



**OGYÉI**

Országos Gyógyszerészeti  
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levél cím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: [ogyei@ogyei.gov.hu](mailto:ogyei@ogyei.gov.hu), Web: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

---

## **Nyilvános Értékelő Jelentés**

**Gyógyszernév:**

**Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist**

**1000 NE tabletta**

**(kolekalciferol)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma-Regist Kft.**

**Kelt: 2020. március 17.**

## TARTALOM

|                                                                                                                                 |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ .....</b>                                                                 | <b>3</b> |
| <b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....</b>                                                                                             | <b>9</b> |
| I. Bevezetés .....                                                                                                              | 10       |
| II. Minőségi szempontok                                                                                                         |          |
| II.1 Bevezetés .....                                                                                                            | 11       |
| II.2 Hatóanyag .....                                                                                                            | 11       |
| II.3 Gyógyszerkészítmény .....                                                                                                  | 12       |
| II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....                                                        | 12       |
| III. Nem-klinikai szempontok                                                                                                    |          |
| III.1 Bevezetés .....                                                                                                           | 14       |
| III.2 Farmakológia .....                                                                                                        | 14       |
| III.3 Farmakokinetika .....                                                                                                     | 14       |
| III.4 Toxikológia.....                                                                                                          | 14       |
| III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés .....                                                                                  | 15       |
| III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése .....                                                                              | 15       |
| IV. Klinikai szempontok                                                                                                         |          |
| IV.1 Bevezetés .....                                                                                                            | 16       |
| IV.2 Farmakokinetika.....                                                                                                       | 16       |
| IV.3 Farmakodinámia.....                                                                                                        | 17       |
| IV.4 Klinikai hatásosság.....                                                                                                   | 17       |
| IV.5 Klinikai biztonságosság.....                                                                                               | 17       |
| IV.6 Farmakovigilancia                                                                                                          |          |
| IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....                                                                         | 17       |
| IV.6.2 Kockázatkezelési terv .....                                                                                              | 18       |
| IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések .....                                                                           | 18       |
| IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....                                                                                    | 18       |
| V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat                                                           |          |
| V.1 Összefoglalás .....                                                                                                         | 19       |
| V.2 Osztályozás .....                                                                                                           | 19       |
| V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....                                                              | 19       |
| <b>MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL-<br/>VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT</b> |          |

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelt a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist 1000 NE tabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma-Regist Kft.

A készítmény hatóanyaga a kolekalciferol (D<sub>3</sub>-vitamin), 1000 NE tablettánként.

Egyéb összetevők (segédanyagok): mannit, karboximetilkeményítő-nátrium (A típus), kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz (102-es típusú), talkum, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, nátrium-aszkorbát, DL-alfa-tokoferol, módosított keményítő, szacharóz, közepes lánc hosszúságú trigliceridek.

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán kissé domború, metszett élű tabletta, egyik oldalán 2 D bevéséssel. Tabletta átmérő: kb. 8 mm. Buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist 1000 NE (nemzetközi egység) tabletta (a továbbiakban: Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist) hatóanyaga a kolekalciferol. A kolekalciferol a D-vitamin egyik formája, ami fontos szerepet játszik a kalcium felszívódásában, anyagcseréjében, valamint a csontszövetbe való beépülésében.

A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist alkalmazása a következő esetekben javallott:

- csonttömegcsökkenés (oszteopénia), csontlágylás (oszteomalácia) és az angolkór (rahitisz, károsodott csontosodás a növekedési szakaszban az alacsony D-vitamin-szint miatt);
- csonttritkulás (oszteoporózis) kiegészítő kezelése (olyan betegség, melyben a csontsűrűség csökkenése miatt megnövekszik a csonttörések valószínűsége) felnőttekben;
- D-vitamin-hiány (a D-vitamin alacsony szintje a szervezetben) megelőzése és kezelése, ide értve a bélrendszeri felszívódási zavarok miatt kialakuló állapotokat is.

A készítmény hatóanyaga megegyezik a szervezetben is megtalálható kolekalciferollal, ami napsugárzás hatására a bőrben is termelődik és a táplálékban is előfordul.

D-vitamin-hiányról akkor beszélünk, ha az elfogyasztott táplálék vagy életmódbeli tényezők miatt nem áll rendelkezésre elegendő D-vitamin, vagy ha megnövekedett a szervezet D-vitamin szükséglete.

### Tudnivalók a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist szedése előtt

Ne szedje a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist-et:

- aki allergiás a D<sub>3</sub>-vitaminra (kolekalciferol) vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek a vérben magas a D-vitaminszintje (D-hipervitaminózis),
- akinek a kalciumszintje magas a vérben (hiperkalcémia) vagy a vizeletében (hiperkalciúria),
- akinek vesekőve vagy a vesékben kalciumlerakódása van,

- akinek súlyos veseproblémái vannak (mert a szervezet nem képes hasznosítani a D-vitamint).

### *Figyelmeztetések és óvintézkedések*

A beteg a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis a vér- és vizeletkalciumszint megemelkedése fokozott kockázattal járhat annál:

- aki enyhétől mérsékelt súlyossági fokú vesekárosodásban szenved,
- aki kalciumos vesekövességre hajlamos,
- aki tiazid típusú diuretikumokat szed (olyan gyógyszerek, amelyek a vizeletelválasztást serkentik),
- aki ágyhoz kötött beteg,
- aki a szarkoidózisnak nevezett betegségben szenved (egy immunrendszeri betegség, ami a májat, tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat érintheti), mert ilyen esetben a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist túl erős lehet a számára.

A kezelés időtartama alatt a kezelőorvos ellenőrző vizsgálatot rendelhet annak érdekében, hogy meggyőződjön arról, hogy a beteg vérében, illetve vizeletében nem túl magas-e a kalcium szintje.

Ne szedje a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist-et, aki úgynevezett pszeudo-hipoparatiroidózisban (mellepajzsmirigy-hormon kiválasztásának zavara) szenved. Ebben az esetben fennáll az elhúzódó túlادagolás kockázata, ugyanis a D-vitaminszükséglet időben ingadozik. Ilyenkor a kezelőorvos egy másik, hasonló hatásmódú gyógyszer alkalmazása mellett dönthet.

A beteg ne szedjen más D-vitamin-, illetve kalciumtartalmú gyógyszert vagy étrendkiegészítőt, hacsak kezelőorvosa nem javasolta. Ilyenkor kezelőorvosa monitorozhatja a vérének és vizeletének kalciumszintjét.

Napi 1000 NE adagot meghaladó hosszútávú kezelés során a vér és a vizelet kalciumszintjének, valamint a vesefunkció monitorozása szükséges. Ez különösen fontos annál:

- aki szívglikozidokat (bizonyos szívbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek) szed,
- akinek fokozott hajlama van a vesekőképződésre,
- aki időskorú.

Ha a beteg vérében vagy vizeletében megemelkedett a kalciumszint vagy a vesefunkció károsodására utaló bármilyen jel mutatkozik, kezelőorvosa a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist adagjának csökkentése vagy a kezelés leállítása mellett dönthet.

Nem szabad túllépni az ajánlott napi adagot a túlادagolás kialakulásának veszélye miatt.

### *Gyermekek*

6 éves kor alatti gyermekek számára tilos egészben adni a tablettát, mert a tablettá lenyelése gondot okozhat számukra (lásd a *Hogyan kell szedni a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist-et?* utasításait).

6 és 12 éves kor közötti gyermekek esetén körültekintően kell eljárni, ugyanis előfordulhat, hogy nem képesek a tablettá egészben történő lenyelésére.

A vitaminnal dúsított ételek D-vitamin-tartalmát számításba kell venni. Kétség esetén a kezelőorvos tájékoztatja a beteget, hogy az adott ételt lehet-e együtt szedni a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist-tel.

#### *Egyéb gyógyszerek és a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist*

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a D-vitamin hatását:

- fenitoin (epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- barbiturátok (altatószerek),
- glükokortikoidok (allergiaellenes, gyulladáscsökkentő és immunszuppresszáns hatású gyógyszerek, pl. a prednizolon),
- rifampicin vagy izoniazid (tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- kolesztiramin vagy orlisztát (a vér lipidszintjének csökkentésére alkalmazott gyógyszerek),
- hashajtók (székrekedés kezelésére alkalmazott gyógyszerek), pl. a paraffinolaj.

A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist és az alábbi gyógyszerek együttes alkalmazása során fokozott elővigyázatosság szükséges:

- tiazid diuretikumok (vizelethajtó készítmények), pl. a hidroklorotiazid. Ezek csökkenthetik a kalcium vizeletbe történő bejutását, ezáltal megnövelhetik a vér kalciumszintjét. A hosszú távú kezelés során a vér és a vizelet kalciumszintjének ellenőrzése szükséges;
- szívglikozidok (egyes szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek), pl. a digoxin, mert a szívritmuszavarok (aritmia) kialakulásának megnőhet a kockázata. A kezelőorvos ellenőrizni fogja a beteg vérében és vizeletében a kalcium szintjét, valamint a szív működését EKG (elektrokardiogramm) segítségével fogja ellenőrizni;
- D-vitaminhoz hasonló gyógyszerek (pl. kalcitriol), mivel együttes alkalmazásuk csak kivételes esetben lehetséges és a vér kalciumszintjének ellenőrzése szükséges;
- alumínium-tartalmú gyógyszerek (gyomorégés kezelésére): az ilyen típusú gyógyszerek hosszú távú alkalmazását kerülni kell, mert megemelkedhet a vér alumíniumszintje;
- magas kalcium-, illetve foszfortartalmú készítmények növelhetik a vérben a magas kalciumszint kialakulásának kockázatát. A vérszintek ellenőrzésére szükség lehet.

#### *Terhesség és szoptatás*

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

##### *Terhesség*

A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist-et abban az esetben lehet szedni, ha a kezelőorvos azt javasolta. A D-vitaminnak nincs ismert kockázata az ajánlott, kétnaponta 1 Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist szedésének (egyenlő napi 500 NE D-vitaminnal, azaz 12,5 mikrogramm kolekalciferollal) megfelelő adagban alkalmazva. A felírt adagot tilos túllépni, mert a D-vitamin-túladagolás károsíthatja a magzatot (testi és mentális fejlődési visszamaradás, valamint szív-és szembetegségek kockázata).

##### *Szoptatás*

Szoptató nők ajánlott adagja 1 Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist kétnaponta (egyenlő napi 500 NE D-vitaminnal, azaz 12,5 mikrogramm kolekalciferollal). A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist hatóanyaga átjut az anyatejbe, amit figyelembe kell venni, ha a gyermek más forrásból is kap D-vitamint. Nem figyelték meg túladagolás jeleit olyan anyatejjel táplált csecsemők-nél, akiknek édesanyja D-vitamint szedett.

*A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre*

A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist nem vagy elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

*A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist szacharózt és nátriumot tartalmaz*

Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **Hogyan kell szedni a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist-et?**

Ha a kezelőorvos másképp nem rendeli, követni kell az ajánlott adagokat az alábbiak szerint.

### *Felnőttek és idősek*

- D-vitamin-hiány megelőzése, beleértve az oszteopéniát és oszteomaláciát: naponta 1-2 darab tabletta (1000-2000 NE D-vitamin vagy 25-50 mikrogramm kolekalciferol);
- D-vitamin-hiány kezelése, beleértve az oszteopéniát és oszteomaláciát: naponta 6 darab tabletta (6000 NE D-vitamin vagy 150 mikrogramm kolekalciferol) 6-12 héten át, ezt követően naponta 2 darab tabletta (2000 NE D-vitamin vagy 50 mikrogramm kolekalciferol) vagy kétnaponta 3 darab tabletta (3000 NE D-vitamin vagy 75 mikrogramm kolekalciferol). Követni kell a kezelőorvos utasításait;
- oszteoporózis kiegészítő kezelése: naponta 1-2 darab tabletta (1000-2000 NE D-vitamin vagy 25-50 mikrogramm kolekalciferol).

### *Serdülők és gyermekek három éves kor felett*

- D-vitamin-hiány megelőzése: kétnaponta vagy naponta 1 darab tabletta (500 NE vagy 1000 NE D-vitamin, amely megfelel 12,5 vagy 25 mikrogramm kolekalciferolnak);
- D-vitamin-hiány kezelése, beleértve az angolkórt? naponta 2 darab tabletta (2000 NE D-vitamin vagy 50 mikrogramm kolekalciferol) 6-12 héten át, ezt követően kétnaponta vagy naponta 1 darab tabletta (500 NE vagy 1000 NE D-vitamin, amely megfelel 12,5 vagy 25 mikrogramm kolekalciferolnak). Követni kell a kezelőorvos utasításait.

Csecsemők és kisgyermekek esetében a D<sub>3</sub>-vitamin adagolása olajos csepp formában biztonságosabb, ezért a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist 1000 NE tabletta adása gyermekeknek 3 éves kortól javasolt.

A beteg egyéni szükségleteinek megfelelően a kezelőorvos a fentebb részletezett adagoktól eltérő adagot rendelhet. Ilyen esetben mindig követni kell a kezelőorvos útmutatásait.

### *Az alkalmazás módja*

A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist-et lehetőleg főétkezés közben kell bevenni, az alábbiak szerint.

#### *Felnőttek, idősek és gyermekek 6 éves kor felett*

A tablettát elegendő mennyiségű vízzel kell lenyelni.

6 és 12 éves kor közötti gyermekek esetén körültekintően kell eljárni, ugyanis előfordulhat, hogy nem képesek a tabletta egészben történő lenyelésére.

Nyelési nehézség esetén célszerű a tablettát kevés vízbe (pl. egy teáskanálba vagy kis pohárba) tenni, a tabletta a szétesést követően alkalmazható. A tabletta szétesése némi időt vesz igénybe (kb. 2 percet), ami enyhe rázogatással elősegíthető. A teljes adag beadásának biztosítása érdekében körültekintően kell eljárni.

#### *Gyermekek 3-6 éves korig*

3-6 éves kor közötti gyermekek számára tilos egészben adni a tablettát. A tablettát kevés vízbe (pl. egy teáskanál) célszerű tenni és a szétesést követően a tablettát közvetlenül a gyermek szájába kell juttatni. A teljes adag beadásának biztosítása érdekében körültekintően kell eljárni. Egy kisméretű pohár és kevés mennyiségű víz is alkalmazható.

A tabletta szétesése némi időt vesz igénybe (kb. 2 percet), ami enyhe rázogatással elősegíthető. A teljes adag beadásának biztosítása érdekében körültekintően kell eljárni.

A szétesett tablettát nem ajánlott bébiételhez (pl. pépesített étel) keverni, ugyanis ilyenkor nem biztosítható a teljes adag bevitele. Amennyiben a tabletta mégis étellel együtt kerül beadásra, úgy a tablettát fogyasztásra alkalmas hőmérsékletű étel egy kis részéhez kell adagolni. A teljes adag beadásának biztosítása érdekében körültekintően kell eljárni.

### *A kezelés időtartama*

A kezelés időtartama függ a beteg állapotától, de hosszú távú alkalmazás is lehetséges. Ezt a kezelőorvos határozza meg.

#### *Mit tegyen, aki az előírtnál több Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist-et vett be?*

Ha a beteg véletlenül a szükségesnél eggyel több tablettát vett be ennek általában nincsenek kedvezőtlen hatásai. Ha véletlenül az előírt adag többszörösét vette be, keresse fel kezelőorvosát.

A D-vitamin túladagolásának tünetei nem jellegzetesek, ezek az alábbiak lehetnek: hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, étvágytalanság, testsúlyvesztés, fáradtság, fejfájás, szomjúság-érzet, aluszékonyság, szédülés, fokozott vizeletürítés, valamint az izzadás. A vér és a vizelet kalciumszintje megemelkedhet. A lágyszövetekben lerakódhat a kalcium (kalcifikálódhatnak), ami a vesék, vérerek és a szív károsodásához vezethet. A súlyos túladagolás szabálytalan szívveréshez vezethet, míg a vér extrém magas kalciumszintje kómát, vagy akár halált is okozhat. A csecsemők és a gyermekek sokkal érzékenyebbek a D-vitamin-túladagolás hatásaira.

### *Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist-et?*

Aki elfelejtette bevenni a tablettát, vegye be amint lehetséges, majd vegye be a következő adagot a helyes időben a kezelőorvos útmutatásainak megfelelően. Ha azonban a következő adag bevételének ideje közel van, hagyja ki az elfelejtett adagot és a következő tablettát a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!

### **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist mellékhatásai az alábbiak lehetnek:

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a vér (hiperkalcémia) vagy a vizelet (hiperkalciúria) magas kalciumszintje;
- hányinger;
- hasi fájdalom, székrekedés, gázképződés (flatulencia), hasmenés;
- allergiás reakciók, mint a bőrkiütések, viszketés vagy csalánkiütés (urtikária).

### **Hogyan kell a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist-et tárolni?**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó, a fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist 1000 NE tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2019. november 12-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist 1000 NE tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma-Regist Kft.

A forgalomba hozatali engedély az az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről szóló 4506/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (10) bekezdése alapján (jól megalapozott gyógyászati felhasználásra, elismert hatásra és elfogadható biztonságosságra való hivatkozás, azaz úgynevezett bibliográfiai beadvány, nemzeti eljárás) került kiadásra.

A készítmény hatóanyaga a kolekalciferol, amely több mint 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkezik az Európai Gazdasági Térség területén.

A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma-Regist 1000 NE tabletta javallata:

- rachitis, osteopenia és osteomalatia megelőzése és kezelése,
- osteoporosis, beleértve a szekunder osteoporosist, kiegészítő terápiája,
- D-vitaminhiányos állapotok megelőzése és kezelése, beleértve a malabsorptio miatt kialakult állapotokat.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma Regist 1000 NE tabletta gyógyszerkészítmény kolekalciferolt tartalmaz hatóanyagként.

A kérelem alapja a „Jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás”, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be.

### II.2 Hatóanyag

A poralakú kolekalciferol koncentrátum hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában további adatokkal kiegészítve nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): poralakú kolekalciferol.-koncentrátum

A poralakú kolekalciferol-koncentrátum fehér vagy sárgásfehér szemcsékből áll, mely grammonként 100 000 NE kolekalciferolt, és segédanyagokként nátrium-aszkorbátot, alfa-tokoferolt, módosított keményítőt, szacharózt, közepes szénláncú zsírsavak trigliceridjeit és kolloid szilícium-dioxidot tartalmaz.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A hatóanyaggyártó tanúsítványa kiegészítő információt tartalmaz a csomagolóanyagra vonatkozóan.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a késztermékgyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

## **II.3 Gyógyszerkészítmény**

A készítmény fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán kissé domború, metszett élű tabletta, egyik oldalán 2 D bevéséssel. A tabletta átmérője kb. 8 mm.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja más, forgalomban lévő készítményekhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: mannit, karboximetilkenyérítő-nátrium (A típus), kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz (102-es típus), talkum, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem-gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Európai Gyógyszerkönyvi cikkelynek, valamint a vonatkozó közösségi irányelveknek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejárati időt. A készítmény legfeljebb 25°C-on, a fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

## **I.3 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

A Vitamin D<sub>3</sub> Pharma Regist 1000 NE tabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

### **III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK**

#### **III.1 Bevezetés**

A hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának megítéléséhez további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a hatóanyag farmakodinámiás, kinetikai és toxikológiai jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket. A szakirodalmon alapuló nem-klinikai összegzés megfelel a vonatkozó jogszabályok által előírt követelményeknek.

#### **III.2 Farmakológia**

A D-vitamin legfontosabb forrása 7-dehidrokoleszterin, amelyből a bőrben napsugárzás hatására pre-D-vitamin képződik, ami ezt követően a májban és a vesében alakul át aktív vitaminná (kolekalciferol).

A D<sub>3</sub>-vitamin legismertebb élettani hatása a normál kalcium- és foszfát-plazmakoncentráció fenntartása. Ennek során a D<sub>3</sub>-vitamin serkenti a kalcium és a foszfát felszívódását a vékonybélből, a paratiroid hormonnal (PTH) kölcsönhatásban mobilizálja a csontok kalcium- és foszfáttartalmát, és csökkenti a veséken át történő kiválasztódásukat.

#### **III.3 Farmakokinetika**

A zsíroldékony D<sub>3</sub>-vitamin a vékonybélből az epesavak jelenléte mellett a micellumok segítségével szívódik fel, majd a nyirokkeringés útján jut el a véráramba. A kolekalciferol és metabolitjai a vérben egy specifikus globulinhoz kötődve keringenek. A kolekalciferolt a máj hidroxilálja aktív 25-hidroxi-kolekalciferollá, ami a vesében 1,25-dihidroxi-kolekalciferollá alakul. A D-vitamin az epével választódik ki és a széklettel ürül. Egyes vízóldékony metabolitjai részben a vizelettel is kiválasztódnak.

#### **III.4 Toxikológia**

A hatóanyag nem toxikus, endogén vegyület. Széles körű toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek a hatóanyaggal, mutagén, genotoxikus és karcinogén hatását nem vizsgálták. Az ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatokban hipercalcaemiát, a lágy szövetekben kalcium-lerakódást, valamint a vesék szöveti elváltozását írták le. A humán terápiás dózis többszörösének alkalmazásakor teratogén hatást figyeltek meg.

### **III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés**

A beadvány nem tartalmaz környezeti kockázat becslést, amely megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel a hatóanyaga vitamin.

### **III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése**

A legalább 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkező hatóanyagok esetében a saját vizsgálatok eredményei megfelelő tudományos szakirodalommal helyettesíthetők.

A benyújtott irodalmi összefoglaló röviden ismerteti a kolekalciferol hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságait az 1980-es évektől napjainkig terjedő szakirodalmi hivatkozások felhasználásával.

Nem-klinikai szempontból a forgalomba hozatal iránti engedély megadható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A kérelmezett készítmény esetében újabb klinikai vizsgálati adatok benyújtásától el lehetett tekinteni, mivel a hatóanyag humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek. A beadvány a kolekalciferol hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapul.

A kérelmező a szakirodalmi adatok megfelelő összefoglalásával nyújtott be klinikai adatokat. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

A D<sub>3</sub>-vitamin rossz oldékonyságú, de a tápcsatornából jól felszívódó vegyület, BCS (Biofarmáciai Osztályozási Rendszer) II kategóriába sorolható), ezért a szakirodalmi adatok megfeleltethetősége fontos szempont. A kolekalciferol biohasznosulását a formulációban meg­lévő különbségek lényegesen nem befolyásolják a kinetikai közlemények alapján, ezért a szakirodalmi adatok felhasználhatók a jelen készítmény hatékonyságának és biztonságosságának igazolásához.

### IV.2 Farmakokinetika

A kolekalciferol a vékonybélből szívódik fel. Vizsgálatok alapján a bevett dózis kb. 80%-a szívódik fel. A vitamin zsírolékony természetéből adódóan az abszorpció hatékonyabb epesavak jelenlétében.

A bőrben termelődő D-vitamin transzportját egy specifikus plazmaprotein, a D-vitaminkötő fehérje végzi, míg a táplálékkal bevitt D-vitamin a kilomikronokkal szállítódik. Az elfogyasztott vagy a bőrben termelődött D-vitamin néhány órán belül a májba kerül és átalakul, vagy D-vitamin, illetve metabolit formájában a raktározás helyére szállítódik. A hosszú távú raktározásért a zsírszövet, a máj és az izmok felelősek.

A kolekalciferol két hidroxilációs lépésben aktiválódik. Az első, májban lejátszódó lépés során a 25. szénatom hidroxilálódik, így eredményezve a vérben keringő legjelentősebb D-vitamin, a 25-hidroxikolekalciferol (továbbiakban 25(OH)D<sub>3</sub>) képződését. Ennek a metabolitnak fiziológias koncentrációban nincs biológiai aktivitása. A következő aktivációs lépés a vesében történik, ahol a biológialig aktív 1,25-dihidroxi-kolekalciferol (továbbiakban: 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> az 1. szénatom hidroxilációjával keletkezik. A D-vitamin elégséges szintjét mutató 25(OH)D<sub>3</sub> plazmakoncentrációja normális esetben 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) felett van, míg az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> plazmakoncentrációja körülbelül 0,04 ng/ml (0,1 nmol/l).

A kolekalciferol és metabolitjai főleg epével és széklettel ürülnek, csupán kis mennyiség választódik ki a vizelettel. A kolekalciferol egyes metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. A szérumban jelenlévő 25(OH)D<sub>3</sub> biológiai felezési ideje megközelítőleg 13-15 nap.

### IV.3 Farmakodinámia

A kolekalciferol fiziológiásan a bőrben termelődik 7-dehidrokoleszterinből ultraviola-B fény hatására és két hidroxilációs lépésben alakul át a biológiailag aktív formává (1,25-dihidroxi-kolekalciferollá, másnéven kalteitriollá). Táplálékkal és gyógyszer formájában is bevihető a szervezetbe.

A biológiailag aktív 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> metabolit elsősorban – a parathormonnal (PTH) és a kalcitoninnal együtt – a szervezet kalcium és foszfor homeosztázisának szabályozásáért felelős.

Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stimulálja a bélben a kalciumfelszívódást, a kalcium beépülését az osteoid szövetbe, valamint a csontszövetből történő kalciumfelszabadulást. Ezen kívül az aktív és passzív foszfátranzsportot is serkenti, valamint a tubuláris reszorpció szabályozásán és a mellékpajzsmirigy PTH szekréciójának gátlásán keresztül szabályozza a kalcium- és foszfátkiválasztást.

A D-vitaminhiány rachitis (a vázrendszer hiányos vagy csökkent calcificatioja miatt) és osteomalatia (a csontok decalcificatioja miatt) kialakulásához vezethet, valamint a PTH szekréciójának reverzibilis emelkedését okozza. Ez a szekunder hyperparathyreosis a csontok fokozódó leépüléséhez vezet, aminek következtében a csontok törékenyekké válhatnak, és csonttörések léphetnek fel.

### IV.4 Klinikai hatásosság

A kolekalciferol klinikai hatásosságát a jóval több, mint 10 évre visszatekintő jól megalapozott gyógyászati felhasználás bizonyítja. Saját vizsgálati eredményt a kérelmezőnek nem kellett benyújtania. A készítmény hatásosságát a jóváhagyott indikációban megfelelő szakirodalmi publikációk eredményeivel igazolták.

### IV.5 Klinikai biztonságosság

Számos klinikai tanulmány és az alkalmazás sok évre visszamenő átfogó tapasztalata alátámasztja a hatóanyag jól ismert klinikai biztonságosságát. Új adatok benyújtására nem volt szükség.

### IV.6 Farmakovigilancia

#### *IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása*

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

#### **IV.6.2 Kockázatkezelési terv**

| <i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata</i> |        |
|--------------------------------------------------------------|--------|
| Fontos, azonosított kockázatok                               | Nincs. |
| Fontos, lehetséges kockázatok                                | Nincs. |
| Hiányzó információk                                          | Nincs. |

*Farmakovigilancia terv:* rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

*Kockázatcsökkentő intézkedések:* rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

#### **IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

### **IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése**

A beadvány a hatóanyag a jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A kérelmezőnek nem kellett saját klinikai vizsgálatokat benyújtania, a klinikai összefoglaló a szakirodalom áttekintésével megfelelő módon ismerteti a hatóanyag hatásmechanizmusát, kinetikai jellemzőit, klinikai biztonságosságát és hatékonyságát.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatal iránti engedély megadható.

## **V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT**

### **V.1 Összefoglalás**

A beadvány jogalapja a kolekalciferol elismert és jól megalapozott gyógyászati alkalmazása.

A kért javallatok:

- rachitis, osteopenia és osteomalatia megelőzése és kezelése.
- osteoporosis, beleértve a szekunder osteoporosist, kiegészítő terápiája.
- D-vitaminhiányos állapotok megelőzése és kezelése, beleértve a malabsorptio miatt kialakult állapotokat.

A kérelmező irodalmi összefoglalásokkal mutatta be a D<sub>3</sub>-vitaminról megjelent nem-klinikai és klinikai szakirodalmat.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A kolekalciferolra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

### **V.2 Osztályozás**

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer.

### **V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival**

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról* szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.



## VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

| Tárgy                                                                                        | Iktatószám       | A termékinformációt érinti: | Az eljárás megkezdésének kelte | Az eljárás befejezésének kelte | Engedélyezve vagy elutasítva | Értékelő jelentés csatolva: |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| A forgalomba hozatali engedély jogosultjának változása. Új: Krka d.d., Novo mesto, Szlovénia | OGYÉI/79917/2019 | igen                        | 2019. 11. 30.                  | 2019. 12. 08.                  | engedélyezve                 | nem                         |
|                                                                                              |                  |                             |                                |                                |                              |                             |