

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DAS DOSAGENS E DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DA APRESENTAÇÃO E DIMENSÃO DAS EMBALAGENS NOS ESTADOS-MEMBROS

Artigo 30 Referências para o Calcichew D₃ (e denominações relacionadas) Comprimidos mastigáveis (Cálcio 500 mg com colecalciferol 10 µg)

Estado membro	Detentor da AIM	Nome de fantasia	Potência	Forma Farmacêutica	Via de Administração	Embalagem	Tamanho da embalagem
Austria	Nycomed Austria GmbH	Cal - D - or	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD)	20, 60, 120
Bélgica	Christiaens Pharma	Steovit D ₃ 500mg/400 I.E	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD) Dose unitária (<i>blister</i>): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Dose unitária (<i>blister</i>): 50
Dinamarca	Nycomed Danmark A/S	CaviD	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD)	100
Finlândia	Oy Leiras Finland Ab	Calcichew D3 Forte 500 mg/400 IU puratabletti	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD) Dose unitária (<i>blister</i>): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Dose unitária (<i>blister</i>): 50
Alemanha	Jenapharm GmbH&Co KG	Calcilac KT	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD) Dose unitária (<i>blister</i>): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Dose unitária (<i>blister</i>): 50
	Orion Pharma GmbH	Calcimagon-D3	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD)	20, 50, 100 and 10 x 20
Grécia	Nycomed Hellas S.A	Calcioral D3	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD) Dose unitária (<i>blister</i>): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Dose unitária (<i>blister</i>): 50
Luxemburgo	Christiaens Pharma	Steovit D3 500 mg/400 I.E	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD) Dose unitária (<i>blister</i>): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Dose unitária (<i>blister</i>): 50
Holanda	Christiaens B.V	Calci-Chew-D3	500 mg /	Comprimido	Oral	Frasco em polietileno	Bottle:

Estado membro	Detentor da AIM	Nome de fantasia	Potência	Forma Farmacêutica	Via de Administração	Embalagem	Tamanho da embalagem
		500 mg /400 I.E	10 µg	mastigável		(PEHD) Dose unitária (<i>blister</i>): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Dose unitária (<i>blister</i>): 50
Noruega	Nycomed Pharma AS, Norway	Calcigran Forte	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD)	60, 100
Portugal	Laboratoire Theramex	Orocal-D3	500 mg / 10 µg	Comprimido para mastigar	Oral	Frasco em polietileno (PEAD)	20, 60
Suécia	Nycomed Pharma AS, Norway	Calcichew D3	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD) Dose unitária (<i>blister</i>): PVC/PVdC/PE/Al	20, 30, 50, 60, 90, 100, 180 Dose unitária (<i>blister</i>): 50
Suécia	Nycomed Pharma AS, Norway	Calcichew-D3 Spearmint	500 mg / 10 µg	Comprimido mastigável	Oral	Frasco em polietileno (PEHD)	20, 30, 60, 100, 120, 180

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE CALCITUGG (ver anexo I)

- Questões relativas à qualidade

A documentação farmacêutica (módulo 3), bem como as particularidades farmacêuticas do RCM estavam harmonizadas, exceptuando as secções que deverão ser introduzidas a nível nacional pelos Estados-Membros para implementação do RCM harmonizado (secção 6).

- Questões relativas à eficácia

Secção 4.1. Indicações terapêuticas

Após uma avaliação da documentação fornecida pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) e uma análise das práticas clínicas correntes em toda a EU relativamente à utilização do carbonato de cálcio e colecalciferol, o texto seguinte foi considerado como o texto harmonizado mais adequado para a secção 4.1:

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção e tratamento de estados de carência em vitamina D e cálcio em idosos.

Suplemento de vitamina D e cálcio como complemento de uma terapêutica específica para a osteoporose em doentes em risco de carência de vitamina D e cálcio.

Secção 4.2. Posologia e modo de administração

Após uma avaliação da documentação fornecida pelo TAIM e uma análise das práticas clínicas correntes em toda a UE relativamente à utilização do carbonato de cálcio e colecalciferol, o texto seguinte foi considerado como o texto harmonizado mais adequado para a secção 4.2:

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos e idosos

Um comprimido para mastigar duas vezes ao dia. Os comprimidos podem ser mastigados ou chupados.

Posologia na insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose

Posologia na insuficiência renal

Os comprimidos de Calcichew D₃ (e denominações associadas) não devem ser utilizados em doentes com insuficiência renal grave.

- Questões relativas à segurança

Secção 4.3. Contra-indicações

Após uma avaliação da documentação fornecida pelo TAIM e uma análise das práticas clínicas correntes em toda a UE relativamente à utilização do carbonato de cálcio e colecalciferol, o texto harmonizado mais adequado para a Secção 4.3 “Contra-Indicações” foi aprovado (ver anexo III). O texto do RCM harmonizado não difere dos RCM actualmente aprovados ao ponto de alterar significativamente as práticas clínicas

Secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Após uma avaliação da documentação fornecida pelo TAIM e uma análise das práticas clínicas correntes em toda a EU relativamente à utilização do carbonato de cálcio e colecalciferol, foi aprovado o texto harmonizado mais adequado para a secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização” (ver anexo III). O texto do RCM harmonizado não difere dos RCM actualmente aprovados ao ponto de alterar significativamente as práticas clínicas.

Secção 4.6. Gravidez e aleitamento

Após uma avaliação da documentação fornecida pelo TAIM e uma análise das práticas clínicas correntes em toda a UE relativamente à utilização de do carbonato de cálcio e colecalciferol, o texto harmonizado mais adequado para a Secção 4.6 “Gravidez e aleitamento” foi aprovado (ver anexo III).

Secção 4.8. – Efeitos indesejáveis

Após uma apreciação da documentação fornecida pelo TAIM e uma análise das práticas clínicas correntes em toda a UE relativamente à utilização de do carbonato de cálcio e colecalciferol, o texto harmonizado mais adequado para a Secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” foi aprovado (ver anexo III).

Todas as outras secções do RCM foram harmonizadas em resultado do processo de consulta (excepto a secção “Questões Administrativas”, *infra*).

- Questões administrativas

As secções do RCM que não foram harmonizadas e que é necessário introduzir a nível nacional pelos Estados-Membros aquando da implementação do RCM harmonizado são as seguintes: denominação do medicamento, titular da autorização de introdução no mercado, número da autorização de introdução no mercado, data da primeira autorização/renovação da autorização, data de revisão do texto.

Considerações quanto aos riscos/benefícios

Com base na documentação apresentada pelo TAIM e na discussão científica no seio do comité, o CPMP considerou que o ratio benefício/risco de Calcichew D₃ é favorável nas utilizações de prevenção e tratamento de estados de carência em vitamina D e cálcio em idosos, suplemento de vitamina D e cálcio como complemento de uma terapêutica específica para a osteoporose em doentes em risco de carência de vitamina D e cálcio.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que:

- o âmbito da consulta era a harmonização dos resumos das características dos medicamentos e, adicionalmente, a harmonização do documento técnico - módulo 3 (qualidade);
- o Resumo das Características do Medicamento proposto pelo(s) titular(es) da Autorização de Introdução no Mercado foi analisado com base na documentação enviada e na discussão científica no seio do Comité;

o CPMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado cujo Resumo das Características do Medicamento consta do Anexo III do presente parecer.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOTA: ESTE RCM FOI O ANEXADO Á DECISÃO DA COMISSÃO, RELATIVA Á SUBMISSÃO PARA ARBITRAGEM; O TEXTO VÁLIDO NA ALTURA.

O TEXTO NÃO É REVISTO OU ACTUALIZADO PELA EMEA E POR ISSO NÃO REPRESENTA NECESSARIAMENTE O TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Calcichew-D₃ e denominações associadas (ver Anexo I) 500 mg / 10 µg comprimidos mastigáveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém:

Cálcio elementar	500 mg
<i>na forma de</i>	
Carbonato de cálcio	
Colecalciferol (vitamina D ₃)	10 microgramas (400 UI)
<i>na forma de</i>	
Colecalciferol concentrado (em pó)	

Excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido para mastigar.

Comprimidos redondos, brancos, não-revestidos e convexos. Podem apresentar pequenos pontos de tonalidade diferente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção e tratamento de estados de carência em vitamina D e cálcio em idosos.

Suplemento de vitamina D e cálcio como complemento de uma terapêutica específica para a osteoporose em doentes em risco de carência de vitamina D e cálcio.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos e idosos

Um comprimido para mastigar duas vezes ao dia. Os comprimidos podem ser mastigados ou chupados.

Posologia na insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose

Posologia na insuficiência renal

Os comprimidos de Calcichew-D₃ (e denominações associadas) não devem ser utilizados em doentes com insuficiência renal grave.

4.3 Contra-indicações

- Doenças e/ou condições que resultem em hipercalcemia e/ou hipercalcúria
- Nefrolitíase
- Hipervitaminose D
- Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos excipientes

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os comprimidos de Calcichew-D3 (e denominações associadas) contêm aspartamo e devem ser evitados por doentes com fenilcetonúria.

Durante o tratamento a longo prazo, os níveis séricos de cálcio devem ser vigiados e a função renal monitorizada medindo a creatinina sérica. A monitorização é especialmente importante em doentes idosos em tratamento concomitante com glicosídeos cardíacos ou diuréticos (ver secção 4.5) e em doentes com elevada tendência para a formação de cálculos. Em caso de hipercalcemia ou de sinais de função renal deteriorada a dose deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado.

A vitamina D deve ser utilizada com precaução em doentes com função renal deteriorada e o seu efeito nos níveis de cálcio e de fosfato deve ser monitorizado. O risco de calcificação de tecidos moles deve ser tido em consideração. Em doentes com insuficiência renal grave, a vitamina D na forma de colecalciferol não é correctamente metabolizada devendo ser utilizadas outras formas da vitamina D (ver secção 4.3, contra-indicações).

Os comprimidos de Calcichew-D3 (e denominações associadas) devem ser prescritos com precaução a doentes que sofram de sarcoidose, devido ao risco do aumento do metabolismo da vitamina D para a sua forma activa. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente ao conteúdo em cálcio do soro e da urina.

Os comprimidos de Calcichew-D3 (e denominações associadas) devem ser utilizados com precaução em doentes imobilizados com osteoporose devido a um risco aumentado de hipercalcemia.

O conteúdo em vitamina D (400 UI) nos comprimidos de Calcichew-D3 (e denominações associadas) deve ser tido em consideração na prescrição de outros medicamentos contendo vitamina D. Doses adicionais de cálcio ou de vitamina D devem ser tomadas sob supervisão médica rigorosa. Nestes casos é necessário monitorizar frequentemente os níveis séricos de cálcio e a excreção urinária de cálcio.

Os comprimidos de Calcichew-D3 (e denominações associadas) não se destinam à utilização em crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os diuréticos da família das tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio. Devido a um risco aumentado de hipercalcemia, os níveis séricos de cálcio devem ser regularmente monitorizados durante a utilização concomitante de diuréticos da família das tiazidas.

Os corticosteróides sistémicos reduzem a absorção de cálcio. Durante a utilização concomitante, pode ser necessário aumentar a dose de Calcichew-D3 (e denominações associadas).

O tratamento simultâneo com resinas de troca iónica como a colestiramina ou laxantes como o óleo de parafina pode reduzir a absorção gastrointestinal da vitamina D.

O carbonato de cálcio pode interferir com a absorção de preparações de tetraciclinas administradas concomitantemente. Por este motivo, as preparações de tetraciclinas devem ser administradas pelo menos duas horas antes ou quatro a seis horas depois da ingestão oral de cálcio.

A hipercalcemia pode aumentar a toxicidade dos glicosídeos cardíacos durante o tratamento com cálcio e vitamina D. Os doentes devem ser monitorizados no que respeita ao electrocardiograma (ECG) e níveis séricos de cálcio.

No caso de utilização simultânea com um bisfosfonato ou com fluoreto de sódio, esta preparação deve ser administrada pelo menos três horas antes da ingestão de Calcichew-D3 (e denominações associadas) uma vez que pode ocorrer uma redução na absorção gastrointestinal.

O ácido oxálico (presente nos espinafres e no ruibarbo) e o ácido fítico (presente nos cereais integrais) pode inibir a absorção de cálcio por formação de compostos insolúveis com iões cálcio. O doente não deve ingerir produtos com cálcio nas duas horas seguintes à ingestão de alimentos com elevado teor em ácido oxálico e ácido fítico.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez:

Durante a gravidez, a ingestão diária não deve exceder 1500 mg de cálcio e 600 UI de vitamina D. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutora para doses elevadas de vitamina D. Em mulheres grávidas, devem-se evitar sobredosagens de cálcio e de vitamina D uma vez que a hipercalcemia permanente tem sido relacionada com efeitos adversos sobre o feto em desenvolvimento. Não há qualquer indicação que a vitamina D, em doses terapêuticas, seja teratogénica para a espécie humana. O Calcichew-D3 pode ser utilizado durante a gravidez, em caso de carência em cálcio e vitamina D.

Aleitamento:

O Calcichew-D3 pode ser utilizado durante a amamentação. O cálcio e a vitamina D₃ passam para o leite materno. Este facto deve ser tido em consideração na administração adicional de vitamina D à criança.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados relativos ao efeito deste medicamento na capacidade de condução. É, no entanto, improvável a ocorrência de qualquer efeito.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas encontram-se listadas abaixo, por classe de sistema de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: pouco frequentes ($>1/1.000$, $< 1/100$) ou raras ($>1/10.000$, $< 1/1.000$).

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Hipercalcemia e hipercalcúria.

Doenças gastrointestinais

Raras: Obstipação, flatulência, náuseas, dores abdominais e diarreia.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Raras: Prurido, erupções cutâneas e urticária.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode levar a hipervitaminose e hipercalcemia. Os sintomas de hipercalcemia podem incluir anorexia, sede, náuseas, vômitos, obstipação, dores abdominais, fraqueza muscular, fadiga, perturbações mentais, polidipsia, poliúria, dores nos ossos, nefrocalcinose, cálculos renais e, em casos graves, arritmias cardíacas. A hipercalcemia extrema pode resultar em coma e morte. Níveis de cálcio persistentemente elevados podem levar a danos renais irreversíveis e a calcificação dos tecidos moles.

Tratamento da hipercalcemia: O tratamento com cálcio e vitamina D deve ser descontinuado. O tratamento com diuréticos da família das tiazidas, lítio, vitamina A, vitamina D e glicosídeos cardíacos deve também ser descontinuado. Esvaziamento do estômago em doentes com perturbações na

consciência. Reidratação, e, de acordo com a gravidade, tratamento isolado ou combinado com diuréticos da ansa, bisfosfonatos, calcitonina e corticosteróides. Os electrólitos séricos, a função renal e a diurese devem ser monitorizados. Em casos graves, o ECG e a Pressão Venosa Central (PVC) devem ser vigiados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Suplementos minerais
Código ATC: A12AX

A vitamina D aumenta a absorção intestinal de cálcio.

A administração de cálcio e de vitamina D₃ contrabalança o aumento da hormona paratiroideia (HPT) provocado pela carência em cálcio e que leva a um aumento na reabsorção de osso.

Um estudo clínico com doentes institucionalizados que sofriam de carência em vitamina D indicou que uma ingestão diária de dois comprimidos de Calcichew-D3 (e denominações associadas) durante seis meses normalizou o valor do metabolito 25-hidróxilo da vitamina D₃ e reduziu o hiperparatiroidismo secundário e as fosfatases alcalinas.

Um estudo de 18 meses, em dupla ocultação, controlado por placebo que incluiu 3270 mulheres institucionalizadas com idade 84+/- 6 anos que receberam um suplemento de vitamina D (800 UI/dia) e fosfato de cálcio (correspondente a 1200 mg/dia de cálcio elementar), demonstrou uma diminuição significativa na secreção da HPT. Após 18 meses, uma análise da “ intenção de tratar” contabilizou 80 fracturas da anca no grupo de cálcio-vitamina D e 110 fracturas da anca no grupo de placebo (p=0,004). Um estudo de acompanhamento após 36 meses contabilizou 137 mulheres com pelo menos uma fractura da anca no grupo cálcio-vitamina D (n=1176) e 178 no grupo de placebo (n=1127) (p≤0,02).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Cálcio

Absorção: A quantidade de cálcio absorvida pelo tracto gastrointestinal é de, aproximadamente, 30% da dose ingerida.

Distribuição e metabolismo: 99% do cálcio no corpo está concentrado na estrutura dura dos ossos e dos dentes. O restante 1% encontra-se presente nos fluidos intra- e extracelulares. Cerca de 50% do conteúdo total de cálcio no sangue está na forma ionizada fisiologicamente activa encontrando-se aproximadamente 10% complexado com citrato, fosfato ou outros aniões, permanecendo os restantes 40% ligados a proteínas, principalmente albumina.

Eliminação: O cálcio é eliminado através das fezes, urina e transpiração. A excreção renal depende da filtração glomerular e da reabsorção tubular de cálcio.

Vitamina D

Absorção: A vitamina D é facilmente absorvida no intestino delgado.

Distribuição e metabolismo: O coledalciferol e os seus metabolitos circulam no sangue ligados a uma globulina específica. O coledalciferol é convertido no fígado por hidroxilação para a forma activa 25-hidroxicoledalciferol. É então adicionalmente convertido nos rins a 1,25 hidroxicoledalciferol. O 1,25 hidroxicoledalciferol é o metabolito responsável pelo aumento na absorção de cálcio. A vitamina D não metabolizada é armazenada nos tecidos adiposo e muscular.

Eliminação: A vitamina D é excretada nas fezes e na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi observada teratogenicidade nos estudos realizados em animais, com doses substancialmente mais elevadas que o intervalo terapêutico de doses no Homem.

Não existe informação relevante para a avaliação de segurança para além da indicada em outras partes do RCM.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sorbitol
Povidona
Isomalte
Aromatizante (limão ou hortelã)
Estearato de magnésio
Aspartamo
Mono- e diglicerídeos de ácidos gordos
Tocoferol
Gordura vegetal
Sacarose
Gelatina
Amido de milho

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

Recipiente para comprimidos em Polietileno de Elevada Densidade: 3 anos
Blister: 2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Recipiente para comprimidos em Polietileno de Elevada Densidade: Não conservar acima de 30°C.
Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.
Blister: não conservar acima de 25°C. Conservar no recipiente de origem

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos para mastigar são embalados em:
Recipientes para comprimidos em Polietileno de Elevada Densidade
Apresentações: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 e 180 comprimidos
Blister (PVC/PE/PVdC/A1) (Comprimidos com sabor a limão)
Apresentações: 50 x 1 comprimido (dose unitária)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

(Ver Anexo I – A implementar em cada estado membro)

- 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**