

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI, DELLE VIE DI
SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO, DEI CONTENITORI E DEI CONTENUTI DELLE CONFEZIONI DEL
MEDICINALE NEGLI STATI MEMBRI**

Riferimento articolo 30 per Calcichew D₃ mite (e marchi collegati) compresse masticabili (Calcio 500 mg e Colecalciferolo 5 µg)

Stato membro	Titolare AIC	Marchio	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Confezionamento	Confezioni
Belgio	Christiaens Pharma	Steovit-D ₃ 500 mg/200 I.E	500 mg / 5 µg	Compresa masticabile	Orale	Flacone: polietilene(PEHD) * Blister: PVC/PVDC/PE	Flacone: 30, 60, 100 * Blister
Danimarca	Nycomed Danmark A/S	Calcichew-D3	500 mg / 5 µg	Compresa masticabile	Orale	Flacone in polietilene (PEHD)	100
Finlandia	Oy Leiras Finland Ab	Calcichew-D3 purutabletti	500 mg / 5 µg	Compresa masticabile	Orale	Flacone in polietilene (PEHD)	20, 30, 60, 90, 100, 120
Italia	SPA Società Prodotti Antibiotici S.p.a	Calciospa D3	500 mg / 5 µg	Compresa masticabile	Orale	Flacone in polietilene (PEHD)	20, 30, 60, 90, 100, 120
Lussemburgo	Christiaens Pharma	Steovit D3 500 mg/200 I.E.	500 mg / 5 µg	Compresa masticabile	Orale	Flacone in polietilene (PEHD)	30, 60, 100
Olanda	Christiaens B. V	Calci-chew D3 500mg/200 I.E	500 mg / 5 µg	Compresa masticabile	Orale	Flacone in polietilene (PEHD)	90
Norvegia	Nycomed Pharma AS, Norway	Nycoplus Calcigran	500 mg / 5 µg	Compresa masticabile	Orale	Flacone in polietilene (PEHD)	100
Svezia	Nycomed Pharma AS, Norway	Calcichew - D3 Mite	500 mg / 5 µg	Compresa masticabile	Orale	Flacone in polietilene (PEHD)	20, 30, 60, 90, 100, 120, 180

* Non documentato nel dossier armonizzato presentato nella procedura ed eliminato dal RCP armonizzato.

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI CALCITUGG (cfr. allegato I)

- Temi relativi alla qualità del prodotto

La documentazione farmaceutica (modulo 3) e le informazioni farmaceutiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state armonizzate, a eccezione delle sezioni che dovranno essere introdotte a livello nazionale dagli Stati membri al momento dell'adozione del riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto (sezioni 6).

- Problemi di efficacia

Sezione 4.1. Indicazioni terapeutiche

Dopo una valutazione della documentazione fornita dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche correnti nell'Unione europea riguardo all'uso di carbonato di calcio e colecalciferolo, è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la Sezione 4.1 relativa alle indicazioni:

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento degli stati di carenza di vitamina D e calcio.

Supplemento di vitamina D e calcio come integrazione della terapia specifica per il trattamento dell'osteoporosi in pazienti a rischio di carenza di vitamina D e calcio.

Sezione 4.2. Posologia e modalità di somministrazione

Dopo una valutazione della documentazione fornita dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche correnti nell'Unione europea riguardo all'uso di carbonato di calcio e colecalciferolo, è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la Sezione 4.2 relativa alla posologia:

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Integrazione della terapia dell'osteoporosi

1 compressa masticabile 2-3 volte al giorno.

Carenza di calcio e vitamina D

Adulti: 1 compressa masticabile 1-3 volte al giorno

Bambini : 1 compressa 1-2 volte al giorno

La compressa può essere masticata o succhiata.

Dosaggio in caso di insufficienza epatica

Non è necessario alcun adattamento della dose .

Dosaggio in caso di insufficienza renale

Calcichew D₃ mite (e denominazioni associate) non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale grave.

- Temi relativi alla sicurezza del prodotto

Sezione 4.3. Controindicazioni

Dopo una valutazione della documentazione fornita dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche correnti nell'Unione europea riguardo all'uso del carbonato di calcio e colecalciferolo, è stato approvato un testo che si ritiene il più adatto per armonizzare la Sezione 4.3 relativa alle controindicazioni (cfr. allegato III). Il testo approvato nel riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto non si differenzia dai riassunti attualmente approvati tanto da modificare in maniera significativa la prassi clinica.

Sezione 4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Dopo una valutazione della documentazione fornita dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio ed una valutazione delle attuali pratiche cliniche a livello comunitario relative all'uso del carbonato di calcio e colecalciferolo, è stato approvato il testo armonizzato più adatto della Sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego (cfr. allegato III). Il testo approvato nel riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto non si differenzia dai riassunti attualmente approvati tanto da modificare in maniera significativa la prassi clinica.

Sezione 4.6. Gravidanza e allattamento

Dopo una valutazione della documentazione fornita dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche correnti nell'Unione europea riguardo all'uso del carbonato di calcio e colecalciferolo, è stato approvato un testo che si ritiene il più adatto per armonizzare la Sezione 4.6 relativa alla gravidanza (cfr. allegato III).

Sezione 4.8. Effetti indesiderati

Dopo una valutazione della documentazione fornita dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche correnti nell'Unione europea riguardo all'uso del carbonato di calcio e colecalciferolo, è stato approvato un testo che si ritiene il più adatto per armonizzare la Sezione 4.8 relativa agli effetti indesiderati (cfr. allegato III).

Tutte le altre sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state armonizzate a seguito della procedura di deferimento (ad eccezione del punto seguente, "Problemi amministrativi").

- Problemi amministrativi

Le altre sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto che non sono state armonizzate e che devono essere introdotte a livello nazionale dagli Stati membri, quando applicheranno i riassunti armonizzati delle caratteristiche del prodotto, sono le seguenti: denominazione del prodotto, titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio, data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione, data di revisione del testo.

Considerazioni sul rapporto benefici/rischi

In base alla documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alla discussione scientifica all'interno del Comitato, il CPMP ha ritenuto che il rapporto beneficio/rischio di Calcichew D₃ mite sia positivo per l'uso relativo alla prevenzione e al trattamento degli stati di carenza di vitamina D e calcio e supplemento di vitamina D e calcio come integrazione della terapia specifica per il trattamento dell'osteoporosi in pazienti a rischio di carenza di vitamina D e calcio.

MOTIVAZIONI PER LA MODIFICA DEL "RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO"

Considerato che

- lo scopo della presente procedura di deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti e, in via complementare, l'armonizzazione della documentazione tecnica - modulo 3 (qualità),
- i riassunti delle caratteristiche dei prodotti proposti dal/dai titolare/i dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica svoltasi in seno al Comitato,

il CPMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche dei prodotti sono riportati nell'allegato III del parere.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.

ESSO NON È SUCCESSIVAMENTE MANTENUTO O AGGIORNATO DA PARTE DELL'EMEA, E POTREBBE PERCIÒ NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calcichew-D₃ mite e marchi collegati (vedere Allegato I) 500 mg / 5 µg compresse masticabili

[da perfezionare a livello nazionale]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Calcio ione	500 mg
<i>come</i>	
Calcio carbonato	
Colecalciferolo (vitamina D ₃)	5 µg (200 UI)
<i>come</i>	
Colecalciferolo concentrato (polvere)	

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Comprese rotonde di colore bianco, non rivestite, convesse; possono essere leggermente punteggiate.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento degli stati di carenza di vitamina D e calcio.

Supplemento di vitamina D e calcio come integrazione della terapia specifica per il trattamento dell'osteoporosi in pazienti a rischio di carenza di vitamina D e calcio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Integrazione della terapia dell'osteoporosi

1 compressa masticabile 2-3 volte al giorno.

Carenza di calcio e vitamina D

Adulti: 1 compressa masticabile 1-3 volte al giorno

Bambini : 1 compressa 1-2 volte al giorno

La compressa può essere masticata o succhiata.

Dosaggio in caso di insufficienza epatica

Non è necessario alcun adattamento della dose .

Dosaggio in caso di insufficienza renale

Calcichew-D₃ mite (e marchi collegati) non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale grave.

4.3 Controindicazioni

- Patologie e/o condizioni che portano a ipercalcemia e/o ipercalciuria.
- Nefrolitiasi
- Ipervitaminosi D

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Poiché le compresse di Calcichew-D₃ mite (e marchi collegati) contengono aspartame, evitarne l'uso in pazienti affetti da fenilchetonuria.

In caso di trattamento prolungato, si raccomanda di controllare i livelli di calcio sierico e di monitorare la funzionalità renale mediante misurazione della creatinina sierica. Il monitoraggio è importante specialmente in pazienti anziani in trattamento concomitante con glicosidi cardiaci o con diuretici (vedere sezione 4.5) e in pazienti con marcata predisposizione alla formazione di calcoli. In caso di ipercalcemia o segni di insufficienza renale, la dose deve essere ridotta o il trattamento interrotto.

La vitamina D deve essere usata con cautela in pazienti con insufficienza renale e l'effetto sui livelli di calcio e fosfato deve essere monitorato. Il rischio di calcificazione dei tessuti molli deve essere considerato. In pazienti con insufficienza renale grave, la vitamina D nella forma di colecalciferolo non viene metabolizzata regolarmente e devono essere quindi utilizzate altre forme di vitamina D (vedere sezione 4.3, controindicazioni).

Le compresse di Calcichew-D₃ mite (e marchi collegati) devono essere prescritte con cautela a pazienti affetti da sarcoidosi, a causa del possibile incremento della conversione della vitamina D nella sua forma attiva. In questi pazienti è necessario monitorare il livello di calcio nel siero e nell'urina.

Le compresse di Calcichew-D₃ mite (e marchi collegati) devono essere somministrate con cautela in pazienti immobilizzati con osteoporosi, a causa dell'aumentato rischio di ipercalcemia.

Il contenuto di vitamina D (200 UI) in Calcichew-D₃ mite (e marchi collegati) deve essere tenuto in considerazione in caso di prescrizione di altri farmaci contenenti vitamina D. Somministrazioni aggiuntive di calcio o vitamina D devono essere effettuate sotto stretto controllo medico. In questi casi è necessario monitorare frequentemente i livelli sierici e urinari di calcio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I diuretici tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio. A causa dell'aumentato rischio di ipercalcemia, il calcio sierico deve essere regolarmente monitorato durante l'uso concomitante di diuretici tiazidici.

I corticosteroidi sistemici riducono l'assorbimento di calcio. Durante l'uso concomitante, può essere necessario incrementare la dose di Calcichew-D₃ mite (e marchi collegati).

Il trattamento simultaneo con resine a scambio ionico come la colestiramina, o lassativi come l'olio di paraffina, può ridurre l'assorbimento gastrointestinale della vitamina D.

Il calcio carbonato può interferire con l'assorbimento di tetracicline somministrate contemporaneamente. Per questa ragione, le preparazioni contenenti tetraciclina devono essere somministrate almeno 2 ore prima o 4-6 ore dopo l'assunzione orale di calcio.

L'ipercalcemia può aumentare la tossicità dei glicosidi cardiaci durante il trattamento con calcio e vitamina D. I pazienti devono pertanto essere monitorati per quanto riguarda elettrocardiogramma (ECG) e livelli sierici di calcio.

In caso di trattamento concomitante con bisfosfonati o fluoruro di sodio, si raccomanda di lasciar trascorrere almeno 3 ore prima di assumere Calcichew-D₃ mite (e marchi collegati) poiché l'assorbimento gastrointestinale può essere ridotto.

L'acido ossalico (presente negli spinaci e nel rabarbaro) e l'acido fitico (presente nei cereali integrali) possono inibire l'assorbimento del calcio attraverso la formazione di composti insolubili con gli ioni calcio. I pazienti non devono assumere prodotti contenenti calcio entro due ore dall'ingestione di cibi ricchi di acido ossalico e fitico.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Durante la gravidanza l'assunzione giornaliera non deve superare la quantità di 1500 mg di calcio e 600 UI di vitamina D. Studi effettuati sugli animali hanno evidenziato che alte dosi di vitamina D hanno un effetto tossico sulla riproduzione.

Nelle donne in gravidanza, sovradosaggi di calcio e vitamina D devono essere evitati poiché un persistente stato di ipercalcemia è stato correlato ad eventi avversi nello sviluppo del feto. Non ci sono indicazioni che la vitamina D a dosi terapeutiche sia teratogena nell'uomo. Calcichew-D₃ mite (e marchi collegati) può essere usato durante la gravidanza, in caso di carenza di calcio e vitamina D.

Allattamento

Calcichew-D₃ mite (e marchi collegati) può essere assunto durante l'allattamento. Il calcio e la vitamina D₃ passano nel latte materno. Questo fatto deve essere considerato in caso di somministrazione addizionale di vitamina D al bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono dati circa l'effetto di questa specialità sulla capacità di guidare. Tale effetto è comunque improbabile.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono sotto riportate secondo la classificazione organi e la frequenza. La frequenza è definita come : non comune ($>1/1000$, $< 1/100$) o rara ($>1/10.000$, $< 1/1000$).

Disordini del metabolismo e della nutrizione

Non comuni : ipercalcemia e ipercalcemia .

Apparato gastrointestinale

Rari : costipazione, flatulenza , nausea, dolore addominale e diarrea .

Cute e annessi

Rari: prurito, rash e orticaria.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può portare ad ipervitaminosi ed ipercalcemia.

I sintomi dell'ipercalcemia possono comprendere anoressia, sete, nausea, vomito, costipazione, dolori addominali, debolezza muscolare, affaticamento, disturbi mentali, polidipsia, poliuria, dolore osseo, nefrocalcinosi, calcoli renali e, in casi gravi, aritmie cardiache. L' ipercalcemia estrema può portare a coma e morte. Livelli persistentemente alti di calcio possono portare a danno renale irreversibile ed a calcificazione dei tessuti molli.

Trattamento dell'ipercalcemia : interrompere la somministrazione di calcio e vitamina D. Deve essere interrotto anche il trattamento con diuretici tiazidici, litio, vitamina A, vitamina D e glicosidi cardiaci. Provvedere allo svuotamento dello stomaco in pazienti con parziale perdita di coscienza. Procedere con la reidratazione e, in base alla gravità, con l'impiego singolo o in combinazione di diuretici dell'ansa, bisfosfonati, calcitonina e corticosteroidi. Elettroliti sierici, funzionalità renale e diuresi devono essere monitorati. In casi gravi, ECG e PVC devono essere monitorati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: integratori minerali
codice ATC: A12AX.

La vitamina D aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

La somministrazione di calcio e vitamina D3 contrasta l'aumento dell'ormone paratiroideo (PTH) che è causato da carenza di calcio e che provoca aumento del riassorbimento osseo.

Uno studio clinico su pazienti istituzionalizzati affetti da carenza di vitamina D ha mostrato che la somministrazione giornaliera di 2 compresse di calcio 500 mg/vitamina D 400 UI per sei mesi ha normalizzato il livello del metabolita 25-idrossilato della vitamina D3 e ha ridotto l'iperparatiroidismo secondario e la fosfatasi alcalina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Calcio

Assorbimento : La quantità di calcio assorbita attraverso il tratto gastrointestinale è approssimativamente il 30% della dose ingerita.

Distribuzione e metabolismo : il 99% del contenuto di calcio corporeo è concentrato nelle ossa e nei denti, mentre il rimanente 1% si trova nei fluidi intra ed extracellulari. Circa il 50% del contenuto totale di calcio nel sangue è nella forma ionizzata fisiologicamente attiva, con il 10% circa complessato a citrato, fosfato o altri anioni, mentre il rimanente 40% legato alle proteine, principalmente all'albumina.

Eliminazione : il calcio è eliminato attraverso le feci, le urine ed il sudore. L'escrezione renale dipende dalla filtrazione glomerulare e dal riassorbimento tubulare del calcio.

Vitamina D

Assorbimento : la vitamina D viene ben assorbita nell'intestino tenue.

Distribuzione e metabolismo : il colecalciferolo ed i suoi metaboliti circolano nel sangue legati ad una globulina specifica. Il colecalciferolo è convertito nel fegato nella sua forma attiva, mediante idrossilazione a 25-idrossicolecalciferolo. Successivamente è convertita nei reni a 1,25 idrossicolecalciferolo che è il metabolita responsabile dell'aumento dell'assorbimento del calcio. La vitamina D non metabolizzata è immagazzinata nel tessuto adiposo e muscolare.

Eliminazione : la vitamina D è eliminata nelle feci e nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A dosi molto più elevate di quelle previste per l'uso terapeutico nell'uomo, studi sull'animale hanno mostrato teratogenicità. Non sono note ulteriori informazioni di rilievo circa la valutazione della sicurezza in aggiunta a quanto descritto in altre parti del RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo
Povidone
Isomalto
Aroma (limone o arancia)
Magnesio stearato
Aspartame
Mono- e digliceridi di acidi grassi
Tocoferolo
Grassi vegetali
Saccarosio
Gelatina
Amido di mais

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Contenitore per compresse in polietilene ad alta densità : 3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Contenitore per compresse in polietilene ad alta densità : conservare a temperatura non superiore a 30°C. Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il prodotto dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse masticabili sono confezionate in :
Contenitore per compresse in polietilene ad alta densità .
Confezioni da : 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 e 180 compresse .
Non tutte le confezioni sono commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

(Vedere Allegato I – Da perfezionare a livello nazionale)

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO