

BILAGA I

**LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING,
FÖRPACKNINGAR OCH FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA**

Artikel 30 Referal för Calcichew D₃ mite (och motsvarande namn) tuggtabletter (kalcium 500 mg plus kolekalciferol 5 µg)

Medlemsland	Innehavare av godkännande för försäljning	Handelsnamn	Styrka	Beredningsform	Administrerings-sätt	Förpackning	Förpacknings-storlek
Belgien	Christiaens Pharma	Steovit-D ₃ 500 mg/200 I.E	500 mg / 5 µg	Tuggtablett	Oral	Flaska: Polyetylen (PEHD) * Endos: PVC/PVDC/PE-blister	Flaska: 30, 60, 100 * Endos
Danmark	Nycomed Danmark A/S	Calcichew-D3	500 mg / 5 µg	Tuggtablett	Oral	Polyetylen (PEHD) flaska	100
Finland	Oy Leiras Finland Ab	Calcichew-D3 purutabletti	500 mg / 5 µg	Tuggtablett	Oral	Polyetylen (PEHD) flaska	20, 30, 60, 90, 100, 120
Italien	SPA Società Prodotti Antibiotici S.p.a	Calciospa D3	500 mg / 5 µg	Tuggtablett	Oral	Polyetylen (PEHD) flaska	20, 30, 60, 90, 100, 120
Luxemburg	Christiaens Pharma	Steovit D3 500 mg/200 I.E.	500 mg / 5 µg	Tuggtablett	Oral	Polyetylen (PEHD) flaska	30, 60, 100
Nederländerna	Christiaens B.V	Calci-chew D3 500mg/200 I.E	500 mg / 5 µg	Tuggtablett	Oral	Polyetylen (PEHD) flaska	90
Norge	Nycomed Pharma AS, Norway	Nycoplus Calcigran	500 mg / 5 µg	Tuggtablett	Oral	Polyetylen (PEHD) flaska	100
Sverige	Nycomed Pharma AS, Norway	Calcichew - D3 Mite	500 mg / 5 µg	Tuggtablett	Oral	Polyetylen (PEHD) flaska	20, 30, 60, 90, 100, 120, 180

* Ej dokumenterat i den harmoniserade dosstäm inskickad i samband med referalprocessen, och borttagen från den harmoniserade produktresumén.

BILAGA II

EMEA:SVETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV CALCITUGG (se bilaga I)

- Kvalitetsfrågor

Den farmaceutiska dokumentationen (modul 3) och de farmaceutiska uppgifterna i produktresumén harmoniserades, utom de delar som måste föras in nationellt av medlemsländerna vid införandet av den harmoniserade produktresumén (del 6).

- Effektfrågor

Avdelning 4.1. Terapeutiska indikationer

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av kalciumkarbonat och kolekalciferol. På grundval av detta fann CPMP att följande är den mest lämpliga harmoniserade texten för avdelning 4.1 "Indikationer":

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax och behandling vid brist på vitamin D och kalcium.

Vitamin D- och kalciumtillägg i samband med specifik osteoporosbehandling till patienter med risk för vitamin D- och kalciumbrist.

Avdelning 4.2. Dosering och administreringssätt

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av kalciumkarbonat och kolekalciferol. På grundval av detta fann CPMP att följande är den mest lämpliga harmoniserade texten för avdelning 4.2 "Dosering":

4.2 Dosering och administreringssätt

Tilläggsbehandling vid osteoporos

En tuggtablett 2-3 gånger dagligen.

Kalcium- och vitamin D brist

Vuxna: En tuggtablett 1-3 gånger dagligen.

Barn: 1 tablett 1-2 gånger dagligen.

Tabletten tuggas eller får långsamt smälta i munnen.

Dosering vid nedsatt leverfunktion

Dosjustering behövs ej.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Calcichew D₃ mite (och synonymer) bör ej ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

- Säkerhetsfrågor

Avdelning 4.3. Kontraindikationer

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av kalciumkarbonat och kolekalciferol. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avdelning 4.3 "Kontraindikationer" som befanns vara den mest lämpliga (se bilaga III). Texten i den harmoniserade produktresumén skiljer sig inte så mycket från de för närvarande godkända produktresuméerna att klinisk praxis kommer att förändras i avsevärd grad.

Avdelning 4.4. Varningar och försiktighetsmått

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av kalciumkarbonat och kolekalciferol. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avdelning 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" som befanns vara den mest lämpliga (se bilaga III). Texten i den harmoniserade produktresumén skiljer sig inte så mycket från de för närvarande godkända produktresuméerna att klinisk praxis kommer att förändras i avsevärd grad.

Avdelning 4.6. Graviditet och amning

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av kalciumkarbonat och kolekalciferol. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avdelning 4.6 "Graviditet" som befanns vara den mest lämpliga (se bilaga III).

Avdelning 4.8. Biverkningar

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av kalciumkarbonat och kolekalciferol. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avdelning 4.8 "Biverkningar" som befanns vara den mest lämpliga (se bilaga III).

Alla övriga avdelningar i produktresumén harmoniserades som ett resultat av hänskjutningsförfarandet (med undantag av dem som nämns nedan under "Administrativa frågor").

- Administrativa frågor

De övriga avsnitt av produktresumén som inte harmoniserades och som behöver införas nationellt av medlemsstaterna vid genomförandet av den harmoniserade produktresumén är följande: Namn på läkemedlet, innehavare av godkännandet för försäljning, nummer för godkännandet för försäljning, datum för första utfärdandet/förnyandet av godkännandet för försäljning och datum för ändring av texten.

Överväganden avseende nytta/riskförhållandet

På grundval av den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning och sin egen vetenskapliga diskussion fann CPMP att nytta/riskförhållandet för Calcichew D₃ mite är gynnsamt för profylax och behandling vid brist på vitamin D och kalcium, vitamin D- och kalciumtillägg i samband med specifik osteoporosbehandling till patienter med risk för vitamin D- och kalciumbrist.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

Med beaktande av att

- det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresuméer och därutöver harmonisering av den tekniska dokumentationen - modul 3 (kvalitet),
- att den produktresumé som innehavarna av godkännanden för försäljning föreslog har bedömts på grundval av den dokumentation som redovisats och den vetenskapliga diskussionen i CPMP,

har CPMP förordat ändringen av godkännandena för försäljning vars produktresumé finns i bilaga III i yttrandet.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ

**ANMÄRKNING: DENNA PRODUKTRESUMÉ VAR BIFOGAD TILL KOMMISSIONEN
BESLUT FÖR DETTA HÄNSKJUTANDE FÖR SKILJEDOMSFÖRFARANDE.**

**TEXTEN VAR GÄLLANDE VID DEN TIDEN, DEN HAR DÄREFTER INTE
UPPRÄTTHÅLLITS ELLER UPPDATERATS AV EMEA OCH TORDE DÄRFÖR INTE
NÖDVÄNDIGTVIS MOTSVARA DEN SENASTE TEXTEN**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calcichew-D3 Mite och därtill sammanhörande namn (se Annex I) 500 mg / 5 µg tuggtabletter

[För nationell implementering]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller:

Kalcium	500 mg
i form av kalciumkarbonat	
Kolekalciferol (vitamin D ₃)	5 mikrogram (200 IE)
i form av kolekalciferolkoncentrat (pulver)	

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett.

Runda, vita, odragerade och konvexa tabletter, som kan ha små fläckar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax och behandling vid brist på vitamin D och kalcium.

Vitamin D- och kalciumtillägg som komplement till specifik osteoporosbehandling hos patienter med risk för vitamin D- och kalciumbrist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tilläggsbehandling vid osteoporos

En tuggtablett 2-3 gånger dagligen.

Kalcium- och vitamin D-brist

Vuxna: En tuggtablett 1-3 gånger dagligen.

Barn: 1 tablett 1-2 gånger dagligen.

Tabletten tuggas eller får långsamt smälta i munnen.

Dosering vid nedsatt leverfunktion

Dosjustering behövs ej.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Calcichew-D3 Mite (och därtill sammanhörande namn) bör ej ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

- Sjukdomar och/eller tillstånd som leder till hyperkalcemi och/eller hyperkalciuri
- Njursten
- Hypervitaminos D
- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Calcichew-D3 Mite (och därtill sammanhörande namn) tabletter innehåller aspartam och bör ej tas av patienter med fenylketonuri.

Vid långtidsbehandling bör kalciumnivåerna i serum följas, och njurfunktion kontrolleras genom mätningar av serumkreatinin. Kontinuerliga kontroller är särskilt viktigt hos äldre patienter vid samtidig behandling med hjärtglykosider eller diuretika (se 4.5) och hos patienter med kraftig tendens till stenbildning. Vid hyperkalcemi eller tecken på nedsatt njurfunktion skall dosen minskas eller behandlingen utsättas.

Vitamin D ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion och effekterna på kalcium- och fosfatnivåerna bör kontrolleras. Risken för kalkinlagring i mjukdelar bör beaktas. Vid grav njurinsufficiens är metabolismen av vitamin D i form av kolekalciferol störd och andra former av vitamin D bör användas (se 4.3).

Calcichew-D3 Mite (och därtill sammanhörande namn) bör förskrivas med försiktighet till patienter som lider av sarkoidos, på grund av risk för ökad metabolism av vitamin D till dess aktiva form. Dessa patienter bör kontrolleras med avseende på kalciumhalten i serum och urin.

Calcichew-D3 Mite (och därtill sammanhörande namn) skall ges med försiktighet till immobiliserade patienter med osteoporos på grund av ökad risk för hyperkalcemi.

Innehållet av vitamin D (200 IE) i Calcichew-D3 Mite skall beaktas vid förskrivning av andra läkemedel som innehåller vitamin D. Ytterligare dosering av kalcium eller vitamin D bör ske under strikt medicinsk övervakning. I dessa fall krävs täta kontroller av serumkalciumnivåer och kalciumutsöndring i urinen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tiaziddiuretika minskar urinutsöndringen av kalcium. På grund av den ökade risken för hyperkalcemi bör serumkoncentrationerna av kalcium följas regelbundet vid samtidig behandling med tiaziddiuretika.

Systemisk behandling med kortikosteroider minskar kalciumabsorptionen. Vid samtidig behandling kan det vara nödvändigt att höja dosen av Calcichew-D3 Mite (och därtill sammanhörande namn).

Samtidig behandling med jonbytarresiner såsom kolestyramin eller laxermedel såsom paraffinolja kan reducera den gastrointestinala absorptionen av vitamin D.

Kalciumkarbonat kan påverka absorptionen av tetracyklin. Därför rekommenderas att tetracyklinpreparat tas minst två timmar före eller fyra till sex timmar efter oralt intag av kalcium.

Vid behandling med kalcium och vitamin D kan toxiciteten av hjärtglykosider öka på grund av hyperkalcemi. Patienter bör följas med elektrokardiogram (EKG) och med avseende på serumkalciumnivåer.

Vid samtidig behandling med en bisfosfonat eller natriumfluorid bör detta preparat tas minst tre timmar före Calcichew-D3 Mite (och därtill sammanhörande namn) på grund av risk för minskad gastrointestinal absorption.

Oxalsyra (finns i spenat och rabarber) och fytinsyra (finns i fullkornsflingor) kan hämma kalciumabsorptionen genom att bilda olösliga föreningar med kalciumjoner. Patienten bör inte ta kalciumprodukter inom 2 timmar efter att ha ätit mat med högt innehåll av oxalsyra eller fytinsyra.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

Under graviditet bör det dagliga intaget ej överstiga 1500 mg kalcium och 600 IE vitamin D₃. I djurstudier har höga doser av vitamin D givit reproduktionstoxiska effekter. Gravida kvinnor skall undvika överdosering av kalcium och vitamin D eftersom permanent hyperkalcemi har satts i samband med negativa effekter på fostrets utveckling. Det finns inget som tyder på att terapeutiska doser av vitamin D har teratogena effekter på människa. Calcichew D3 Mite kan tas under graviditet, om brist på vitamin D och kalcium föreligger.

Amning:

Calcichew D3 Mite kan användas under amning. Kalcium och vitamin D₃ passerar över i modersmjölk. Detta bör beaktas då man ger D-vitamintillägg till barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga uppgifter om effekt på förmågan att framföra fordon. Någon sådan effekt är dock osannolik.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är listade nedan per organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mindre vanliga (>1/1000), <1/100) eller sällsynta (>1/10 000, <1/1000).

Nutritionsrubbningar och ämnesomsättningssjukdomar

Mindre vanliga: Hyperkalcemi och hyperkalcuri.

Mag- tarmkanalens sjukdomar

Sällsynta: Förstoppning, flatulens, illamående, buksmärtor och diarré.

Hudens och underhudens sjukdomar

Sällsynta: Klåda, utslag och urtikaria.

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till hypervitaminos och hyperkalcemi. Symptom på hyperkalcemi kan vara anorexi, törst, illamående, kräkningar, förstoppning, buksmärtor, muskelsvaghet, trötthet, mental påverkan, polydipsi, polyuri, skelettsmärta, nefrokalciinos, njursten, och i allvarliga fall hjärtarytmier. Extrem hyperkalcemi kan resultera i koma och död. Långvariga höga kalciumnivåer kan leda till irreversibel njurskada och kalkinlagring i mjukdelar.

Behandling av hyperkalcemi: Behandling med kalcium och vitamin D måste avbrytas. Behandling med tiaziddiuretika, litium, vitamin A, vitamin D och hjärtglykosider måste också upphöra. Ventrikeltömning av patienter med sänkt medvetandegrad. Rehydrering och, beroende på svårighetsgrad, enskild eller kombinerad behandling med loopdiuretika, bifosfonater, kalcitonin och kortikosteroider. Serumelektrolyter, njurfunktion och diures måste övervakas. Vid allvarlig förgiftning bör EKG och CVP följas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Mineralämnen.
ATC kod: A12AX

Vitamin D ökar den intestinala absorptionen av kalcium.

Administrering av kalcium och vitamin D₃ motverkar den ökning av parathormon (PTH) som beror på kalciumbrist och som orsakar ökad benresorption.

En klinisk studie på inläggande patienter med D-vitaminbrist tydde på att dagligt intag av två tabletter kalcium 500 mg/vitamin D 400 IE under 6 månader normaliserade värdet av den 25-hydroxylerade metaboliten av vitamin D₃, reducerade sekundär hyperparatyreoidism samt sänkte alkaliska fosfataser.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Kalcium

Absorption: Ca 30% av oral dos absorberas via mag-tarmkanalen.

Distribution och metabolism: 99% av kalcium i kroppen är bundet i skelett och tänder. Återstående 1% återfinns i den intra- och extracellulära vätskan. Ungefär 50% av det totala kalciuminnehållet i blodet föreligger i form av den fysiologiskt aktiva joniserade formen, ca 10% är komplexbundet till citrat, fosfat eller andra anjoner och återstående 40% är bundet till proteiner (huvudsakligen albumin).

Elimination: Kalcium elimineras via faeces, urin och svett. Den renala utsöndringen är beroende av glomerulär filtrering och tubulär återabsorption av kalcium.

Vitamin D

Absorption: Vitamin D absorberas lätt i tunntarmen.

Distribution och metabolism: Kolecalciferol och dess metaboliter cirkulerar i blodet bundet till ett specifikt globulin. Kolecalciferol metaboliseras via hydroxylering i levern till den aktiva formen 25-hydroxykolecalciferol, som sedan metaboliseras vidare i njurarna till 1,25-hydroxykolecalciferol. 1,25-hydroxykolecalciferol är den metabolit som ger en ökad kalciumabsorption. Ometaboliserat vitamin D lagras i fett- och muskelvävnad.

Elimination: Vitamin D utsöndras via faeces och urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Teratogena effekter har iakttagits i djurstudier vid doser avsevärt högre än det terapeutiska dosintervallet till människa. Det finns ingen ytterligare information av betydelse för säkerhetsvärderingen utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

sorbitol
povidon
isomalt
smakämne (citron eller apelsin)
magnesiumstearat
aspartam
mono- och diglycerider av fettsyra
tokoferol
vegetabiliskt fett
sukros
gelatin
majsstärkelse.

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Tablettburk (PEHD, High Density Polyetylen): 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tablettburk (PEHD, High Density Polyetylen): Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tuggetabletterna är förpackade i tablettburkar av High Density Polyetylen. Förpackningsstorlekar 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 och 180 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

(Se Annex I - För nationell implementering)

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN