



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

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

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Vitamin D₃ Fresenius
2000 NE tabletta

(kolekalciferol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Fresenius Kabi Hungary Kft.

Kelt: 2020. július 6.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	11
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia.....	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	14
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	15
IV.2 Farmakokinetika.....	15
IV.3 Farmakodinámia	15
IV.4 Klinikai hatásosság.....	16
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	16
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	16
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	16
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	17
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	17
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	18
V.2 Osztályozás	18
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	18
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Vitamin D₃ Fresenius 2000 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 Fresenius Kabi Hungary Kft.

A készítmény hatóanyaga 2000 NE kolekalciferol tablettánként.

Egyéb összetevők: vízmentes koloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, mikrokristályos cellulóz, DL-alfa-tokoferol, módosított keményítő, közepes szénláncú zsírsavak trigliceridjei, nátrium-aszkorbát, szacharóz, koloid szilícium-dioxid.

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű, 7 mm átmérőjű tabletta PVC/Al buboréksomagolás buboréksomagolásban és dobozban.

A kolekalciferol (D₃-vitamin), a D-vitamin-család tagja, amely vitamincsalád „antirahitsz vitaminok” néven is ismert. Az élelmiszerek közül D-vitamint például a halmáj és a halolajok tartalmaznak. A D₃-vitamint az emberi szervezet főként koleszterinből állítja elő. Napfény hatására a bőrben D₃-vitamin keletkezik, amelyből a májban és a vesében kémiai átalakítás révén képződik a tulajdonképpeni hatóanyag (dihidroxi-kolekalciferol).

A D-vitamin az elektrolitháztartás fontos tényezője, amely mindenekeelőtt a kalcium- és a foszforanyagcsere szabályozásában játszik központi szerepet:

- serkenti a kalcium csontokba való beépülését és a tápcsatornából történő felszívódását;
- csökkenti a foszfát vizelettel való kiürülését.

A D-vitamin-anyagcsere zavarai hiánytünetekhez vezetnek. Ennek fő ismertetőjelei felnőtteknél:

- csontdeformációk alakulhatnak ki;
- fokozódik a csonttörések kockázata.

A Vitamin D₃ Fresenius 2000 NE tabletta (a továbbiakban: Vitamin D₃ Fresenius) javallatai:

- D-vitamin-hiányos állapotok megelőzése és kezelése.
- Csontlágylás kezelése felnőtteknél, valamint időskori csontlágylással együtt járó csonttritkulásban kiegészítő kezelésként, a csont alapanyagának számító kalcium felszívódásának elősegítésére.

Tudnivalók a Vitamin D₃ Fresenius szedése előőtt

Ne szedje a Vitamin D₃ Fresenius-t

- aki allergiás a kolekalciferolra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;

- akinek magas a vér-, illetve vizelet-kalciumszintje. Ennek első jelei lehetnek: étvágytalanság, hányinger, szokatlan fáradékonyság, székrekedés, kóros szomjúság, vesekőképződés;
- akinél D-vitamin-túladagolás (D-hipervitaminózis) áll fenn;
- akinek kalciumtartalmú vesekövek képződésével járó vesekövessége, veseszövetben történő kalciumlerakódása (nefrokalcinózis) van;
- aki 12 évesnél fiatalabb.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Vitamin D₃ Fresenius szedése előtt beszéljen kezelőorvosával az, akinél az alábbiak valamelyike fennáll:

- csökkent veseműködés, vesekőképződési hajlam;
- károsodott szív működés;
- magas vérfoszfátszint;
- a test különböző szerveiben sarj daganat képződésével járó megbetegedés (szarkoidózis);
- szoptatás ideje alatt D-vitamin-kezelésben részesül.

Feltétlenül menjen el az orvos által rendelt kontrollvizsgálatokra.

D-vitamint csak kellő körültekintéssel alkalmazhat, akinek vesebetegsége van. Ilyen esetben a kezelőorvosa ellenőrizni fogja a kalcium- és foszfátszintjét.

Gyermekek és serdülők

A Vitamin D₃ Fresenius 12 éves és fiatalabb gyermekek kezelésére nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Vitamin D₃ Fresenius

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

- A szívre ható glikozidokkal (például digoxinnal) való kezelés csak kellő körültekintéssel alkalmazható, mert a vérben esetlegesen kialakuló magas kalciumszint (hiperkalcémia) szívritmuszavarokat okozhat.
- A kolesztiramin (a koleszterin tápcsatornából való felszívódását gátló, műgyanta alapú hatóanyag) csökkentheti a zsírban oldódó vitaminok tápcsatornából történő felszívódását.
- Más D-vitamin-tartalmú gyógyszerek szedését a kezelés időtartama alatt kerülni kell.
- A következő gyógyszerek csökkenthetik a D-vitamin hatását: görcs- és rohamellenes szerek, hidantoin, barbiturátok, primidon.
- A D-vitamin csökkentheti a következő gyógyszerek hatását: kalcitonin, etidronát, gallium-nitrát, pamidronát, plikamicin.
- Nagy adagban alkalmazott kalciumtartalmú készítményekkel vagy tiazid típusú vízhajtókkal együtt adva fokozódhat a magas vérkalciumszint kialakulásának veszélye.
- Nagy adagban alkalmazott foszfortartalmú készítményekkel együtt adva fokozódhat a magas vérfoszfátszint kialakulásának veszélye.
- Az orlisztát (zsírfelszívódást gátló fogyasztható gyógyszer) csökkentheti a zsírban oldódó vitaminok (köztük a D-vitamin) felszívódását is.
- A rifampicin (antibiotikum) gyorsíthatja a D-vitamin májban történő lebomlását, ami hosszabb idő alatt csontlágyuláshoz (osteomaláciához) vezethet.

- Az izoniazid (tuberkulózis elleni gyógyszer) hosszabb idő alatt csökkentheti a D-vitamin hatásosságát.
- Az azol típusú hatóanyagok (például a gombaellenes ketokonazol vagy a gyomorsavcsökkentő omeprazol) kísérleti körülmények között gátolják a D-vitamin szervezetben történő aktiválódását.
- Az aktinomicin (daganatellenes hatóanyag) szintén gátolhatja a D-vitamin szervezetben történő aktiválódását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

Terhesség alatt a Vitamin D₃ Fresenius csak a D-vitamin-hiány kezelésére alkalmazható. Normális D-vitamin-ellátottság esetén a napi bevitel nem haladhatja meg a 600 NE-t. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy terápiás adagokban a D-vitamin emberi magzatkárosító hatással rendelkezne.

Szoptatás: a D₃-vitamin átjut az anyatejbe. A Vitamin D₃ Fresenius alkalmazható szoptatás alatt. Az anyai D-vitamin-szedést figyelembe kell venni a szoptatott csecsemő egyéb D-vitamin-tartalmú gyógyszerekkel való kezelésénél vagy tápszerek adásánál.

Terhesség és szoptatás időszakában a készítmény alkalmazásakor fokozott orvosi ellenőrzés ajánlott.

Nincs adat arra vonatkozóan, hogy a D-vitamin befolyásolja a *termékenységet*.

A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vitamin D₃ Fresenius nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Vitamin D₃ Fresenius szacharózt tartalmaz

A gyógyszer 4,025 mg szacharózt tartalmaz tablettánként. Akit kezelőorvosa korábban már figyelmeztetett arra, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell alkalmazni a Vitamin D₃ Fresenius-t?

Az adagolást személyre szabottan kell végezni; az adagolás függ a D-vitamin-pótlás szükséges mértékétől és attól, hogy a kezelőorvos milyen betegség kezelésére rendelte a Vitamin D₃ Fresenius-t.

D-vitamin-hiány megelőzésére

Felnőttek: 1 tabletta másnaponta (1000 NE napi dózisekvivalens) vagy naponta (2000 NE napi dózisekvivalens) októbertől áprilisig.

Idősek: kevés napfény-expozíciónak kitett, illetve rosszul táplálkozó idősöknek 1 tabletta másnaponta (1000 NE napi adag) vagy naponta (2000 NE napi adag).

Serdülők: 1 tabletta másnaponta (1000 NE napi adag).

D-vitamin-hiányos állapot, valamint csontlágyulás kezelése felnőtteknél

Az adagot a hiányállapot súlyossága szerint egyedileg kell meghatározni. Nagy adagok alkalmazása esetén a vérplazma kalciumszintjének ellenőrzése szükséges, a túl magas kalciumszint kialakulásának elkerülése érdekében.

Csontritkulás kiegészítő kezelése

Naponta 1 tabletta (2000 NE napi dózisekvivalens).

Májkárosodás

Májkárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

Vesekárosodás

Idült vesekárosodás esetén a készítmény – a kalcium- és a foszfátszintek ellenőrzése mellett – kellő körültekintéssel alkalmazható, de súlyos vesekárosodás esetén a D-vitamin kevésbé tud aktív D-vitaminná alakulni, ezért alkalmazása megfontolást igényel.

Gyermekek

A Vitamin D₃ Fresenius a magas hatóanyagtartalom miatt 12 éves és fiatalabb gyermekek kezelésére nem alkalmazható. Erre a célra a Vitamin D₃ Fresenius 1000 NE tabletta adható.

Az alkalmazás módja

A tablettát egy kávéskanál vízbe célszerű tenni, és miután szétesett, közvetlenül étkezés előtt kell bevenni.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Vitamin D₃ Fresenius-t vett be?

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát!

Túladagolás esetén a D-vitamin-túladagolás tünetei jelentkezhetnek. Ezek a következők: étvágytalanság, szomjúság, émelygés, hányás, hasi fájdalmak, izomgyengeség, kimerültségérzet, zavarodottság, kóros szomjúság, gyakori vizeelési inger, csontfájdalom, kalciumlerakódás a vesében, túlzott kalciumürítés a vizelettel, vesekőképződés, súlyos esetben szívritmuszavarok.

A heveny vagy idült D-vitamin-túladagolás tartós és esetlegesen életveszélyes vérkalciumszint-emelkedést okozhat. A vér tartósan magas kalciumszintje visszafordíthatatlan vesekárosodást és lágyszövet-meszesedést okoz.

Túladagolás gyanúja esetén a beteg azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

A túladagolási tünetek a D-vitamin-bevitel időben történő csökkentése esetén visszafordíthatóak.

Teendők: a D-vitamin (és a kalcium) adását abba kell hagyni. Ezzel egyidejűleg fel kell függeszteni a tiazid típusú vizelethajtók, a lítium (antidepresszáns), az A-vitamin és a szívglikozidok adását is.

A túladagolás súlyosságától függően folyadékpótlás és gyógyszeres kezelések válhatnak szükségessé. Szükséges lehet a vér-elektrolitszintek, a veseműködés, továbbá súlyos esetekben az EKG és a centrális vénás vérnyomásérték rendszeres orvosi ellenőrzésére.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Vitamin D₃ Fresenius-t?

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ezzel már nem pótolja a kiesett mennyiséget, viszont a túladagolás veszélyének tenné ki magát. Folytassa a kezelést az előírtak szerint.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Vitamin D₃ Fresenius is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatások előfordulási gyakoriságáról nem állnak rendelkezésre adatok.

Immunrendszeri betegségek és tünetek: túlérzékenységi reakciók.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek: kórosan magas vérkalciumszint (hiperkalcémia) és túlzott kalciumürítés a vizelettel (hiperkalciuria).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: viszketés, bőrkíütés, csalánkiütés

Hogyan kell a Vitamin D₃ Fresenius-t tárolni?

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Vitamin D₃ Fresenius 2000 NR tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2020, június 16-án 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 D₃ Fresenius 2000 NE tabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Fresenius Kabi Hungary Kft.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozatalának és gyártásának engedélyezéséről* szóló 450/2017 (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése, valamint *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet I.sz. melléklet, 2. rész, 1. pont 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 beadvány gyógyszer családbővítés, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának 1000 NE hatásereőségű tablettája Magyarországon már forgalomban van.

A Vitamin D₃ Fresenius 2000 NE tabletta terápiás javallatai:

- D-vitamin-hiányos állapotok megelőzése és kezelése,
- osteomalacia felnőtteknél, időskori osteomalaciával együttjáró osteoporosis adjuváns kezelése.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Vitamin D₃ Fresenius 2000 NE tabletta gyógyszerkészítmény kolekalciferolt tartalmaz hatóanyagként.

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

II.1 Hatóanyag

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

Nemzetközi szabadnév (INN): poralakú kolekalciferol-koncentrátum

A poralakú kolekalciferol-koncentrátum fehér vagy sárgásfehér szemcsékből áll, mely grammonként 100 000 NE kolekalciferolt, 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 tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz alfa-tokoferol és nátrium-aszkorbát tartalomra, elemiszennyezőkre és a hatóanyag csomagolóanyagára vonatkozóan. A gyártás utolsó lépésében vizet alkalmaznak oldószerként.

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 a készítménygyártó.

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

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme: fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű, 7 mm átmérőjű tabletta.

A gyógyszerészeti fejlesztést megfelelően dokumentálták. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, mikrokristályos cellulóz, DL-alfa-tokoferol, módosított keményítő, közepes szénláncú zsírsavak trigliceridjei, nátrium-aszkorbát, szacharóz, 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 megfelelősége 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 tabletták csomagolóanyaga PVC/Al buboréksomagolás, melynek minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 18 hónap lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: „Legfeljebb 25°C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.”

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Vitamin D₃ Fresenius 2000 NE tabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége.

A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatásosságát.

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 kockázat/haszon arányának megítéléséhez további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség.

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

III.2 Farmakológia

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

A D₃-vitamin legismertebb élettani hatása a normál kalcium- és foszfát-plazmakoncentráció
fenntartása. Ennek során a D₃-vitamin serkenti a kalcium és a foszfát felszívódását a vékony-
bélből, a paratiroid hormonnal kölcsönhatásban mobilizálja a csontok kalcium- és foszfátartal-
mát, és csökkenti a veséken át történő kiválasztódásukat.

III.3 Farmakokinetika

A zsírolékony D₃-vitamin a vékonybélből az epesavak jelenléte mellett a micellumok segítsé-
gével 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 vízdékony
metabolitjai részben a vizelettel is kiválasztódnak.

III.4 Toxikológia

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

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány tartalmaz környezeti kockázat becslést, amely szerint a készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést.

Vitaminok esetében a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00) megfelelően nem is szükséges a környezeti expozícióval kapcsolatos ökotoxicitás elemzése.

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.

A Vitamin D₃ 2000 NR tabletta készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A hatóanyag humán farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzői jól ismertek, ezért újabb klinikai vizsgálati adatok benyújtásától el lehetett tekinteni.

A beadvány a kolekalciferol hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapul. A kérelmező a szakirodalmi adatok megfelelő összefoglalásával nyújtott be klinikai adatokat. A szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

A D₃-vitamin rossz oldékonyságú, de a tápcsatornából jól felszívódó vegyület. A kinetikai közlemények alapján a kolekalciferol biohasznosulását a formulációban meglévő különbségek lényegesen nem befolyásolják, ezért a szakirodalmi adatok felhasználhatók a készítmény hatékonyságának és biztonságosságának igazolásához.

IV.2 Farmakokinetika

A kolekalciferol a vékonybélből szívódik fel, vizsgálatok alapján a bevett dózis kb. 80%-a. A vitamin zsírolékony természetéből adódóan az abszorpció hatékonyabb epesavak jelenlétében. A táplálékkal bevitt D-vitamin a kilomikronokkal szállítódik, majd 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 tulajdonképpeni aktív hatóanyag, az 1,25-dihidroxi-kolekalciferol a kolekalciferol májban és vesében történő hidroxilálása útján keletkezik. A kolekalciferol és metabolitjai főleg epével és székléttel ürülnek, csupán kis mennyiség választódik ki a vizelettel. A kolekalciferol egyes metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe.

IV.3 Farmakodinámia

A kolekalciferol mind a kalcium- és a foszfát-, mind pedig a citromsav-anyagcserét szabályozza.

A hatásmechanizmus csak részben ismert. Annyi bizonyos, hogy a kolekalciferol, és még inkább a hidroxilezett származékai a vékonybél nyálkahártyájában egy kalciumtranszport-fehérje képződését indukálják. Ennek hatására fokozódik a kalcium- és a foszfát bélből történő felszívódása, emelkedik a vér kalcium- és foszfátkoncentrációja, valamint csökken a foszfát és a citrát vizelettel történő kiválasztása. A növekvő szervezetben kialakuló D-vitaminhiány rachitishez, felnőttekben pedig osteomalaciához vezet. A kolekalciferol hatására javul a kalcium hasznosulása és csontokba való beépülése.

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 összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Nincs.
Fontos lehetséges kockázatok	Nincs.
Hiányzó információ	Nincs.

Mivel a hatóanyag (kolekalciferol) tulajdonságai és kockázatai jól dokumentáltak, a Vitamin D₃ Fresenius 2000 NE tabletta alkalmazásával kapcsolatban jelenleg nincs olyan fontos – ismert vagy lehetséges - kockázat vagy hiányzó információ, amelyek megismeréséhez vagy jellemzéséhez további speciális kockázatkezelési tevékenységekre lenne szükség.

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 kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatók.

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 jól megalapozott gyógyászati hatásra hivatkozó (bibliográfiai) beadvány a D₃ vitamin (kolekalciferol) készítménye. A kért javallatok:

- D-vitamin-hiányos állapotok megelőzése és kezelése,
- osteomalacia felnőtteknél, időskori osteomalaciával együttjáró osteoporosis adjuváns kezelése.

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: