



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

**Vitamin D₃ Pharma Patent
30 000 NE filmtabletta**

(kolekalciferol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma Patent Kft.

Kelt: 2014. május 22.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	7
I. Bevezetés	8
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	9
II.2 Hatóanyag	9
II.3 Gyógyszerkészítmény	10
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	11
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	12
III.2 Farmakológia	12
III.3 Farmakokinetika	12
III.4 Toxikológia	12
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	14
IV. 2 Farmakokinetika	14
IV.3 Farmakodinámia	14
IV.4 Klinikai hatásosság	14
IV.5 Klinikai biztonságosság	15
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése	15
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	16
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	16
V.2 Alkalmazási előírás	17
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	17
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtablettára vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatássosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma Patent Kft., Szentendre.

A Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta hatóanyaga a kolekalciferol (D₃-vitamin). Filmtablettánként 0,75 mg (30 000 NE) kolekalciferolt (D₃-vitamin) tartalmaz.

Segédanyagok:

- *tablettamag*: DL- α -tokoferol, szilícium-dioxid, közepes szénláncú zsírsavak trigliceridjei, nátrium-aszkorbát, szacharóz, módosított keményítő, vízmentes kolloidális szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, kroszkarmellóz-nátrium, kukoricakeményítő és cellaktóz 80 (laktóz monohidrát és cellulóz);
- *bevonat*: Opadry II Yellow 85F 32659 (mely tartalmaz: talkumot, poli(vinil-alkohol)t, makrogolt, kinolinsárga alumínium lakkot (E104), sárga vasoxidot (E172) és titán-dioxidot (E171)).

Citromsárga színű, kerek (átmérő: 13,0 mm; vastagság: 5,1 mm), mindkét oldalán sima, domború felületű, filmbevonatú tablettá PVC/PVdC // Al buborékcsomagolásban és dobozban.

A D-vitamin növeli a kalcium felszívódását a bélrendszerből, fokozza a kalcium visszaszívódását a vesében, fokozza a csontképződést, valamint csökkenti a parathormon (PTH) szintjét. A D-vitamin receptorai a vázrendszeren kívül számos egyéb szövetben is megtalálhatók, éppen ezért a D-vitamin szerteágazó hatással rendelkezik számos élettani folyamatban.

A Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta alkalmazása a következő esetekben javasolt:

- a csonttritkulás (oszteoporózis), egyéb betegségekhez társuló csonttritkulás (szekunder oszteoporózis) bázis terápiájának részeként, a csonttömeg-csökkenés (oszteopénia), csontlágylás (oszteomalácia) elsődleges megelőzésére, valamint kezelésére;
- D-vitamin hiányállapotok megelőzésére és kezelésére;
- tápanyag-felszívódási rendellenesség (malabszorpció) következtében kialakuló D-vitamin-hiány megelőzésére, például krónikus bélrendszeri megbetegedések, májsugorodás, gyomor-bélrendszeri szakasz műtéti úton való kiterjedt eltávolítása esetén.

Tudnivalók a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta szedése előtt

Ne szedje a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtablettát

- aki allergiás (túlérzékeny) a hatóanyagra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek a vérében magas a kalciumszint (hiperkalcémia) és/vagy a vizeletében sok kalcium ürül (hiperkalciuria),

- aki kalciumos vesekővességre hajlamos, illetve olyan vesebetegségben szenved, amikor a veseszövetben kalcium lerakódás következik be (nefrokalcinózis),
- D-vitamin túladagolás esetén,
- akinek veseelégtelensége van (középsúlyos vagy idült vesebetegség, azaz CKD 3 vagy annál súlyosabb stádiumában);
- aki terhes;
- aki szoptat;
- aki gyermek vagy serdülőkorú.

A Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- aki a készítményt tartósan alkalmazza, mert kezelőorvosa vér- és vizeletvizsgálatokat rendelhet el, hogy az anyagcseréjét és a veseműködését ellenőrizze. Ez különösen akkor fontos, ha a beteg idős és a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtablettával egyidejűleg egyéb gyógyszereket is szed, vagy akinél fokozott a vesekő képződés veszélye, akinek vérében magas a foszfátszint (hiperfoszfatémia), vagy aki mozgásában korlátozott (pl. tolószékhez kötött, kórházban van, vagy ágynyugalomra van szüksége műtétet vagy váratlan betegséget követően). A kalciumszintet időseknél ellenőrizni kell;
- aki vesebetegségben szenved, annak a D-vitamin csak fokozott óvatossággal adható (lásd „Alkalmazása vesebetegségben”),
- aki (általában a mellkasi, bár ritkán egyéb) nyirokcsomókat érintő sarjadzós megbetegedésben, ún. szarkoidózisban szenved. Kezelőorvosa rendszeres vér- és vizeletvizsgálatokat rendelhet el,
- aki egyéb D-vitamin tartalmú készítményeket (pl. multivitaminokat, étrend-kiegészítőket) is szed. Az ilyen készítmények párhuzamos alkalmazását kerülni kell;
- aki úgy nevezett pszeudohipoparatiroidózisban (PHP) szenved. Ez esetben a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtablettával nem biztosítható a megfelelő D-vitamin-pótlás.

Tájékoztassa kezelőorvosát

- akinek más betegsége is van, vagy allergiás,
- más gyógyszereket is szed, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Feltétlenül végeztesse el az orvos által rendelt kontrollvizsgálatokat.

Egyéb gyógyszerek és a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta

Tájékoztassa kezelőorvosát, akit az alábbiak közül bármelyik gyógyszerrel kezelik:

- tiazid típusú diuretikum (vízhajtó): az ilyen csökkenti a kalcium kiválasztását a vizeletbe;
- kortikoszteroidok (gyulladáscsökkentők, immunbetegségek és asztma kezelésére szolgáló gyógyszerek): gátolják a kalcium felszívódását;
- ioncserélő gyanták (pl. kolesztiramin, kolesztipol) vagy hashajtók (pl. paraffinolaj): csökkentik a D-vitamin felszívódását;
- az orlisztát-kezelés csökkentheti a zsírolékony vitaminok, így a D-vitamin felszívódását;
- szívglikozidok, más néven digitális készítmények (szívelégtelenség és bizonyos szívbetegségek kezelésére): a digitális gyógyszer túladagolásának veszélye fokozódik;
- antikonvulzívumok (epilepszia kezelésére), így fenobarbitál, hidantoin, és más barbiturátok (altató szerek) vagy primidon: csökkenthetik a D-vitamin hatását;
- kalcitonin, etidronát, gallium-nitrát, pamidronát vagy plikamicin vér kalciumszintjét csökkentő hatásukat D-vitamin együttes adása ellensúlyozhatja;
- nagy dózisban adagolt kalcium-tartalmú készítmények: megnő a magas kalcium-vérszint (hiperkalcémia) kialakulásának veszélye;

- magnéziumtartalmú gyógyszerek (pl. antacidumok) a D-vitamin kezelés alatt nem szedhetők, mert fennáll a magas magnézium-vérszint (hipermagnezémia) kialakulásának veszélye;
- nagy dózisban adagolt foszfortartalmú készítményekkel történő egyidejű alkalmazás esetén megnő a magas foszfát-vérszint (hiperfoszfátémia) kialakulásának veszélye.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Ugyanis sem terhesség, sem szoptatás idején a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta nem alkalmazható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre: nincs adat, hogy e gyógyszer szedése negatívan befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta tejcukrot (laktózt) és szacharózt tartalmaz.

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

Hogyan kell szedni a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtablettát?

Adagolás

A készítmény szokásos adagja – amennyiben a kezelőorvos másképp nem rendel – havonta egy alkalommal 1 filmtabletta.

Az adagolást személyre szabottan kell elvégezni, függ a D-vitamin-pótlás szükséges mértékétől és attól, hogy a kezelőorvos milyen betegség kezelésére rendelte a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtablettát.

Az alkalmazás módja

A Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta étkezéstől függetlenül bevehető.

Alkalmazása májbetegségben

Májkárosodásban szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges.

Alkalmazása vesebetegségben

D-vitamin óvatosan adható károsodott vesefunkció esetén. Ilyen esetben a kezelőorvos rendszeres laboratóriumi vizsgálatokat írhat elő.

Mi a teendő, ha valaki az előírtnál több Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtablettát vett be

A Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta túladagolása esetén a következő tünetek jelentkezhetnek: étvágytalanság, szomjúságérzés, hányinger, hányás, székrekedés, hasi fájdalom, izomgyengeség, fáradtság, zavartság, fokozott vizelet kiválasztás, csontfájdalom, méyszlerakódás a vesékben, vesekőképződés, súlyos esetekben szívritmuszavar. Extrém esetben a megnövekedett kalciumszint kómához vagy halálhoz vezethet. Túladagolás gyanúja esetén azonnal fel kell keresse a kezelőorvost vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások az előfordulási gyakoriságuk szerint:

- nem gyakori (1000-ből 1-10 beteget érint):
 - emelkedett kalciumszint a vérben (hiperkalcémia);
 - emelkedett kalciumszint a vizeletben (hiperkalciúria).
- nagyon ritka (10 000-ből kevesebb, mint 1 beteget érint): felső hasi fájdalom.

Hogyan kell a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtablettát tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. március 27-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 a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma Patent Kft., Szentendre.

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 8. cikk (3) bekezdése és I. melléklet, 2. rész 7. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról* szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 5. § (2) bekezdés és 1. számú melléklete 1. részben, illetve 1. számú melléklete 2. rész 7. pontjában foglaltaknak megfelelő, azaz vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 5. § (2) bekezdése, illetve 1. számú melléklete 2. rész 7. pontja alapján (nemzeti eljárás, vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelem) került kiadásra. A Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta hatásosságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal és saját klinikai vizsgálattal támasztotta alá a kérelmező.

A Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta javallatai:

- az osteoporosis, szekunder osteoporosis bázis terápiájának részeként, az osteopenia és az osteomalacia elsődleges megelőzése, valamint kezelése,
- D-vitamin hiányállapotok megelőzése és kezelése,
- malabsorptio következtében kialakuló D-vitamin hiány megelőzése, például krónikus bélrendszeri megbetegedések, máj biliáris cirrózisa, kiterjedt gyomor-bélrendszeri reszekció esetén.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A készítmény hatóanyaga, a kolekalciferol (D₃ vitamin) jól ismert. A kérelmező vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

II.2 Hatóanyag

A hatóanyag kolekalciferol (D₃ vitamin), por alakú kolekalciferol-koncentrátum alakjában.

A por alakú kolekalciferol-koncentrátum hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.). Minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező az alapidokumentáció részeként nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): por alakú kolekalciferol-koncentrátum

A por alakú kolekalciferol-koncentrátum fehér vagy csaknem fehér apró szemcsékből áll, mely grammonként 100 000 NE kolekalciferolt, és segédanyagokként pedig módosított keményítőt, szacharózt, közepes szénláncú zsírsavak trigliceridjeit, DL- α -tokoferolt, nátrium-aszkorbátot és szilícium-dioxidot tartalmaz.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes irányelveinek.

A por alakú kolekalciferol-koncentrátum gyártásához alapanyagként felhasznált kolekalciferol gyártására vonatkozó adatokat az Európai Hatóság (EDQM) Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiésszító információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékra (metil-formiát).

A hatóanyag (por alakú kolekalciferol-koncentrátum) minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. követelményeinek, továbbá követelményeket tartalmaznak mikrobiológiai tisztaságra és részecskeméretre.

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 referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

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

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A termék citromsárga színű, kerek, mindkét oldalán sima, domború felületű filmbevonatú tableta.

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

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő összetevőket tartalmazza:

- tablettamag: DL- α -tokoferol, szilícium-dioxid, közepes szénláncú zsírsavak trigliceridjei, nátrium-aszkorbát, szacharóz, módosított keményítő, vízmentes, kolloidális szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, kroszkarmellóz-nátrium, kukoricakeményítő, cellaktóz 80 (laktóz monohidrát és cellulóz);
- filmbevonat: talkum, poli(vinil-alkohol), makrogol, kinolinsárga alumínium lakk (E104), sárga vasoxid (E172) és titán-dioxid (E171).

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi cikkelyeinek. A termék fertőző szivacsos agyvelőbetegségtől (TSE) mentessége - 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 helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelése bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A irányelv útmutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH irányelveknek megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a minőségi követelményeknek.

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

A tabletták csomagolása: PVC/PVdC // Al buboréksomagolás és doboz. A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 18 hónap lejáratú időt. A készítmény legfeljebb 25 °C-on, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Vitamin D₃ Pharma Patent 30 000 NE filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratí idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény minősége. A gyártás és a minőségi előírások megfelelően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatásosságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A kolekalciferol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek következtében a készítmény haszon/kockázat arányának megítéléséhez további kísérletes farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. A beadvány kizárólag szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló nem-klinikai összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

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

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 vékonybélből, a paratiroid hormonnal (PTH) kölcsönhatásban mobilizálja a csontok kalcium- és foszfáttartalmát, és csökkenti a veséken át történő kiválasztódásukat.

III.3 Farmakokinetika

A zsírolékony D₃-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 hatóanyagra vonatkozóan a kérelmező új toxikológia vizsgálatokat nem végzett, ennek elvégzése nem is indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga ismert toxikológiai tulajdonságokkal rendelkező vegyület.

Állatkísérletekben nagy dózisok krónikus adagolása a kísérleti állatokon a dihidroxilált metabolitok mennyiségének a megemelkedését okozza a következményes kalciumszint-emelkedés mellett. Ezen túlmenően a 25-250-szeres dózisban alkalmazott adagok

hypercalcaemiát, dystrophiás kalcifikációt, anémiát, illetve egyes esetekben az erek simaizom elemeinek leépülését okozhatják, ugyanakkor azonban az egyes fajok között jelentős eltérések lehetségesek.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

Az EMEA/CHMP/SWP/4447/00 irányelv alapján a vitaminok mentesülnek a környezetterhelési kockázat-becslés alól, mivel nem jelentenek jelentős mértékű kockázatot a környezetre nézve. Ezért ilyen tervet nem nyújtottak be.

III.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

A jelen vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelem esetében a saját vizsgálatok eredményei megfelelő tudományos szakirodalommal helyettesíthetők.

A benyújtott szakirodalmi összefoglaló részletesen ismerteti a kolekalciferol hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságait az 1990-es évektől napjainkig terjedő szakirodalmi hivatkozások felhasználásával.

Nem-klinikai szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A hatóanyag jól ismert klinikai farmakológiai és farmakokinetikai tulajdonságai a készítmény haszon/kockázat arányának megítéléséhez kiegészítésre kerültek a kérelmező saját klinikai vizsgálatával a hatásosság és biztonságosság bizonyítására. Ilyen, szakirodalmon és saját klinikai vizsgálaton alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó magyar hatósági követelményeknek.

A D-vitamin a hiányállapotok megelőzésére és kezelésére, illetve az osteoporosis bázisterápiájára szolgál.

IV.2 Farmakokinetika

A zsírolékony D₃-vitamin a vékonybélből az epesavak jelenlétében a micellumok segítségével szívódik fel, majd a nyirokkeringés útján jut el a véráramba.

A D-vitamin legfontosabb forrása a bőrben napsugárzás hatására képződő 7-dehidrokoleszterin, amelyből pre-D-vitamin képződik, ami a májban és a vesében alakul át aktív vitaminná. A nyári hónapokban a testet érő mintegy 10-15 perc UVB (290-315 nm) sugárzás hatására képződő D-vitamin a szükséglet 95-98%-át fedezi és mindössze 80-100 NE-nek megfelelő mennyiség származik az átlagos összetételű normál táplálékból.

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. Az 1,25-dihidroxi-kolekalciferol metabolit felelős a kalcium-felszívódás növekedéséért. A nem-metabolizálódott D-vitamin a zsír- és izomszövetben raktározódik. Az elimináció lassú: a vérplazma D-vitamin felezési ideje 15-25 óra között van; a szövetekben a zsírolékony D-vitamin akár hónapokig raktározott formában található: a biológiai elimináció felezési ideje ennek megfelelően közel 2 hónap.

A D-vitamin az epével választódik ki és a széklettel ürül. Egyes vízóldékony metabolitjai részben a vizelettel is kiválasztódnak.

IV.3 Farmakodinámia

A D-vitamin növeli a kalcium intestinalis felszívódását, fokozza a vesében a kalcium visszaszívódását és a csontképződést, valamint csökkenti a parathormon (PTH) szintjét. A D-vitamin receptorai a vázrendszeren kívül számos egyéb szövetben is megtalálhatóak, ezért a D-vitamin szerteágazó hatással rendelkezik számos élettani folyamatban.

IV.4 Klinikai hatásosság

A kolekalciferol klinikai hatásosságát szakirodalmi adatok és a kérelmező saját klinikai vizsgálati eredményei bizonyítják.

A kérelmező klinikai vizsgálatának címe: *Kontrollált, randomizált, négykarú összehasonlító, nyílt multicentrikus klinikai vizsgálat a hetente, illetve havonta alkalmazott 7000 NE, és a 30.000 NE D vitamin (kolekalciferol) készítmények hatásosságának összehasonlítására és biztonságosságának meghatározása a naponta egyszer alkalmazott 1000 NE dózishoz képest a D-vitaminkezelésre szoruló betegeknél.*

A kezelés időtartama minden csoportban 90 nap (12 hét $\pm$ 8 nap).

A vizsgálat célja a 25(OH)D paraméter alapján a hatásosság, és a biztonságossági paraméterek alapján a biztonságosság összehasonlítása a heti egyszeri dózissal 7000 NE (B csoport), és a havi egyszeri dózissal 30 000 NE (C csoport) készítmény esetén a napi egyszeri dózissal 1000 NE (A csoport) vitamin D₃-készítménnyel a kezelési időtartam 30., 60. és 90. napján.

A főbb vizsgálati paraméterek az alábbiak voltak:

- elsődleges: a 25(OH)D-értékben történt változás az alapvonal-értékhez viszonyítva, páciensenként és csoportonként;
- másodlagos: a mellékhatások gyakorisága csoportonként, szérumszint-PTH változás, vizelet-Ca minden vizsgálati csoportban és a csoportok között

A vizsgálati eredmények alapján a 25(OH)D növekedése az alapvonal-értékhez viszonyítva minden mérési időpontban, illetve a 12 hét kezelés utáni értékek különbsége 12.2 – 14.8 ng/ml között volt.

A statisztikai értékelések alapján az „A” és „B”, valamint az „A” és „C” csoportok között nincs statisztikailag szignifikáns különbség ($p > 0.05$), azaz a standard dózissal (1000 NE/nap) csoportok egyenértékűnek tekinthetők.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Számos klinikai tanulmány és az alkalmazás sok évre visszamenő átfogó tapasztalata alátámasztja a hatóanyag jól ismert klinikai biztonságosságát, amelyet a kérelmező által végzett klinikai vizsgálat is igazolt. Ezekon túlmenő adatok benyújtására nem volt szükség.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány szakirodalmi adatokon és a kérelmező saját klinikai vizsgálatán alapul. A klinikai összefoglaló a szakirodalom áttekintésével megfelelő módon tárgyalja a hatóanyag farmakokinetikáját és farmakodinámiáját, az elvégzett klinikai vizsgálat pedig bizonyítja a készítmény klinikai hatásosságát és biztonságosságát.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány a kolekalciferol (D₃ vitamin) hatóanyag készítménye.

A beadvány vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelem, ami a kolekalciferol elismert és jól megalapozott gyógyászati alkalmazásáról szóló irodalmi összefoglaló, valamint saját klinikai vizsgálati eredmények benyújtásán alapult.

A kért javallatok:

- az osteoporosis, szekunder osteoporosis bázis terápiájának részeként, az osteopenia, osteomalacia elsődleges megelőzése, valamint kezelése,
- D-vitamin hiányállapotok megelőzése és kezelése,
- malabsorptio következtében kialakuló D-vitamin hiány megelőzése, például krónikus bélrendszeri megbetegedések, máj biliáris cirrózisa, kiterjedt gyomor-bélrendszeri reszekció esetén.

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.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

A Kérelmezőnek folyamatosan rendelkezésére áll a farmakovigilancia meghatalmazott személy. Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendeletnek megfelelően benyújtott farmakovigilancia rendszer összefoglalója szerint rendelkeznek a farmakovigilanciával kapcsolatos feladatok teljesítéséhez szükséges eszközökkel.

Kockázatkezelési terv

A készítmény forgalomba hozatalának engedélyezési eljárása még az új farmakovigilancia-szabályozás bevezetése (2012. július 22.) előtt indult, s mivel jól ismert hatóanyagról van szó, a *Notice to Applicants* 9A kötetében foglaltak szerint a kockázatkezelési terv benyújtására nem volt szükség.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket

az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012. (VIII. 22.) EMMI rendelet 9. § (1) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás orvosbiológiai és gyógyszerészeti szempontból megfelelő.

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: