

BILAG I

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

Article 30 Referral for Calcium Nycomed (og relaterede navn) tyggetabletter (calciumcarbonat)

Medlemsland	Indehaver af markedsføringsstilladelse n	Lægemidlets navn	Styrke	Lægemiddelfor m	Indgivelsesmå de	Emballage	Pakningsstørrelse
Belgien	Christiaens Pharma	Calci-Chew	500 mg	Tyggetablet	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20, 50, 100
Finland	Oy Leiras Finland Ab	Calcichew 500 mg purutabletti	500 mg	Tyggetablet	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20, 100
Finland	Oy Leiras Finland Ab	Calcichew Spearmint 500 mg purutabletti	500 mg	Tyggetablet	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20, 100
Tyskland	Orion Pharma GmbH	Calcimagon 500 mg	500 mg	Tyggetablet	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20, 50, 100 og 10 x100
Grækenland	Nycomed Hellas S.A.	Calcioral	500 mg	Tyggetablet	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20
Luxembourg	Christiaens Pharma	Calcichew	500 mg	Tyggetablet	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	20, 50, 100
Holland	Christiaens B.V	Calci-Chew 500 mg	500 mg	Tyggetablet	Oral	Beholder: Polyethylene (PEHD) Unit dose(blisters): PVC/PVdC/PE/Al	Beholder: 15, 30, 60, 90 Unit dose (blisters): 50
	Christiaens B.V	Calci-Chew 1000 mg	1000 mg	Tyggetablet	Oral	Polyethylene (PEHD) Beholder Unit dose(blisters): PVC/PVdC/PE/Al	30, 60, 90, 100 Unit dose (blisters): 50
Spanien	Altana Pharma S.A	Mastical	500 mg	Tyggetablet	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	60, 90
Sverige	Nycomed AB	Calcitugg	500 mg	Tyggetablet	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder	60, 100

Medlemsland	Indehaver af markedsføringsstilladelse n	Lægemidlets navn	Styrke	Lægemiddelfor m	Indgivelsesmå de	Emballage	Pakningsstørrelse
	Nycomed AB	Calcitugg 1000 mg	1000 mg	Tyggetablet	Oral	Polyethylene (PEHD) beholder Unit dose(blistre): PVC/PVdC/PE/Al	30, 60, 90, 100 Unit dose (blistre): 50

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, blev følgende tekst anset for den mest velegnede harmoniserede tekst for indikationer i afsnit 4.1.:

4.1. Terapeutiske indikationer

Forebyggelse og behandling af calciummangel. Calciumtilskud som supplement til specifik behandling ved forebyggelse og behandling af osteoporose. Phosphatbindere ved hyperphosphatæmi

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, blev følgende tekst anset for den mest velegnede harmoniserede tekst for dosering i afsnit 4.2.:

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Forebyggelse og behandling af calciummangel

Voksne: 500 – 1.500 mg pr. dag

Børn: 500 -1.000 mg pr. dag

Tillægsterapi ved osteoporose

Voksne: 500 -1.500 mg pr. dag

Hyperphosphatæmi

Individuel dosering. En daglig dosis på 2-8 g calcium bør ofte opdeles i 2-4 doser. Tabletterne bør tages i forbindelse med et måltid, så phosphatet bindes i maden.

Tabletten bør tygges eller suttes.

- 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 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, 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 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 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 Calcitugg er gunstigt for brug i relation til forebyggelse og behandling af calciummangel, som supplement til specifik behandling ved forebyggelse og behandling af osteoporose og som fosfatbindere ved hyperphosphatæmi.

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

Calcitugg og tilhørende navne (se Annex I) 500 mg /1000 mg tyggetabletter

[Skal udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 tablet af 500 mg indeholder:

Calcium	500 mg
som calciumcarbonat	

1 tablet af 1000 mg indeholder:

Calcium	1000 mg
som calciumcarbonat	

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tyggetabletter.

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse og behandling af calciummangel. Calciumtilskud givet som en adjuverende behandling til specifik behandling i forbindelse med forebyggelse og behandling af osteoporose. Fosfatbinder ved hyperfosfatæmi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Forebyggelse og behandling af calciummangel:

Voksne: 500 –1500 mg daglig

Børn: 500 – 1000 mg daglig

Forebyggelse og behandling af osteoporose:

Voksne: 500 –1500 mg daglig

Hyperfosfatæmi:

Individuel dosering. Det kræver ofte 2 - 8 g calcium daglig fordelt på 2 - 4 doser. Tabletterne bør tages sammen med måltider for at binde fosfat fra maden.

Tyggetabletterne bør tygges eller suges.

4.3 Kontraindikationer

- Sygdomme og/eller andre tilstande, der medfører hypercalcæmi og /eller hypercalciuri
- Nephrolithiasis
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Calcitugg (og tilhørende navne) tyggetabletter indeholder aspartam og bør ikke anvendes til patienter med phenylketonuri.

Tyggetabletter bør kun gives til patienter med nyresvigt, hvis der samtidig undersøges for hyperfosfatæmi. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft nyresten.

Der er risiko for hypercalcæmi med efterfølgende svækket nyrefunktion ved høj-dosis behandling og især ved samtidig behandling med D-vitamin. Serum- og urincalciumniveauerne bør følges og nyrefunktionen overvåges hos disse patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Thiazid-diuretika nedsætter udskillelse af calcium med 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 Calcitugg (og tilhørende navne).

Calciumcarbonat kan påvirke absorptionen af samtidigt administreret tetracyklinpræparater. Derfor bør tetracyklinpræparater tages mindst to timer før eller fire til seks timer efter oral indtagelse af calcium.

Hypercalcæmi kan øge toksiciteten af hjerteglykosider i forbindelse med calciumbehandling. Patienter bør monitoreres med hensyn til elektrokardiogram (EKG) og serumcalcium niveauer.

Hvis bisphosphonater eller natriumflourid anvendes samtidigt, bør dette lægemiddel tages mindst 3 timer før indtagelsen af Calcitugg (og tilhørende navne), da den gastrointestinale absorption kan være nedsat.

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

4.6 Graviditet og amning

Den anbefalede daglige indtagelse er 1000 - 1300 mg calcium (sum af mad og eventuelt calciumtilskud) for raske gravide og ammende kvinder. I forbindelse med graviditet bør den daglige mængde calcium ikke overstige 1500 mg. Betydelige mængder calcium udskilles i modermælk i forbindelse med amning.

Calcitugg (og tilhørende navne) kan, i tilfælde af calciummangel, anvendes i forbindelse med graviditet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er anført nedenfor efter organsystem og frekvens. Frekvens er defineret således: Ikke almindelig ($> 1/10.000$, $< 1/100$) eller sjælden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser

Ikke almindelig: Hypercalcæmi og hypercalcuri.

Gastrointestinale lidelser

Sjældne: Obstipation, flatulens, kvalme, abdominalsmerter 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, opkastninger, obstipation, abdominal smerter, muskelsvaghed, træthed, mentale forstyrrelser, polydipsi, polyuri, knoglesmerter, nephrocalcinose, nyresten og i alvorlige tilfælde hjertearytmier. Ekstrem hypercalcæmi kan medføre coma og død. Vedvarende høje calciumniveauer medføre irreversibel nyreskade og forkalkning af bindevæv.

Behandling af hypercalcæmi: Behandlingen med calcium skal seponeres. Behandling med thiazid-diuretika, lithium, 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 EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: A12A A04 Mineraler

Tilstrækkeligt indtag af calcium er vigtigt under vækst, graviditet og amning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Fordeling og metabolisme: 99 % af kroppens calcium er koncentreret i den hårde struktur i knogler og tænder. Den resterende 1 % findes i intra- og ekstracellulærvæskerne. Omkring 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 glomerulær filtration og tubulær reabsorption.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ingen relevant information vedrørende sikkerhed udover det, der allerede er nævnt andre steder i SPC'et.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Sorbitol
Povidon
Isomalt
Aroma (appelsin eller pebermynte)
Magnesiumstearat
Aspartam
Mono- og diglycerider af fedtsyrer.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

High density polyethylen tabletbeholder: 3 år
Blisterpakning: 2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

High density polyethylen tabletbeholder:
Må ikke opbevares over 30°C. Hold beholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt.
Blisterpakning:
Må ikke opbevares over 25°C. Opbevares i original karton.

6.5 Emballage (art og indhold)

Tyggetabletterne pakkes i:
High density polyethylen tabletbeholder:
Pakningsstørrelser: 20, 30, 50, 60, 90, 120 og 180 tyggetabletter (500 mg), 60 tabletter (1000 mg).

Blisterpakning (PVC/PE/PVdC/Al)
Pakningsstørrelse: 50 x 1 tablet (unit dose)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

(Udfyldes nationalt – se Annex I)

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN