

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES,
LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ, LES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES ET LES TAILLES
D'EMBALLAGE DU MÉDICAMENT DANS LES ÉTATS MEMBRES**

Article 30 Referral pour Calcichew D₃ mite (et noms associés) Comprimés à croquer (Calcium 500 mg + cholécalciferol 5 µg)

Etat membre	Titulaire d'enregistrement	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Mode d'administration	Emballage	Conditionnement
Belgique	Christiaens Pharma	Steovit-D ₃ 500 mg/200 I.E	500 mg / 5 µg	Comprimé à croquer	Usage oral	Flacon: Polyéthylène (de haute densité) * Unit dose (blister): PVC/PVDC/PE	Flacon: 30, 60, 100 * Unit dose
Danemark	Nycomed Danmark A/S	Calcichew-D3	500 mg / 5 µg	Comprimé à croquer	Usage oral	Flacon en polyéthylène (de haute densité)	100
Finlande	Oy Leiras Finland Ab	Calcichew-D3 purutabletti	500 mg / 5 µg	Comprimé à croquer	Usage oral	Flacon en polyéthylène (de haute densité)	20, 30, 60, 90, 100, 120
Italie	SPA Società Prodotti Antibiotici S.p.a	Calciospa D3	500 mg / 5 µg	Comprimé à croquer	Usage oral	Flacon en polyéthylène (de haute densité)	20, 30, 60, 90, 100, 120
Luxembourg	Christiaens Pharma	Steovit D3 500 mg/200 I.E.	500 mg / 5 µg	Comprimé à croquer	Usage oral	Flacon en polyéthylène (de haute densité)	30, 60, 100
Hollande	Christiaens B.V	Calci-chew D3 500mg/200 I.E	500 mg / 5 µg	Comprimé à croquer	Usage oral	Flacon en polyéthylène (de haute densité)	90
Norvège	Nycomed Pharma AS, Norway	Nycoplus Calcigran	500 mg / 5 µg	Comprimé à croquer	Usage oral	Flacon en polyéthylène (de haute densité)	100
Suède	Nycomed Pharma AS, Norway	Calcichew - D3 Mite	500 mg / 5 µg	Comprimé à croquer	Usage oral	Flacon en polyéthylène (de haute densité)	20, 30, 60, 90, 100, 120, 180

* Pas documenté dans le dossier harmonisé soumis pour referral, et supprimé du SPC harmonisé.

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE CALCITUGG (voir annexe I)

- Questions relatives à la qualité

La documentation pharmaceutique (module 3) ainsi que les données pharmaceutiques présentées dans le RCP étaient harmonisées, à l'exception des sections ou rubriques qui doivent être introduites à l'échelle nationale par les États membres pour mettre le RCP harmonisé en application (rubrique 6).

- Questions relatives à l'efficacité

Rubrique 4.1. Indications thérapeutiques

Après évaluation de la documentation fournie par les Titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché (TAMM) et examen des pratiques cliniques en vigueur dans toute l'UE à propos de l'utilisation du carbonate de calcium et cholécalciférol, le texte suivant a été considéré comme étant le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.1 relative aux indications:

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention et traitement des carences vitamino D-calciques.

Apport vitamino-calcique associé au traitement spécifique de l'ostéoporose chez des patients présentant un risque de carence en vitamine D₃ et en calcium.

Rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration

Après évaluation de la documentation fournie par les TAMM et examen des pratiques cliniques en vigueur dans toute l'UE à propos de l'utilisation du carbonate de calcium et cholécalciférol, le texte suivant a été considéré comme étant le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.2 relative à la posologie:

4.2 Posologie et mode d'administration

Thérapie associée en cas d'ostéoporose :

Un comprimé à croquer 2 à 3 fois par jour.

Carence en calcium et vitamine D₃ :

Adultes : un comprimé 1 à 3 fois par jour

Enfants : un comprimé 1 à 2 fois par jour

Le comprimé peut être croqué ou sucé.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est requis.

Posologie en cas d'insuffisance rénale :

Calcichew D₃ mite (et noms associés) ne doit pas être administré à des patients présentant une insuffisance rénale grave.

- Aspects relatifs à la sécurité

Rubrique 4.3. Contre-indications

Après évaluation de la documentation fournie par les TAMM et examen des pratiques cliniques en vigueur dans toute l'UE à propos de l'utilisation du carbonate de calcium et cholécalciférol, le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.3 relative aux contre-indications a été approuvé (voir annexe III). Le texte du RCP harmonisé ne diffère pas des RCP actuellement approuvés au point de changer notablement les pratiques cliniques.

Rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Après évaluation de la documentation fournie par les Tamm et examen des pratiques cliniques en vigueur dans toute l'UE à propos de l'utilisation du carbonate de calcium et cholécalciférol, le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi a été approuvé (voir annexe III). Le texte du RCP harmonisé ne diffère pas des RCP actuellement approuvés au point de changer notablement les pratiques cliniques

Rubrique 4.6. Grossesse et allaitement

Après évaluation de la documentation fournie par les Tamm et examen des pratiques cliniques en vigueur dans toute l'UE à propos de l'utilisation du carbonate de calcium et cholécalciférol, le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.6 Gravidité a été approuvé (voir annexe III).

Rubrique 4.8. Effets indésirables

Après évaluation de la documentation fournie par les Tamm et examen des pratiques cliniques en vigueur dans toute l'UE à propos de l'utilisation du carbonate de calcium et cholécalciférol, le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.8 Effets indésirables a été approuvé (voir annexe III). Toutes les autres rubriques du RCP étaient harmonisées à la suite de la procédure de saisine (voir les exceptions ci-dessous; aspects administratifs).

- Aspects administratifs

Les autres rubriques du RCP qui n'étaient pas harmonisées et qui doivent être introduites au niveau national par les États membres pour mettre en application le RCP harmonisé sont les suivantes: Nom du produit, Tamm, numéro d'autorisation de mise sur le marché, date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation, date de mise à jour du texte.

Analyse bénéfice/risque

D'après la documentation fournie par les Tamm et la discussion scientifique au sein du Comité, le CPMP a considéré comme favorable le rapport bénéfice/risque de Calcichew D₃ mite utilisé :

- en prévention et dans le traitement des carences vitamino D-calciques.
- en tant qu'apport vitamino-calcique associé au traitement spécifique de l'ostéoporose chez des patients présentant un risque de carence en vitamine D₃ et en calcium.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que,

- la saisine portait sur l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit et également sur l'harmonisation du document technique – module 3 (qualité),
- le résumé des caractéristiques du produit proposé par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché a été examiné en se fondant sur la documentation soumise et sur les discussions scientifiques qui ont eu lieu au sein du comité,

le CPMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit est présenté à l'annexe III de l'avis.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOTE : CE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP EST CELUI AYANT ETE ANNEXE A LA DECISION DE LA COMMISSION RELATIVE A LA SAISINE COMMUNAUTAIRE CE TEXTE DOIT ETRE CONSIDERE COMME VALIDE AU MOMENT DE LA DECISION DE LA COMMISSION.

NE FAISANT PAS L'OBJET DE MODIFICATIONS OU DE MISES A JOUR ULTERIEURES PAR L'EMEA, CE RCP PEUT NE PAS CORRESPONDRE A LA DERNIERE VERSION APPROUEE ET EN COURS DE VALIDITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Calcichew D3 mite et dénominations associées (voir annexe 1) 500 mg/5 µg comprimés à croquer

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient :

Calcium élémentaire 500 mg

équivalent à

Carbonate de calcium

Cholécalciférol (vitamine D₃) 5 microgrammes (200 UI)

équivalent à

Cholécalciférol concentré (poudre)

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

Comprimés ronds, blancs, non-enrobés et bombés, pouvant présenter de petites taches.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention et traitement des carences vitamino D-calciques.

Apport vitamino-calcique associé au traitement spécifique de l'ostéoporose chez des patients présentant un risque de carence en vitamine D₃ et en calcium.

4.2 Posologie et mode d'administration

Thérapie associée en cas d'ostéoporose :

Un comprimé à croquer 2 à 3 fois par jour.

Carence en calcium et vitamine D₃ :

Adultes : un comprimé 1 à 3 fois par jour

Enfants : un comprimé 1 à 2 fois par jour

Le comprimé peut être croqué ou sucé.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est requis.

Posologie en cas d'insuffisance rénale :

Calcichew D3 mite (et dénominations associées) ne doit pas être administré à des patients présentant une insuffisance rénale grave.

4.3 Contre-indications

- Pathologies et/ou conditions entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie.
- Lithiase rénale

- Hypervitaminose D
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients

4.4 Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi

Calcichew D3 mite (et dénominations associées) contenant de l'aspartame, en éviter l'administration chez les patients souffrant de phénylcétonurie.

En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie et la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique. Cette surveillance est surtout importante chez les patients âgés en cas de traitement associé à base de digitaliques ou diurétiques (voir section 4.5) et chez les patients fréquemment sujets à la formation de calculs. En présence d'une hypercalcémie ou de signes de trouble de la fonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.

La vitamine D₃ doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale avec surveillance du bilan phosphocalcique. Le risque de calcification des tissus mous doit être pris en considération. Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, la vitamine D sous forme de cholécalciférol n'est pas métabolisée normalement et d'autres formes de la vitamine D₃ doivent être utilisées (voir section 4.3., Contre-indications).

Calcichew D3 mite (et dénominations associées) doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.

Calcichew D3 mite (et dénominations associées) doit être utilisé avec prudence chez les patients immobilisés, atteints d'ostéoporose, en raison de l'augmentation du risque d'hypercalcémie.

Tenir compte de la dose de vitamine D (200 U.I.) de Calcichew D3 mite (et dénominations associées) lors de toute autre prescription de médicaments contenant de la vitamine D. Toute administration supplémentaire de calcium ou de vitamine D₃ se fera sous stricte surveillance médicale. Dans ces cas, il est nécessaire de surveiller fréquemment la calcémie et la calciurie.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire du calcium. En raison du risque accru d'hypercalcémie, une surveillance de la calcémie est recommandée en cas d'administration simultanée de diurétiques thiazidiques.

Les corticostéroïdes systémiques réduisent l'absorption du calcium. En cas d'administration concomitante de corticostéroïdes, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de Calcichew D3 mite (et dénominations associées).

Un traitement associé à base de résines échangeuses d'ions comme la cholestyramine ou de laxatifs comme l'huile de paraffine peut réduire l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D₃.

Le carbonate de calcium peut modifier l'absorption des tétracyclines en cas d'administration simultanée. Il est recommandé de décaler la prise de tétracyclines au moins 2 heures avant ou 4 à 6 heures après la prise orale de calcium.

L'hypercalcémie peut augmenter la toxicité des digitaliques en cas d'administration simultanée de calcium et de vitamine D. Les patients devront dès lors être surveillés régulièrement (contrôle ECG et calcémie).

En cas d'administration concomitante d'un bisphosphonate ou de fluorure de sodium, il est recommandé de décaler la prise de Calcichew D3 mite (et dénominations associées) d'au moins 3 heures, leur absorption digestive pouvant être réduite.

L'acide oxalique (présent dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les céréales complètes) peuvent inhiber l'absorption du calcium par la formation de composés insolubles avec les ions calciques. Le patient ne devra pas prendre de produits contenant du calcium dans les deux heures suivant l'ingestion d'aliments riches en acide oxalique et en acide phytique.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Pendant la grossesse, la dose journalière ne doit pas dépasser pas 1500 mg de calcium et 600 UI de vitamine D₃. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à doses élevées de vitamine D₃. Chez la femme enceinte, tout surdosage en calcium et en vitamine D₃ doit être évité car l'hypercalcémie permanente a été associée à des effets négatifs sur le développement du fœtus.

Il n'y a pas de signe que la vitamine D à dose thérapeutique soit tératogène chez l'homme. Calcichew D3 mite peut être administré pendant la grossesse, dans le cas d'une carence en calcium et en vitamine D₃.

Allaitement

Calcichew D3 mite peut être administré durant l'allaitement. Le calcium et la vitamine D₃ passent dans le lait maternel. Ceci doit être pris en considération en cas d'administration concomitante de vitamine D₃ chez l'enfant.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'y a pas de données relatives à l'effet de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules. Cependant, un effet est peu probable.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : peu fréquents (> 1/1.000, < 1/100) ou rares (> 1/10.000, < 1/1.000).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : hypercalcémie et hypercalciurie.

Affections gastro-intestinales

Rares : constipation, flatulence, nausées, douleur abdominale et diarrhée.

Affections sous-cutanées et de la peau

Rares : prurit, rash et urticaire

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner une hypervitaminose et une hypercalcémie.

Les symptômes de l'hypercalcémie peuvent inclure : anorexie, soif, nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, faiblesse musculaire, fatigue, troubles mentaux, polydypsie, polyurie, douleur osseuse, calcinose rénale, calculs rénaux et dans les cas graves, arythmies cardiaques. Une hypercalcémie extrême peut conduire au coma et à la mort. Des taux calciques élevés de façon constante peuvent entraîner des dommages rénaux irréversibles et une calcification des tissus mous.

Traitement de l'hypercalcémie : le traitement au calcium et à la vitamine D₃ doit être arrêté. Le traitement par diurétiques thiazidiques, lithium, vitamine A, vitamine D₃ et digitaliques doivent également être arrêtés. Lavage gastrique des patients atteints de troubles de la conscience. Réhydrater et, suivant la gravité, administrer un traitement isolé ou combiné de diurétiques de l'anse; de bisphosphonates, de calcitonine et de corticostéroïdes. Les électrolytes sériques, la fonction rénale et la diurèse doivent être surveillés. Dans les cas graves, surveillance de l'ECG et de la calcémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: suppléments minéraux.

Code ATC: A 12 AX.

La vitamine D augmente l'absorption intestinale du calcium.

L'augmentation de l'hormone parathyroïdienne (PTH), due à une carence calcique, est responsable de l'augmentation de la résorption osseuse. L'administration de calcium et de vitamine D₃ inhibe cette augmentation.

Une étude clinique réalisée dans des centres de soins chez des patients présentant une carence en vitamine D₃ a montré que la prise quotidienne de deux comprimés de calcium 500/vitamine D 400 U.I. pendant 6 mois normalisait le taux du métabolite 25-hydroxylé de la vitamine D₃ et réduisait l'hyperparathyroïdie secondaire et les phosphatases alcalines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Calcium

Absorption : la quantité de calcium absorbée par le tractus gastro-intestinal est de l'ordre de 30 % de la dose ingérée.

Distribution et métabolisme : le calcium est stocké à 99% dans la structure dure des os et des dents. Le pourcentage restant se retrouve dans les liquides intra- et extracellulaires. Approximativement 50 % du calcium sanguin total se présente sous forme ionisée physiologiquement active, dont approximativement 10 % complexés aux citrates, phosphates ou autres anions et 40 % restants liés aux protéines, principalement à l'albumine.

Élimination : le calcium est éliminé par les fèces, l'urine et la sueur. L'excrétion rénale dépend de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire du calcium.

Vitamine D

Absorption : la vitamine D₃ est facilement absorbée par l'intestin grêle.

Distribution et métabolisme : le cholécalciférol et ses métabolites circulent dans le sang, liés à une protéine spécifique. Le cholécalciférol est métabolisé dans le foie par hydroxylation en sa forme active, le 25-hydroxycholécalciférol. Il est ensuite métabolisé dans les reins en 1,25-hydroxycholécalciférol. Le 1,25-hydroxycholécalciférol est le métabolite responsable de l'augmentation de l'absorption du calcium. La vitamine D₃, qui n'est pas métabolisée, est stockée dans les tissus adipeux et musculaires.

Élimination : la vitamine D est excrétée via les fèces et l'urine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Un effet tératogène a été observé dans des études chez l'animal pour des doses plus élevées que les doses thérapeutiques humaines.

Il n'y a pas d'autres données pertinentes sur l'évaluation de la sécurité, que celles reprises dans les autres sections du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbitol
Povidone
Isomalt
Arôme (citron ou orange)
Stéarate de magnésium
Aspartame
Mono- et diglycérides d'acides gras
Tocophérol
Graisses végétales
Sucrose
Gélatine
Amidon de maïs.

6.2 Incompatibilités

Pas d'application

6.3 Durée de conservation

Flacons en polyéthylène de haute densité : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons en polyéthylène de haute densité : ne pas conserver au-dessus de 30°C. Garder le flacon hermétiquement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à croquer sont conditionnés en :
Flacons en polyéthylène de haute densité.
Présentation de 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 et 180 comprimés.
Toutes les présentations ne sont pas commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE D'ENREGISTREMENT

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE REVISION DU TEXTE