

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER,
INDGIVELSESVÆJE, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE,
LÆGEMIDLETS EMBALLAGE OG PAKNINGSSTØRRELSER I MEDLEMSSTATERNE**

Article 30 Referral for Calcichew D₃ (og relaterede navne) tyggetabletter (Calcium 500 mg og cholecalciferol 10 µg)

Medlemsland	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Lægemidlets navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesmåde	Emballage	Pakningsstørrelse
Østrig	Nycomed Austria GmbH	Cal - D - or	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20, 60, 120
Belgien	Christiaens Pharma	Stevit D ₃ 500mg /400 I.E	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder Unit dose (blister): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Unit dose (blister): 50
Danmark	Nycomed Danmark A/S	CaviD	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	100
Finland	Oy Leiras Finland Ab	Calcichew D3 Forte 500 mg/400 IU purutabletti	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder Unit dose (blister): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Unit dose (blister): 50
Tyskland	Jenapharm GmbH&Co KG	Calcilac KT	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder Unit dose (blister): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Unit dose (blister): 50
	Orion Pharma GmbH	Calcimagon-D3	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20, 50, 100 and 10 x 20
Grækenland	Nycomed Hellas S.A	Calcioral D3	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder Unit dose (blister): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Unit dose (blister): 50
Luxembourg	Christiaens Pharma	Stevit D3 500 mg/400 I.E	500 mg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180

Medlemsland	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Lægemidlets navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesmåde	Emballage	Pakningsstørrelse
			/ 10 µg			Unit dose (blister): PVC/PVdC/PE/Al	Unit dose (blister): 50
Holland	Christiaens B.V	Calci-Chew-D3 500 mg /400 I.E	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder Unit dose (blister): PVC/PVdC/PE/Al	Beholder: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Unit dose (blister): 50
Norge	Nycomed Pharma AS, Norway	Calcigran Forte	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	60, 100
Portugal	Laboratoires Theramex	Orocal-D3	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20, 60
Sverige	Nycomed Pharma AS, Norway	Calcichew D3	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder Unit dose (blister): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Unit dose (blister): 50
Sverige	Nycomed Pharma AS, Norway	Calcichew-D3 Spearmint	500 mg / 10 µg	Tyggetabletter	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20, 30, 60, 100, 120, 180

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF CALCITUGG (se bilag I)

- Spørgsmål vedrørende kvalitet

Den farmaceutiske dokumentation (modul 3) og de farmaceutiske oplysninger i produktresuméet er blevet harmoniseret, undtagen de afsnit, som skal indføres nationalt af medlemsstaterne, når det harmoniserede produktresumé gennemføres (afsnit 6).

- Spørgsmål vedrørende virkning

Afsnit 4.1. Terapeutiske indikationer

Efter en vurdering af dokumentationen tilvejebragt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og en vurdering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU i relation til brugen af calciumcarbonat og cholecalciferol, blev følgende tekst anset for den mest velegnede harmoniserede tekst for indikationer i afsnit 4.1.:

4.1. Terapeutiske indikationer

Forebyggelse og behandling af vitamin D- og calciummangel hos ældre.

Vitamin D og calciumtilskud gives som adjuverende behandling i forbindelse med behandling af osteoporose hos patienter, der har risiko for vitamin D- og calciummangel.

Afsnit 4.2. Dosering og indgivelsesmåde

Efter en vurdering af dokumentationen tilvejebragt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og en vurdering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU i relation til brugen af calciumcarbonat og cholecalciferol, blev følgende tekst anset for den mest velegnede harmoniserede tekst for dosering i afsnit 4.2.:

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne og ældre:

1 tyggetablet daglig. Tabletten kan tygges eller suges.

Nedsat leverfunktion:

Det er ikke nødvendigt at ændre dosis.

Nedsat nyrefunktion:

Calcichew D₃ (og tilknyttede navne) bør ikke anvendes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

- Spørgsmål vedrørende sikkerhed

Afsnit 4.3. Kontraindikationer

Efter en vurdering af dokumentationen tilvejebragt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og en vurdering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU i relation til brugen af calciumcarbonat og cholecalciferol blev den mest velegnede harmoniserede tekst for kontraindikationer i afsnit 4.3. godkendt (se bilag III). Teksten i det harmoniserede produktresumé er ikke så forskellig fra de aktuelt godkendte produktresuméer, at den vil ændre klinisk praksis væsentligt.

Afsnit 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Efter en vurdering af dokumentationen tilvejebragt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og en vurdering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU i relation til brugen af calciumcarbonat og cholecalciferol, blev den mest velegnede harmoniserede tekst for særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen i afsnit 4.4. godkendt (Se bilag III). Teksten i det harmoniserede produktresumé er ikke så forskellig fra de aktuelt godkendte produktresuméer, at den vil ændre klinisk praksis væsentligt.

Afsnit 4.6. Graviditet og amning

Efter en vurdering af dokumentationen tilvejebragt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og en vurdering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU i relation til brugen af calciumcarbonat og cholecalciferol blev den mest velegnede harmoniserede tekst for graviditet i afsnit 4.6. godkendt (se bilag III).

Afsnit 4.8. Bivirkninger

Efter en vurdering af dokumentationen tilvejebragt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og en vurdering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU i relation til brugen af calciumcarbonat og cholecalciferol blev den mest velegnede harmoniserede tekst for bivirkninger i afsnit 4.8. godkendt (se bilag III).

Alle de øvrige afsnit i produktresuméet blev harmoniseret som et resultat af indbringelsesproceduren (med nedenstående undtagelse, Administrative spørgsmål).

- Administrative spørgsmål

Følgende dele af produktresuméet blev ikke harmoniseret og skal indføres på nationalt plan af hver medlemsstat i forbindelse med gennemførelsen af det harmoniserede produktresumé: Lægemidlets navn, indehaveren af markedsføringstilladelse, markedsføringstilladelsens nummer, dato for første markedsføringstilladelse/fornyelse af markedsføringstilladelsen, dato for revision af teksten.

Risk/benefit-hensyn

På basis af den dokumentation, der er indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og de faglige drøftelser i udvalget fandt CPMP, at benefit/risk-forholdet for Calcichew D₃ er gunstigt for brug i relation til forebyggelse og behandling af vitamin D- og calciummangel hos ældre, vitamin D og calciumtilskud gives som adjuverende behandling i forbindelse med behandling af osteoporose hos patienter, der har risiko for vitamin D- og calciummangel.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméerne og endvidere at harmonisere det tekniske dokument – modul 3 (kvalitet),
- produktresuméet, som indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de faglige drøftelser i udvalget,

har CPMP anbefalet en ændring af markedsføringstilladelserne. Udkast til produktresumé fremgår af bilag III til udtalelsen.

BILAG III

PRODUKTRESUME

**BEMÆRK: DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS
BESLUTNING VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG PÅ
DET TIDSPUNKT.**

**DEN BLIVER IKKE EFTERFØLGENDE VEDLIGEHOLDT ELLER OPDATERET AF
EMEA OG REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE
TEKST.**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Calcichew-D₃ og tilhørende navne (se Annex I) 500 mg/10 µg tyggetabletter

[Skal udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 tablet indeholder:

Calcium 500 mg
som calciumcarbonat

Cholecalciferol (vitamin D₃) 10 mikrogram (400 IU)
som cholecalciferol koncentrat (pulverform)

Hjælpestoffer er anført under punkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tyggetabletter.

Tabletten er rund, hvid og konveks. Kan have små pletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse og behandling af vitamin D- og calciummangel hos ældre.

Vitamin D og calciumtilskud gives som adjuverende behandling i forbindelse med behandling af osteoporose hos patienter, der har risiko for vitamin D- og calciummangel.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne og ældre: 1 tyggetablet daglig.
Tabletten kan tygges eller suges.

Nedsat leverfunktion:

Det er ikke nødvendigt at ændre dosis.

Nedsat nyrefunktion:

Calcichew-D₃ (og tilhørende navne) bør ikke anvendes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.

4.3 Kontraindikationer

- Sygdomme og/eller tilstande, der medfører hypercalcæmi og/eller hypercalcuria
- Nephrolitiasis
- Hypervitaminosis D
- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Calcichew-D3 (og tilhørende navne) indeholder aspartam og bør ikke anvendes til patienter med phenylketonuri.

Ved langtidsbehandling bør serumcalcium følges, og nyrefunktionen bør følges ved serumkratinin målinger. Målingerne er specielt vigtige hos ældre patienter i samtidig behandling med hjerteglykosider eller diuretika (se punkt 4.5) og hos patienter med kraftig tendens til dannelse af calculus. I tilfælde af hypercalcæmi eller ved tegn på nedsat nyrefunktion bør dosis nedsættes, eller behandlingen seponeres.

Vitamin D bør anvendes med forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, og koncentrationen på calcium og fosfatniveauerne bør monitoreres. Risikoen for forkalkning af bindevæv bør tages i betragtning. Hos patienter med kraftigt nedsat nyrefunktion metaboliseres vitamin D i form af cholecalciferol ikke normalt, og andre former af vitamin D bør anvendes (se punkt 4.3).

Calcichew-D3 (og tilhørende navne) bør gives med forsigtighed til patienter med sarcoidose på grund af risikoen for øget metabolisme af vitamin D til dets aktive form. Disse patienter bør monitoreres med hensyn til serumcalcium og urin.

Calcichew-D3 (og tilhørende navne) bør anvendes med forsigtighed til immobiliserede patienter med osteoporose, på grund af øget risiko for hypercalcæmi.

Indholdet af vitamin D (400 IU) i Calcichew-D3 (og tilhørende navne) bør tages i betragtning ved ordinerings af andre lægemidler med indhold af vitamin D. Yderligere doser af calcium eller vitamin D bør tages under nøje medicinsk overvågning. I sådanne tilfælde er det nødvendigt hyppigt at overvåge niveauet af serumcalcium og udskillelsen af calcium i urinen.

Calcichew-D3 (og tilhørende navne) bør ikke anvendes til børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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.

Systemiske kortikosteroider nedsætter absorptionen af calcium. Ved samtidig behandling kan det være nødvendigt at øge dosis af Calcichew-D3 (og tilhørende navne).

Samtidig behandling med ion-bytter resiner (som cholestyramin) eller laksantia (som paraffinolie) kan nedsætte den gastrointestinale absorption af vitamin D.

Calciumcarbonat kan påvirke absorptionen af samtidig administrerede tetracyclinpræparater. Derfor bør tetracyclinpræparater tages mindst to timer før eller fire til seks timer efter oral indtagelse af calcium.

Hypercalcæmi kan øge toksiciteten af hjerteglykosider i forbindelse med calcium- og vitamin D-behandling. Patienter bør monitoreres med hensyn til elektrokardiogram (EKG) og serumcalcium-niveau.

Hvis en bisphosphonat eller natriumflourid anvendes samtidigt, bør dette lægemiddel tages mindst tre timer før indtagelsen af Calcichew-D3 (og tilhørende navne), da den gastrointestinale absorption kan blive nedsat.

Oxalsyre, der findes i rabarber og spinat, samt fytinsyre, der findes i fuldkornsprodukter, kan hæmme optagelsen af calcium ved dannelse af uopløselige forbindelser med calciumioner. Patienten bør ikke tage calcium inden for to timer før og efter indtagelse af fødevarer med højt indhold af oxalsyre og fytinsyre.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

I forbindelse med graviditet bør den daglige indtagelse ikke overstige 1500 mg calcium og 600 IU vitamin D. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet ved høje doser af vitamin D.

Gravide kvinder bør undgå overdoser af calcium og vitamin D, da permanent hypercalcæmi har været forbundet med skadelige virkninger på fostrets udvikling. Der er ingen indikationer på, at vitamin D i terapeutiske doser er teratogent hos mennesker. Calcichew-D3 (og tilhørende navne) kan anvendes i tilfælde af calcium- og vitamin D-mangel.

Amning:

Calcichew-D3 (og tilhørende navne) kan anvendes i forbindelse med amning. Calcium og vitamin D₃ udskilles i modermælk. Dette bør tages i betragtning ved anvendelse af tilskud af vitamin D til barnet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. En sådan effekt er dog højst usandsynlig.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er anført nedenfor efter organsystem og frekvens. Frekvens er defineret som ikke almindelig ($>1/1000$, $<1/100$) eller sjælden ($>1/10.000$, $<1/1000$).

Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser

Ikke almindelige: Hypercalcæmi og hypercalcuri.

Gastrointestinale lidelser

Sjældne: Obstipation, flatulens, kvalme, abdominale smerter og diare.

Dermatologiske lidelser

Sjældne: Pruritus, udslæt og urticaria.

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre hypervitaminose og hypercalcæmi. Symptomer på hypercalcæmi kan omfatte anoreksi, tørst, kvalme, opkastning, obstipation, abdominal smerter, muskelsvaghed, træthed, mentale forstyrrelser, polydipsi, polyuri, knoglesmerter, nephrocalcinose, nyresten og i alvorlige tilfælde hjerterytmier. Ekstrem hypercalcæmi kan medføre coma og død. Vedvarende høje calciumniveauer kan medføre irreversibel nyreskade og forkalkning af bindevæv.

Behandling af hypercalcæmi: Behandling med calcium og vitamin D skal seponeres. Behandling med thiazid-diuretika, litium, vitamin A, vitamin D og hjerteglykosider skal ligeledes seponeres. Mavetømning af patienter med nedsat bevidsthed. Rehydrering, og afhængig af sværhedsgraden, isoleret eller kombineret behandling med loop- diuretika, biphosphonater, calcitonin og kortikosteroider. Serumelektrolytter, nyrefunktion og diurese skal monitoreres. I alvorlige tilfælde skal EKG og CVP følges.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Terapeutisk klassifikation

ATC kode: A 12 AX Mineraler

Vitamin D øger den intestinale absorption af calcium.

Administration af calcium og vitamin D₃ modvirker stigningen i parathyroidea hormon (PTH), der er forårsaget af calciummangel, og som medfører øget resorption af knoglervæv.

En klinisk undersøgelse af indlagte patienter med vitamin D-mangel viste, at et dagligt indtag af to tabletter Calcichew-D3 (og tilhørende navne) i seks måneder normaliserede værdien af den 25-hydroxylerede metabolit af vitamin D₃ og reducerede sekundær hyperparathyroidisme og alkaliske fosfataser.

En dobbelt-blind, placebo kontrolleret undersøgelse af 18 måneders varighed, der omfattede 3270 indlagte kvinder i alderen 84 år +/- 6 år, der blev behandlet med tilskud af vitamin D (800 IU/dag) og calciumfosfat (svarende til 1200 mg calcium/dag), viste en signifikant fald i udskillelsen af PTH. Efter 18 måneder viste en "intent-to-treat" analyse 80 hoftefrakturer i calcium/vitamin D-gruppen og 110 frakturer i placebogruppen (p=0,004). En follow-up undersøgelse efter 36 måneder viste 137 kvinder med mindst en hoftefraktur i calcium/vitamin D-gruppen (n=1176) og 178 i placebogruppen (n=1127) (p≤ 0,02).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Calcium

Absorption: Mængden af calcium, der absorberes via den gastrointestinale kanal er ca. 30 % af indtaget dosis.

Distribution og metabolisme: 99 % af kroppens calcium er koncentreret i den hårde struktur i knogler og tænder. Den resterende 1 % findes i de intra- og ekstracellulære væsker. Ca. 50 % af totalt blodcalcium findes som den fysiologisk aktive ioniserede form med ca. 10 % bundet som komplekser til citrat, fosfat eller andre anioner, de resterende 40 % er bundet til proteiner, primært albumin.

Elimination: Calcium udskilles via fæces, urin og sved. Den renale udskillelse afhænger af den glomerulære filtration og den tubulære reabsorption af calcium.

Vitamin D

Absorption: Vitamin D absorberes let i tyndtarmen.

Distribution og metabolisme: Cholecalciferol og dets metabolitter findes i blodet bundet til et specifikt globulin. Cholecalciferol omdannes i leveren ved hydroxylering til den aktive form 25-hydroxycholecalciferol. Dette omdannes yderligere til 1,25-hydroxycholecalciferol i nyrerne. 1,25-hydroxycholecalciferol er den metabolit, der er ansvarlig for øget absorption af calcium. Vitamin D, der ikke metaboliseres, lagres i fedt- og muskelvæv.

Elimination: Vitamin D udskilles i fæces og urin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ved doser, der langt overstiger den humane terapeutiske dosis, er der observeret teratogenicitet i dyreforsøg. Der findes ingen relevante oplysninger om sikkerheden ud over det, der fremgår af andre dele af dette produktresumé.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Sorbitol
Povidon
Isomalt
Smagsstoffer (citron eller pebermynte)
Magnesiumstearat
Aspartam
Mono- og diglycerider af fedtsyrer
Tocoferol
Vegetabilsk fedt
Saccharose
Gelatine
Majsstivelse

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

High density polyethylene beholder: 3 år.
Blisterpakning: 2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

High density polyethylene beholder
Må ikke opbevares ved over 30⁰ C. Hold beholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt.
Blisterpakning
Må ikke opbevares ved over 25⁰ C. Skal opbevares i den originale emballage.

6.5 Emballage

Tyggetabletterne pakkes i:
High density polyethylene tabletbeholder
Pakningsstørrelser: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 og 180 tabletter.

Blisterpakning (PVC/PE/PVdC/Al) (tabletter med citronsmag)
Pakningsstørrelser: 50 x 1 tabletter (unit dose)

Ikke alle pakninger er nødvendigvis markedsført.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering og destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

(Udfyldes nationalt – se Annex I)

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN