma AB
Riddargatan 16
SE-114 51 Stockholm
Sverige
tlf.: +46 18 7001140
e-post: info@renapharma.se

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14229

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. mars 2023

10. OPPDATERINGSDATO

08.11.2024