

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ, MYYNTELUVAN HALTIJOISTA, PAKKAUKSISTA JA
PAKKAUSKOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Artikkeli 30 Viittaus Calcichew D₃ mite (ja siihen liittyvät nimet) purutabletti (kalsium 500 mg + kolekalsiferoli 5 µg)

Jäsenvaltio	MAH	Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Pakkaus	Pakkauskoot
Belgium	Christiaens Pharma	Steovit-D ₃ 500 mg/200 I.E	500 mg / 5 µg	Purutabletti	Suun kautta	Bottle: Polyethylene (PEHD) * Unit dose: PVC/PVDC/PE-blister	Bottle: 30, 60, 100 * Unit dose
Denmark	Nycomed Denmark A/S	Calcichew-D3	500 mg / 5 µg	Purutabletti	Suun kautta	Polyetyleni-(PEHD)purkki	100
Finland	Oy Leiras Finland Ab	Calcichew-D3 purutabletti	500 mg / 5 µg	Purutabletti	Suun kautta	Polyetyleni-(PEHD)purkki	20, 30, 60, 90, 100, 120
Italy	SPA Società Prodotti Antibiotici S.p.a	Calciospa D3	500 mg / 5 µg	Purutabletti	Suun kautta	Polyetyleni-(PEHD)purkki	20, 30, 60, 90, 100, 120
Luxembourg	Christiaens Pharma	Steovit D3 500 mg/200 I.E.	500 mg / 5 µg	Purutabletti	Suun kautta	Polyetyleni-(PEHD)purkki	30, 60, 100
Netherlands	Christiaens B.V	Calci-chew D3 500mg/200 I.E	500 mg / 5 µg	Purutabletti	Suun kautta	Polyetyleni-(PEHD)purkki	90
Norway	Nycomed Pharma AS, Norway	Nycoplus Calcigran	500 mg / 5 µg	Purutabletti	Suun kautta	Polyetyleni-(PEHD)purkki	100
Sweden	Nycomed Pharma AS, Norway	Calcichew - D3 Mite	500 mg / 5 µg	Purutabletti	Suun kautta	Polyetyleni-(PEHD)purkki	20, 30, 60, 90, 100, 120, 180

* Ei dokumentoitu harmonisoidussa hakemuksessa. Poistettu harmonisoidusta SPC:stä.

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEEENVETO CALCITUGGIN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (Ks. liite I)

- Laatusseikat

Valmisteyhteenvedon farmaseuttinen dokumentaatio (moduuli 3) ja tiedot oli harmonisoitu, lukuun ottamatta kohtia, jotka on lisättävä kansallisesti jäsenvaltioissa harmonisoidun valmisteyhteenvedon toteuttamisen yhteydessä (kohta 6).

- Tehokkuusseikat

Kohta 4.1. Käyttöaiheet

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation arvioinnin jälkeen ja Kalsiumkarbonaatin ja Kolekalsiferolin kliinistä käyttöä EU:n alueella koskevien tämänhetkisten käytäntöjen arvioinnin perusteella katsottiin seuraava kaikkein sopivimmaksi harmonisoiduksi tekstiksi kohtaan 4.1 Käyttöaiheet:

4.1 Käyttöaiheet

D-vitamiinin ja kalsiumin puutteen ehkäisy ja hoito.

D-vitamiini- ja kalsiumlisä osteoporoosihoidon tukena, jos potilaalla on D-vitamiinin ja kalsiumin puutteen riski.

Kohta 4.2. Annostus ja antotapa

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation arvioinnin jälkeen ja Kalsiumkarbonaatin ja Kolekalsiferolin kliinistä käyttöä EU:n alueella koskevien tämänhetkisten käytäntöjen arvioinnin perusteella katsottiin seuraava kaikkein sopivimmaksi harmonisoiduksi tekstiksi kohtaan 4.2 Annostus:

4.2 Annostus ja antotapa

Osteoporoosin tukihoito

1 purutabletti 2–3 kertaa vuorokaudessa

Kalsiumin ja D-vitamiinin puute

Aikuiset: 1 purutabletti 1–3 kertaa vuorokaudessa

Lapset: 1 purutabletti 1–2 kertaa vuorokaudessa

Tabletti pureskellaan tai imeskellään.

Annostus maksan vajaatoimintaa sairastaville

Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ei tulisi käyttää Calcichew D₃ mite (ja sen liitännäisnimet) -valmistetta.

- Turvallisuusseikat

Kohta 4.3. Vasta-aiheet

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Kalsiumkarbonaatin ja Kolekalsiferolin EU:n alueella koskevien tämänhetkisten kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen hyväksyttiin sopivin harmonisoitu teksti kohtaan 4.3 Vasta-aiheet (ks. liite III). Harmonisoidun valmisteyhteenvedon teksti ei eroa siinä määrin tämänhetkisistä hyväksytyistä valmisteyhteenvedoista, että se muuttaisi merkittävästi kliinistä käytäntöä.

Kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät toimenpiteet

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Kalsiumkarbonaatin ja Kolekalsiferolin käyttöä EU:n alueella koskevien tämänhetkisten kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen hyväksyttiin sopivin harmonisoitu teksti kohtaan 4.4 Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimenpiteet (ks. liite III). Harmonisoidun valmisteyhteenvedon teksti ei eroa siinä määrin tämänhetkisistä hyväksytyistä valmisteyhteenvedoista, että se muuttaisi merkitsevästi kliinistä käytäntöä.

Kohta 4.6. Raskaus ja imetys

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Kalsiumkarbonaatin ja Kolekalsiferolin EU:n alueella koskevien tämänhetkisten kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen hyväksyttiin sopivin harmonisoitu teksti kohtaan 4.6 Raskaus (ks. liite III).

Kohta 4.8. Haittavaikutukset

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Kalsiumkarbonaatin ja Kolekalsiferolin EU:n alueella koskevien tämänhetkisten kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen hyväksyttiin sopivin harmonisoitu teksti kohtaan 4.8 Haittavaikutukset (ks. liite III).

Kaikki muut valmisteyhteenvedon kohdat harmonisoitiin lausuntopyyntömenettelyn tuloksena (lukuun ottamatta Hallinnollisia kysymyksiä ks. jäljempänä):

- Hallinnolliset kysymykset

Valmisteyhteenvedon muut kohdat, joita ei harmonisoitu ja jotka on lisättävä kansallisesti harmonisoidun valmisteyhteenvedon toteuttamisen yhteydessä, ovat seuraavat: Tuotteen nimi, Myyntiluvan haltija, Myyntiluvan numero, Myyntiluvan myöntämis/uudistamispäivä, Tekstin muuttamispäivä.

Hyödyn ja riskien arviointi

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella CPMP katsoi, että Calcichewin D₃ mite hyöty/riskisuhde on suotuista käytettäessä sitä D-vitamiinin ja kalsiumin puutteen ehkäisy ja hoito. D-vitamiini- ja kalsiumlisä osteoporoosihoidon tukena, jos potilaalla on D-vitamiinin ja kalsiumin puutteen riski.

VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- käsittelypyyntö koski valmisteyhteenvedojen harmonisointia, ja sen lisäksi teknisen asiakirjan harmonisointia - moduuli 3 (laatu),
- myyntiluvan haltijan (haltijoiden) ehdottaman valmisteyhteenvedon arviointi perustuu esitettyihin asiakirjoihin ja komiteassa käytyyn tieteelliseen keskusteluun,

CPMP on suositellut niiden valmisteiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo on lausunnon liitteessä III.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

HUOMIOITAVAA: OHEINEN VALMISTEYHTEENVETO OLI TÄTÄ TUTKIMUSPYYNTÖÄ KOSKEVAN KOMISSION PÄÄTÖKSEN LIITTEENÄ. TEKSTI OLI AJANTASAINEN PÄÄTÖKSENTEKOHEIKELLÄ.

TEKSTIÄ EI TÄMÄN JÄLKEEN PÄIVITETÄ EMEAN TOIMESTA EIKÄ SE SEN VUOKSI VÄLTÄMÄTTÄ VASTAA TÄMÄNHETKISTÄ TEKSTIÄ.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calcichew-D₃ mite ja vastaavat tuotenimet (kts. Liite I) 500 mg / 5µg purutabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää 500 mg kalsiumia kalsiumkarbonaattimuodossa ja 5 mikrog (200 KY) kolekalsiferolia (D₃-vitamiini) kolekalsiferolitiivisteinä (jauhemuodossa).
Apuaineet, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Pyöreä, valkoinen, päällystämätön ja kupera tabletti, jossa voi olla pieniä täpliä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

D-vitamiinin ja kalsiumin puutteen ehkäisy ja hoito.

D-vitamiini- ja kalsiumlisä osteoporoosihoidon tukena, jos potilaalla on D-vitamiinin ja kalsiumin puutteen riski.

4.2 Annostus ja antotapa

Osteoporoosin tukihoito

1 purutabletti 2–3 kertaa vuorokaudessa

Kalsiumin ja D-vitamiinin puute

Aikuiset: 1 purutabletti 1–3 kertaa vuorokaudessa

Lapset: 1 purutabletti 1–2 kertaa vuorokaudessa

Tabletti pureskellaan tai imeskellään.

Annostus maksan vajaatoimintaa sairastaville

Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ei tulisi käyttää Calcichew-D₃ mite (vastaavat tuotenimet)-valmistetta.

4.3 Vasta-aiheet

- Hyperkalsemiaa ja/tai hyperkalsiuriaa aiheuttavat sairaudet ja/tai tilat
- Munuaiskivitauti
- D-vitamiinimyrkytys
- Yliherkkyyks vaikuttaville aineille tai jollekin apuaineista

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Calcichew-D₃ mite (vastaavat tuotenimet)-purutabletit sisältävät aspartaamia, joten fenyyliketonuriaa sairastavien tulisi välttää niiden käyttöä.

Pitkään jatkuvan hoidon aikana seerumin kalsiumtasoja tulisi tarkkailla ja munuaisten toimintaa tulisi seurata mittaamalla seerumin kreatiniinipitoisuus. Seuranta on erityisen tärkeää, jos ikääntynyttä potilasta hoidetaan samanaikaisesti sydänglykosideilla tai diureeteilla (katso kohta 4.5) tai jos potilas on hyvin altis munuais kivien muodostumiselle. Jos ilmenee hyperkalsemiaa tai munuaisten toiminta heikkenee, annosta tulee pienentää tai hoito lopettaa.

D-vitamiinia tulee käyttää varoen, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, ja hoidon vaikutusta kalsium- ja fostaattitasoihin tulee tarkkailla. Pehmytkudosten kalkkiutumisen vaara tulee ottaa huomioon. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, kolekalsiferolimudossa oleva D-vitamiini ei metaboloidu normaalisti, joten muita D-vitamiinin muotoja tulisi käyttää (katso kohta 4.3, Vasta-aiheet).

Calcichew-D₃ mite (vastaavat tuotenimet)-purutabletteja tulisi määrätä varoen sarkoidoosia sairastaville, sillä D-vitamiinin metaboloituminen aktiiviseen muotoonsa saattaa lisääntyä. Näiden potilaiden seerumin ja virtsan kalsiumpitoisuutta tulisi seurata.

Liikkumattomien osteoporoosipotilaiden tulee käyttää Calcichew-D₃ mite (vastaavat tuotenimet)-purutabletteja varoen suurentuneen hyperkalsemiariskin takia.

Calcichew-D₃ mite (vastaavat tuotenimet)-purutablettien D-vitamiinipitoisuus (200 KY) tulee ottaa huomioon määrättäessä muita D-vitamiinia sisältäviä lääkkeitä. Muita kalsium- tai D-vitamiinivalmisteita tulisi käyttää lääkärin tarkassa seurannassa. Tällaisissa tapauksissa seerumin kalsiumtasoa ja kalsiumin eritystä virtsaan on tarpeen tarkkailla usein.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiatsididiureetit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan. Suurentuneen hyperkalsemian riskin vuoksi seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti tiatsididiureettien kanssa.

Systeemiset kortikosteroidit vähentävät kalsiumin imeytymistä. Calcichew-D₃ mite (vastaavat tuotenimet)-annosta on ehkä tarpeen suurentaa kun valmistetta käytetään samanaikaisesti systeemisten kortikosteroidien kanssa.

Samanaikainen hoito ioninvaihtajaresiineillä, kuten kolestyraamilla, tai hoito laksatiiveilla, kuten paraffiiniöljyllä, saattaa vähentää D-vitamiinin imeytymistä mahasuolikanavasta.

Kalsiumkarbonaatti saattaa vaikuttaa samanaikaisesti käytettyjen tetrasykliinivalmisteiden imeytymiseen. Tämän vuoksi tetrasykliinivalmisteet tulisi ottaa ainakin kaksi tuntia ennen kalsiumvalmisteen ottamista suun kautta tai 4–6 tuntia sen jälkeen.

Hyperkalsemia saattaa lisätä sydänglykosidien toksisuutta kalsium- ja D-vitamiinihoidon aikana. Potilaiden sydänsähkökäyrää (EKG) ja seerumin kalsiumtasoa tulisi tarkkailla.

Jos samanaikaisesti käytetään bisfosfonaattia tai natriumfluoridia, ne tulisi ottaa vähintään kolme tuntia ennen Calcichew-D₃ mite (vastaavat tuotenimet)-valmisteen ottamista, koska niiden imeytyminen ruuansulatuskanavasta saattaa heikentyä.

Oksaalihappo (jota on pinaatissa ja raparperissa) ja fytinihappo (jota on kokojyväviljassa) saattavat estää kalsiumin imeytymistä muodostamalla liukenemattomia yhdisteitä kalsiumionien kanssa. Kalsiumvalmisteita ei tulisi ottaa kahteen tuntiin runsaasti oksaali- ja fytinihappoa sisältävän ruuan syömisen jälkeen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden aikana päivittäinen kalsiumin saanti ei saisi ylittää 1500 mg:aa ja päivittäinen D-vitamiinin saanti ei saisi ylittää 600 KY:ä. Eläinkokeissa on todettu, että suuret D-vitamiininannokset vaikuttavat toksisesti lisääntymiseen. Raskaana olevien naisten tulisi välttää kalsiumin ja D-vitamiinin yliannostusta, sillä pysyvä hyperkalsemia saattaa aiheuttaa kehittyvälle sikiölle haittavaikutuksia. Terapeuttisten D-vitamiiniannosten teratogeenisuudesta ihmisillä ei ole näyttöä. Valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana kalsiumin ja D-vitamiinin puutteen hoitoon.

Imetys

Valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana. Kalsium ja D-vitamiini erittyvät rintamaitoon. Tämä pitäisi ottaa huomioon, kun annetaan D-vitamiinilisää lapselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksista ajokykyyn ei ole tietoja, mutta vaikutukset ovat epätodennäköisiä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on alla lueteltu kohde-elinten ja yleisyyden mukaan. Tässä käytetyt yleisyysluokat ovat melko harvinainen (>1/1000, <1/100) ja harvinainen (>1/10000, <1/1000).

Metaboliset häiriöt

Melko harvinaiset: hyperkalsemia ja hyperkalsiuria.

Maha-suolikanava

Harvinaiset: ummetus, ilmavaivat, pahoinvointi, vatsakipu ja ripuli.

Iho

Harvinaiset: kutina, ihottuma ja nokkosrokko.

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa vitamiinimyrkytyksen ja hyperkalsemiaa. Hyperkalsemian oireita saattavat olla esimerkiksi ruokahaluttomuus, janoisuus, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakivut, lihasheikkous, väsymys, psyykkiset häiriöt, polydipsia, polyuria, luukivut, nefrokalsinoosi, munuaiskivet ja vaikeissa tapauksissa sydämen rytmihäiriöt. Äärimmäinen hyperkalsemia voi johtaa koomaan ja kuolemaan. Pitkään suurena pysyvä kalsiumpitoisuus voi aiheuttaa pysyvän munuaisvaurion ja pehmytkudosten kalkkiutumisen.

Hyperkalsemian hoito: Kalsium ja D-vitamiinihoito on keskeytettävä. Myös tiatsididiureetti-, litium-, A-vitamiini- ja sydänglykosidihoito keskeytetään. Potilaalle tehdään mahahuuhtelu, jos hänen tajunnantilansa on heikentynyt. Huolehditaan nesteyttämisestä ja tapauksen vaikeuden mukaan potilasta hoidetaan loop-diureeteilla, bisfosfonaateilla, kalsitoninilla tai kortikosteroideilla, joko yhdellä näistä tai jollakin näiden valmisteiden yhdistelmällä. Seerumin elektrolyyttejä, munuaisten toimintaa ja diureesia tarkkaillaan. Vaikeissa tapauksissa seurataan sydänsähkökäyrää ja keskuslaskimopainetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsium, kalsiumin ja muiden lääkeaineiden yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: A12AX

D-vitamiini lisää kalsiumin imeytymistä suolistosta.

Kalsiumin ja D₃-vitamiinin käyttö kumoo kalsiumin puutteesta aiheutuvan lisäkilpirauhashormonin (PTH) erittymisen lisääntymisen, joka aiheuttaa luun resorption lisääntymistä.

Kun kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin laitoksissa hoidettavia D-vitamiinin puutoksesta kärsiviä potilaita, havaittiin että kun potilaat ottivat päivittäin kaksi 500 mg kalsiumia ja 400 KY D-vitamiinia sisältävää tablettia kuuden kuukauden ajan, D₃-vitamiinin 25-hydroksyloidun metaboliitin pitoisuus normalisoitui ja sekundaarinen lisäkilpirauhasen liikatoiminta ja alkaliset fosfataasit vähenivät.

5.2 Farmakokinetiikka

Kalsium

Imeytyminen: Maha-suolikanavan kautta imeytyy noin 30 % suun kautta otetusta kalsiumannoksesta. Jakautuminen ja aineenvaihdunta: Elimistön kalsiumista 99 % on luustossa ja hampaissa. Jäljelle jäävä 1 % on solujen sisäisissä ja ulkoisissa nesteissä. Noin 50 % veren kalsiumista on fysiologisesti aktiivisessa ionisoituneessa muodossa, noin 10 % on yhdistynyt sitraattiin, fosfaattiin tai muihin anioneihin ja loput 40 % on sitoutunut proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

Eliminaatio: Kalsium eliminoituu ulosteen, virtsan ja hien kautta. Erittyminen munuaisten kautta riippuu glomerulaarisesta suodatuksesta ja kalsiumin takaisinimeytymisestä munuaistiehyistä.

D-vitamiini

Imeytyminen: D-vitamiini imeytyy hyvin ohutsuolesta.

Jakautuminen ja aineenvaihdunta: Kolekalsiferoli ja sen metaboliitit kiertävät veren mukana tiettyyn globuliiniin sitoutuneena. Kolekalsiferoli muuttuu maksassa hydroksylaation kautta aktiiviseksi muodoksi, 25-hydroksikolekalsiferoliksi. Sen jälkeen se muuttuu munuaisissa 1,25-hydroksikolekalsiferoliksi. 1,25-hydroksikolekalsiferoli on kalsiumin imeytymisestä vastaava metaboliitti. Metaboloitumaton D-vitamiini varastoituu rasva- ja lihaskudoksiin.

Eliminaatio: D-vitamiini erittyy ulosteeseen ja virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisyyttä, kun on käytetty selvästi ihmisen terapeuttisia annoksia suurempia annoksia. Valmisteesta ei ole muita olennaisia turvallisuustietoja kuin mitä on esitetty valmisteyhteenvedon muissa osissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli, povidoni, isomalti, makuaine (sitruuna tai appelsiini), magnesiumstearaatti, aspartaami, rasvahappojen mono- ja diglyseridit, tokoferoli, kasviöljy, sukroosi, gelatiini, maissitärkkelys

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta

6.3 Kesto aika

HD-polyeteenitölkki: 3 vuotta

6.4 Säilytys

HD-polyeteenitölkki: Säilytä alle 30 °C:ssa kosteudelta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppit ja pakkauskoot

Purutabletit on pakattu:

HD-polyetyleenitölkkeihin.

Pakkauskoot: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 ja 180 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei markkinoida

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisiä ohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

(Kts Liite I – merkitään kansallisesti)

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ