

BIJLAGE I

**LIJST VAN NAMEN VAN HET GENEESMIDDEL, FARMACEUTISCHE VORMEN,
STERKTEN, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN
DE HANDEL BRENGEN, VERPAKKINGEN EN VERPAKKINGSGROOTTEN IN DE
LIDSTATEN**

Artikel 30 Referral voor Calci-chew D₃ (en geassocieerde namen) Kauwtabletten (Calcium 500 mg + cholecalciferol 10 µg)

Lidstaat	Registratiehouder	Fantasiennaam	Dosering	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Verpakking	Verpakkings-grootte
Oostenrijk	Nycomed Austria GmbH	Cal - D – or	500 mg / 10 µg	Kauwtablet	Orale	Tablettencontainer van HD (hoge densiteit) polyethyleen	20, 60, 120
België	Christiaens Pharma	Steovit D ₃ 500mg /400 I.E	500 mg / 10 µg	Kauwtablet	Orale	Tablettencontainer van HD (hoge densiteit) polyethyleen Unit dose (blister): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Unit dose (blister): 50
Denemarken	Nycomed Danmark A/S	CaviD	500 mg / 10 µg	Kauwtablet	Orale	Tablettencontainer van HD (hoge densiteit) polyethyleen	100
Finland	Oy Leiras Finland Ab	Calcichew D3 Forte 500 mg/400 IU purutabletti	500 mg / 10 µg	Kauwtablet	Orale	Tablettencontainer van HD (hoge densiteit) polyethyleen Unit dose (blister): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Unit dose (blister): 50
Duitsland	Jenapharm GmbH&Co KG	Calcilac KT	500 mg / 10 µg	Kauwtablet	Orale	Tablettencontainer van HD (hoge densiteit) polyethyleen 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	Kauwtablet	Orale	Tablettencontainer van HD (hoge densiteit) polyethyleen	20, 50, 100 and 10 x 20
Griekenland	Nycomed Hellas S.A	Calcioral D3	500 mg / 10 µg	Kauwtablet	Orale	Tablettencontainer van HD (hoge densiteit) polyethyleen Unit dose (blister): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Unit dose (blister): 50

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN CALCITUGG (zie bijlage I)

- Aspecten met betrekking tot de kwaliteit

De farmaceutische documentatie (module 3) en de farmaceutische gegevens van de SPC zijn geharmoniseerd, met uitzondering van de rubrieken die door de nationale instanties van de lidstaten moeten worden ingevoerd bij de tenuitvoerlegging van de geharmoniseerde SPC (rubriek 6).

- Aspecten met betrekking tot werkzaamheid

Rubriek 4.1. Therapeutische indicaties

Na beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende documentatie en evaluatie van de huidige in de gehele EU toegepaste klinische praktijken met betrekking tot het gebruik van Calciumcarbonaat en cholecalciferol werd gekozen voor onderstaande tekst voor rubriek 4.1 (Indicaties):

4.1. Therapeutische indicaties

Preventie en behandeling van vitamine D en calcium tekort.

Vitamine D en calciumsupplement als aanvulling bij een specifieke behandeling van osteoporose bij patiënten die een risico lopen op een vitamine D en calcium tekort.

Rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening

Na beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende documentatie en evaluatie van de huidige in de gehele EU toegepaste klinische praktijken met betrekking tot het gebruik van Calciumcarbonaat en cholecalciferol werd gekozen voor onderstaande tekst voor rubriek 4.2 (Dosering en wijze van toediening):

4.2. Dosering en wijze van toediening

Adjuvans therapie bij osteoporose

Eén kauwtablet, 2 tot 3 maal per dag.

Calcium- en vitamin D-tekort

Volwassenen : 1 kauwtablet, 1 tot 3 maal per dag

Kinderen : 1 tablet, 1 tot 2 maal per dag

De tablet mag gekauwd of opgezogen worden.

Dosering bij leverstoornissen

Er is geen dosisaanpassing vereist.

Dosering bij nierstoornissen

Calcichew D₃ mite (en aanverwante namen) mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierstoornissen.

- Aspecten met betrekking tot de veiligheid

Rubriek 4.3. Contra-indicaties

Na beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende documentatie en evaluatie van de huidige in de gehele EU toegepaste klinische praktijken met betrekking tot het gebruik van Calciumcarbonaat en cholecalciferol werd de meest passende tekst voor de geharmoniseerde rubriek 4.3 (Contra-indicaties) goedgekeurd (zie bijlage III). De tekst die is

goedgekeurd in de geharmoniseerde SPC's wijkt niet zo sterk af van de momenteel goedgekeurde SPC's dat de klinische praktijk er aanzienlijk door zal worden gewijzigd.

Rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Na beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende documentatie en evaluatie van de huidige in de gehele EU toegepaste klinische praktijken met betrekking tot het gebruik van Calciumcarbonaat en cholecalciferol werd de meest passende tekst voor de geharmoniseerde rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) goedgekeurd (zie bijlage III). De tekst die is goedgekeurd in de geharmoniseerde SPC's wijkt niet zo sterk af van de momenteel goedgekeurde SPC's dat de klinische praktijk er aanzienlijk door zal worden gewijzigd.

Rubriek 4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Na beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende documentatie en evaluatie van de huidige in de gehele EU toegepaste klinische praktijken met betrekking tot het gebruik van Calciumcarbonaat en cholecalciferol werd de meest passende tekst voor de geharmoniseerde rubriek 4 (Zwangerschap) goedgekeurd (zie bijlage III).

Rubriek 4.8. Bijwerkingen

Na beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende documentatie en evaluatie van de huidige in de gehele EU toegepaste klinische praktijken met betrekking tot het gebruik van Calciumcarbonaat en cholecalciferol werd de meest passende tekst voor de geharmoniseerde rubriek 4.8 (Bijwerkingen) goedgekeurd (zie bijlage III).

Alle andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken werden als gevolg van de verwijzingsprocedure geharmoniseerd (met uitzondering van de Administratieve kwesties; zie onder).

- Administratieve kwesties

Andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, die niet werden geharmoniseerd en die door de nationale instanties van lidstaten moeten worden ingevoerd bij de tenuitvoerlegging van de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken zijn de volgende: naam van het product, houder van de vergunning voor het in de handel brengen, nummer in het communautaire geneesmiddelenregister, datum van eerste vergunning/hernieuwing van de vergunning, datum van herziening van de tekst.

Baten/risico-overwegingen

Op basis van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het Comité, is het CPMP van mening dat de baten/risicoverhouding van Calcichew D₃ mite gunstig is voor gebruik in verband met preventie en behandeling van vitamine D en calcium tekort en als vitamine D en calcium supplement als aanvulling bij een specifieke behandeling van osteoporose bij patiënten die een risico lopen op een vitamine D en calcium tekort.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat,

- het verwijzingsverzoek de harmonisering van de samenvattingen van de productkenmerken tot doel had, alsmede de harmonisering van het technisch document – module 3 (kwaliteit);
- de door de houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde samenvatting van de productkenmerken beoordeeld is op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

adviseert het CPMP de vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen. De samenvatting van de productkenmerken is opgenomen in bijlage III bij het advies.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

NOTA: DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN WAS EEN BIJLAGE VAN DE COMMISSIE BESLISSING VAN DIT VERWIJZINGSVERZOEK VOOR ARBITRAGE. DA TEKSTEN WAREN GELDIG OP DAT MOMENT.

DEZE IS VERVOLGENS NIET ONDERHOUDEN OF AANGEPAST DOOR HET EMEA EN KOMT DAARVOOR NIET NOODZAKELIJKERWIJS OVEREEN MET DE HUIDIGE TEKSTEN.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Calcichew-D₃ mite en geassocieerde namen (zie bijlage 1) 500 mg/5 µg kauwtabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat:

Elementair calcium 500 mg

als

Calciumcarbonaat

Cholecalciferol (vitamine D₃) 5 microgram (200IE)

als

Cholecalciferol concentraat (poedervorm)

Voor hulpstoffen, zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet

Ronde, witte, niet omhulde en convexe tabletten. Kunnen kleine vlekken vertonen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie en behandeling van vitamine D en calcium tekort. Vitamine D en calcium supplement, als adjuvans bij een specifieke behandeling van osteoporose bij patiënten die een risico lopen op een vitamine D en calcium tekort.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Adjuvans therapie bij osteoporose

Eén kauwtablet, 2 tot 3 maal per dag.

Calcium- en vitamin D-tekort

Volwassenen : 1 kauwtablet, 1 tot 3 maal per dag

Kinderen : 1 tablet, 1 tot 2 maal per dag

De tablet mag gekauwd of opgezogen worden.

Dosering bij leverstoornissen

Er is geen dosisaanpassing vereist.

Dosering bij nierstoornissen

Calcichew-D₃ mite (en geassocieerde namen) mogen niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierstoornissen.

4.3 Contra-indicaties

- Ziekten en/of omstandigheden die leiden tot hypercalcemie en/of hypercalciurie
- Nefrolithiase
- Hypervitaminose D

- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Calcichew-D₃ mite (en geassocieerde namen) bevatten aspartaam en moeten vermeden worden door patiënten met fenylketonurie.

Tijdens een langdurige behandeling, moeten de serumspiegels van calcium gevolgd worden en moet de nierfunctie gecontroleerd worden door metingen van de serum creatininespiegels. De controle is bijzonder belangrijk bij bejaarden die gelijktijdig behandeld worden met cardiale glycosiden of diuretica (zie rubriek 4.5) en bij patiënten met een sterke neiging tot steenvorming. In geval van hypercalcemie of nierfunctiestoornissen moet de dosis verminderd worden of moet de behandeling stopgezet worden.

Vitamine D moet met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met nierfunctiestoornissen en het effect op de calcium- en fosfaatspiegels moet opgevolgd worden. Het risico op calcificatie van de weke weefsels moet in acht genomen worden. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, wordt vitamine D in de vorm van cholecalciferol niet normaal gemetaboliseerd en moeten andere vormen van vitamine D gebruikt worden (zie rubriek 4.3, Contra-indicaties)

Calcichew-D₃ mite (en geassocieerde namen) moeten met voorzorg voorgeschreven worden bij patiënten die lijden aan sarcoïdose, vanwege het risico op een verhoogd metabolisme van vitamine D tot zijn actieve vorm. Bij deze patiënten moet het calciumgehalte in het serum en de urine gecontroleerd worden.

Calcichew-D₃ mite (en geassocieerde namen) moeten met voorzorg gebruikt worden bij geïmmobiliseerde patiënten met osteoporose vanwege een verhoogd risico op hypercalcemie.

Het gehalte van vitamine D (200 IU) in Calcichew-D₃ mite (en geassocieerde namen) moet in acht genomen worden indien er andere geneesmiddelen op basis van vitamine D voorgeschreven worden. De inname van bijkomende dosissen calcium of vitamine D moet onder strikt medisch toezicht gebeuren. In dergelijke gevallen is het nodig de serumspiegels van calcium en de urinaire excretie van calcium frequent te controleren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De thiazide diuretica verminderen de urinaire excretie van calcium. Omwille van een verhoogd risico op hypercalcemie, moet de serumspiegel van calcium regelmatig gecontroleerd worden bij het gelijktijdig gebruik van thiazide diuretica.

Systemische corticosteroïden verminderen de calciumabsorptie. In geval van gelijktijdig gebruik, kan het nodig zijn de dosis Calcichew-D₃ mite (en geassocieerde namen) te verhogen.

Een gelijktijdige behandeling met ionenuitwisselingsharsen zoals cholestyramine of laxantia zoals paraffineolie kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen.

Calciumcarbonaat kan interfereren met de absorptie van gelijktijdig toegediende tetracycline preparaten. Daarom moeten tetracycline preparaten minstens twee uur voor of vier tot zes uur na de orale inname van calcium toegediend worden.

Hypercalcemie kan de toxiciteit van de cardiale glycosiden tijdens de behandeling met calcium en vitamine D verhogen. Bij deze patiënten moet men het elektrocardiogram (ECG) en de serumspiegels van calcium controleren.

Als een bifosfonaat of natriumfluoride gelijktijdig wordt toegediend, moet dit preparaat minstens 3 uur voor de inname van Calcichew-D3 mite (en geassocieerde namen) toegediend worden aangezien de gastro-intestinale absorptie verminderd kan zijn.

Oxaalzuur (komt voor in spinazie en rabarber) en fytinezuur (komt voor in volkoren granen) kunnen de calciumabsorptie verminderen door de vorming van onoplosbare complexen met de calciumionen. De patiënten zouden geen calciumproducten mogen innemen binnen twee uur na het eten van voedingsmiddelen die rijk zijn aan oxaalzuur en fytinezuur.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Tijdens de zwangerschap mag de dagelijkse inname niet meer bedragen dan 1.500 mg calcium en 600 IE vitamine D. Dierstudies toonden reproductieve toxiciteit van hoge dosissen vitamine D. Bij zwangere vrouwen moeten overdosissen van calcium en vitamine D vermeden worden aangezien permanente hypercalcemie in verband gebracht werd met negatieve effecten op de zich ontwikkelende foetus. Er zijn geen aanwijzingen dat vitamine D in therapeutische dosissen teratogeen is bij de mens. Calcichew-D₃ mite mag gebruikt worden tijdens de zwangerschap, in geval van calcium- en vitamine D-tekort.

Borstvoeding:

Calcichew-D₃ mite mag gebruikt worden tijdens de borstvoeding. Calcium en vitamine D₃ gaan over in de moedermelk. Dit moet in acht genomen worden als bijkomend vitamine D wordt toegediend aan het kind.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens over het effect van dit product op het vermogen om voertuigen te besturen. Een effect is echter onwaarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

De nevenwerkingen zijn hieronder vermeld, per systeem orgaan klasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: soms (>1/1.000, <1/100) of zelden (>1/10.000, <1/1.000).

Metabolisme en voedingsstoornissen

Soms : Hypercalcemie en hypercalciurie.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden : Constipatie, flatulentie, nausea, abdominale pijn en diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden : pruritis, huiduitslag en urticaria

4.9 Overdosering

Een overdosering kan leiden tot hypervitaminose en hypercalcemie. De symptomen van hypercalcemie kunnen omvatten: anorexie, dorst, nausea, braken, constipatie, abdominale pijn, spierzwakte, vermoeidheid, mentale stoornissen, polydipsie, polyurie, botpijn, nefrocalcinose, nierstenen en in ernstige gevallen, cardiale aritmieën. Extreme hypercalcemie kan resulteren in coma en overlijden. Constant hoge calciumspiegels kunnen leiden tot irreversibele nierschade en calcificatie van de weke weefsels.

Behandeling van hypercalcemie: De behandeling met calcium en vitamine D moet stopgezet worden. De behandeling met thiazide diuretica, lithium, vitamine A, vitamine D en cardiale glycosiden moet

ook stopgezet worden. Maaglediging bij patiënten met verstoord bewustzijn. Rehydratie en, afhankelijk van de ernst, een geïsoleerde of gecombineerde behandeling met lisdiuretica, bifosfonaten, calcitonine en corticosteroïden. De serumelektrolyten, de nierfunctie en de diurese moeten gecontroleerd worden. In ernstige gevallen moeten het ECG en de CVD gecontroleerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Minerale supplementen
ATC code: A12AX

Vitamine D verhoogt de intestinale absorptie van calcium.

De toediening van calcium en vitamine D₃ neutraliseert de stijging van het parathyroïdhormoon (PTH) die het gevolg is van het calcium tekort en die aanleiding geeft tot een verhoogde botresorptie.

Een klinische studie bij geïnstitutionaliseerde patiënten die leden aan vitamine D tekort, toonde aan dat een dagelijkse inname van twee tabletten van calcium 500 mg/vitamine D 400 I.E. gedurende 6 maanden de spiegel van de 25-gehydroxyleerde metaboliet van vitamine D₃ normaliseerde; bovendien waren de secundaire hyperparathyroïdie en de alkalische fosfatasen afgenomen.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Calcium

Absorptie: De hoeveelheid calcium die geabsorbeerd wordt in de gastro-intestinale tractus, is ongeveer 30% van de ingeslikte dosis.

Distributie en metabolisme: 99% van het calcium in het lichaam is geconcentreerd in de harde structuur van de beenderen en de tanden. De overige 1% is aanwezig in de intra- en extracellulaire vloeistoffen.

Ongeveer 50% van het totaal calciumgehalte in het bloed is in de fysiologisch actieve geïoniseerde vorm aanwezig, waarbij ongeveer 10% gecomplexeed is met citraat, fosfaat of andere anionen, terwijl de overige 40% gebonden is aan eiwitten, vooral albumine.

Eliminatie: Calcium wordt geëlimineerd via feces, urine en zweet. De renale excretie hangt af van de glomerulaire filtratie en de tubulaire reabsorptie van calcium.

Vitamine D

Absorptie: Vitamine D wordt gemakkelijk geabsorbeerd in de dunne darm.

Distributie en metabolisme: Cholecalciferol en zijn metabolieten circuleren in het bloed, gebonden aan een specifiek globuline. Cholecalciferol wordt in de lever door hydroxylatie omgezet tot de actieve vorm 25-hydroxycholecalciferol. Dit wordt dan verder in de nieren omgezet tot 1,25 hydroxycholecalciferol. 1,25 hydroxycholecalciferol is de metaboliet die verantwoordelijk is voor de verhoogde calciumabsorptie. Vitamin D dat niet gemetaboliseerd wordt, wordt opgeslagen in het vet- en spierweefsel.

Eliminatie: Vitamine D wordt uitgescheiden in feces en urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dosissen die veel hoger lagen dan de aanbevolen therapeutische dosissen bij de mens, werd er teratogeniciteit waargenomen in dierstudies. Er is verder geen informatie beschikbaar die relevant is voor de evaluatie van de veiligheid, naast wat vermeld staat in de andere delen van de SPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol
Povidone
Isomalt
Smaakstof (sinaasappel of citroen)
Magnesiumstearaat
Aspartaam
Mono- en diglyceriden van vetzuren
Tocoferol
Plantaardig vet
Sucrose
Gelatine
Maïszetmeel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Tablettencontainer van HDPE (hoge dichtheid polyethyleen) : 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tablettencontainer van HDPE (hoge dichtheid polyethyleen): Niet bewaren boven 30°C. De tablettencontainer goed gesloten houden om te beschermen tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De kauwtabletten zijn verpakt in:
Tablettencontainer van HDPE (hoge dichtheid polyethyleen)
Verpakkingsgrootten: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 en 180 tabletten
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

(Zie Annex I - Nationaal te implementeren)

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

