



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Citrokalcium

100 mg és 300 mg tabletta

(kalcium-citrát)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma Patent Kft.

Kelt: 2013. július 17.

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	13
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	15
IV.4 Klinikai hatásosság	15
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 Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma Patent Kft.

A készítmény hatóanyaga: 475 mg, illetve 1425 mg kalcium-citrát (megfelel 100 mg, illetve 300 mg kalciumnak) tablettánként.

Egyéb összetevők: kukoricakeményítő, sztearinsav, talkum

A tabletták külseje:

- Citrokalcium 100 mg tabletta fehér színű, hosszúkás,
- Citrokalcium 300 mg tabletta fehér színű, hosszúkás, domború felületű, mindkét oldalán bemetszéssel, egyik oldalán mélynyomású „M/M”, másik oldalán „1200-1200” jelzéssel ellátott tabletta. Törési felülete fehér vagy csaknem fehér színű. A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A tabletták csomagolása:

- 100 mg: fehér polipropilén garanciazáras kupakkal lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban;
- 300 mg: fehér polipropilén garanciazáras kupakkal lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban, illetve fehér polipropilén kupakkal és polisztirol kupakbetétrel lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban.

A kalcium nélkülözhetetlen ásványi anyag, melyre szükség van a csontok képződése és egészsége szempontjából. A kalcium a bélből szívódik fel, az egész testben eloszlik és fontos szerepet játszik a szervezet működésében; az ideg-, az izom- és a szív működésben, a véralvadásban, valamint számos hormon hatásának kialakulásában is. Ahhoz, hogy mindez végbe menjen, a szövetekben elegendő mennyiségű kalciumnak kell lennie.

A Citrokalcium tabletta alkalmazása a következő kórképek kezelésére javasolt:

- kalciumhiány megelőzésére és kezelésére,
- más gyógyszerekkel együtt a csontritkulás megelőzésére és kezelésére,
- D₃-vitaminnal együtt gyermek- és felnőttkori csontlágyulás (oszteomalácia) illetve angolkór (rahitisz) kezelésére.

Tudnivalók a Citrokalcium tabletta szedése előtt

Ne szedje a Citrokalcium tablettát:

- aki allergiás (túlérzékeny) a kalcium-citrátra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinek a vérében magas a kalciumszint (hiperkalcémia), akinek a vizeletében sok kalcium ürül (hiperkalciuria),
- aki vesebetegségben szenved, beleértve a veseszövetben történt kalcium lerakódást (nefrokalcinózis) és a csökkent veseműködést.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Bár a vizelettel kiválasztott citrát a vesekőképződéssel szemben védő hatású, bizonyos állapotokban a hosszú ideig fennálló hiperkalciuria (vizeletben sok kalcium ürül) és a vesekőképződés közötti összefüggést nem szabad figyelmen kívül hagyni.

Egyéb gyógyszerek és a Citrokalcium tabletta

Alumínium tartalmú készítmények alkalmazása esetén különösen fontos, hogy konzultáljon kezelőorvosával.

A tablettát csak akkor szedje együtt D-vitamin tartalmú készítményekkel, ha azt kezelőorvosa javasolja.

Ellenőrizze kezelőorvosa vagy a gyógyszerész segítségével, hogy szedi, vagy szedte-e a következő gyógyszereket:

- tiazid típusú vízhajtók, ugyanis csökkentik a kalcium kiválasztódását a vizeletben, így hiperkalcémia keletkezhet,
- kortikoszteroidok, mert csökkentik a kalcium felszívódását.

Mivel a kalcium csökkenti számos gyógyszer felszívódását, ezért a Citrokalcium tablettát

- szájon át szedett biszfoszfonátok, vagy nátrium-fluorid (a csontritkulás kezelésében alkalmazott gyógyszerek) szedése esetén legalább 3 órával azok alkalmazása után,
- fluorokinolon (antibiotikum) és az estramustin (kemoterápiás szer) szedése esetén 2 órával azok bevitelét megelőzően vagy azt követően,
- pajzsmirigyhormonok (pl. levotiroxin) szedése esetén 4 órával azok bevitelét megelőzően vagy azt követően,
- a vas, cink és stroncium tartalmú készítmények szedése esetén legalább 2 órával azok bevitelét követően,
- kolloidális bizmut-szubcitrát esetén 30 perccel a bizmut készítmény bevitelét megelőzően vagy azt követően,
- tetraciklin (antibiotikum) szedése esetén legalább 2 órával a tetraciklin bevétele után, vagy legkevesebb 4-6 órával annak bevétele előtt kell bevenni.

A Citrokalcium és ún. digitális-készítmények (szívre ható gyógyszerek) együttes alkalmazása esetén mindig pontosan kövesse kezelőorvosa tanácsát.

A Citrokalcium tabletta egyidejű bevétele étellel vagy itallal

A tabletták bevehetők étkezés közben vagy az étkezések közötti időben. Azonban magas oxálsav, vagy fitinsav tartalmú ételek fogyasztása esetén (spenót, rebarbara, teljes kiőrlésű gabonafélék) az étkezés és a gyógyszer bevétele között legalább 2 órának kell eltelnie.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A kalcium szükséglet várandósság, szoptatás idején megnő; a napi kalciumszükséglet (beleértve az élelmiszereket és az esetlegesen szedett étrend-kiegészítőket) 1000-1300 mg. A terhesség alatt – amennyiben szükséges -, a kalciumpótlást úgy határozzák meg, hogy a napi teljes kalciumbevitel ne haladja meg az 1500 mg-ot, ezért ne szedjen a javasolt napi adagnál többet. A terhesség alatt ugyanis a kalcium túladagolását kerülni kell, mivel az anyai szervezet vérében folyamatosan fennálló magas kalcium szint károsan hat a magzat fejlődésére.

Bár a kalcium kiválasztódik az anyatejbe, ennek az újszülöttre nincs káros hatása.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre: nem ismert olyan hatás, melynek révén a Citrokalcium tabletta bevétele rontaná a gépjárművezetéshez, gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Hogyan kell szedni a Citrokalcium tablettát?

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, de még inkább kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. A napi adag egyénileg kerül megállapításra az életkor, a kalcium szükséglet, az egyéb forrásból származó kalciumbevitel és a napi kalciumbevitelre vonatkozó klinikai ajánlásoknak megfelelően.

A napi adagot ajánlott 2-3 vagy akár 4 részre osztani. Az egy alkalommal bevett (egyszeri) dózis ne legyen több mint 500 mg. A készítmény szokásos adagja:

- *Felnőtteknek:* általában 600 - 800 mg kalcium naponta, több részre elosztva, azaz
 - Citrokalcium 100 mg tabletta: naponta 3 vagy 4 ízben 2 tabletta (ami naponta 600 mg, illetve 800 mg kalciumnak felel meg),
 - Citrokalcium 300 mg tabletta: naponta 2 ízben 1 tabletta (ami naponta 600 mg kalciumnak felel meg).
- *Gyermekeknek:* szokásos adagja gyermekeknek általában 400 - 600 mg kalcium naponta, több részre elosztva.
 - Citrokalcium 100 mg tabletta: naponta 4 ízben 1 tabletta (ami naponta 400 mg kalciumnak felel meg), vagy 3-szor 2 tabletta (ami naponta 600 mg kalciumnak felel meg),
 - Citrokalcium 300 mg tabletta: naponta 2 ízben 1 tabletta (ami naponta 600 mg kalciumnak felel meg).

A Citrokalcium tabletta étkezéstől függetlenül szedhető. A Citrokalcium 300 mg tablettán lévő bemetszés csak a szétörés elősegítésére szolgál, amennyiben nem tudja a gyógyszert egészben lenyelni.

A Citrokalcium tabletta a kalcium hiány megelőzésére és kezelésére és - amennyiben más gyógyszerekkel is kombinálják - az osteoporózis (a csontok meggyengülése) megelőzésére és kezelésre használatos. Az utóbbi esetben a kezelés hosszú ideig is tarthat. Mivel a kalcium-pótlás szükségességét és mértékét az étkezési szokások (így elsősorban a tejtermékek mennyisége) is jelentősen befolyásolják, amennyiben étkezési szokásai jelentősen változnak, tájékoztatassa kezelőorvosát!

Ha az előírtnál több Citrokalcium tablettát vett be: a túladagolás tünetei a hányinger, hányás, túlzott szomjúságérzés, nagy mennyiségű vizeletürítés, kiszáradás vagy székrekedés lehetnek. Túladagolás gyanúja esetén azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy az orvosi ügyelethez.

Ha elfelejtette bevenni a Citrokalcium tablettát: ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett tabletta pótlására.

Lehetséges mellékhatások

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

- *Nem gyakori mellékhatások* (1000 betegből 1-10 esetében észlelték) a vér kalciumszintjének jelentős emelkedése, úgynevezett hiperkalcémia (veseelégtelenségben, valamint nagy adaggal, hosszú ideig folytatott kezelés során), vagy a vizelet kalcium tartalmának nagyfokú növekedése, úgynevezett hiperkalciuria (a kezelés első hónapjai után, valamint veseelégtelenségben és nagy adaggal, hosszú ideig folytatott kezelés során) jelentkezhet.
- *Nagyon ritka mellékhatások* (10 000 betegből kevesebb, mint 1 beteg esetében észlelték): székrekedés, hányinger.

Hogyan kell a Citrokalcium tablettát tárolni?

Citrokalcium 100 mg tabletta, Citrokalcium 300 mg tabletta: Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2013. február 26-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 a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezte a Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta készítmények forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pharma Patent Kft.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány) került kiadásra. A Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta készítmények hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A készítmény hatóanyaga a kalcium–citrát, amely 10 évnél régebben jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkezik az Egyesült Gazdasági Térségben. A Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának Magyarországon 2000-ben engedélyezett Citrokalcium 200 mg tabletta gyógyszerétől csak hatáserősségében tér el.

A Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta terápiás javallatai:

- a kalciumhiány megelőzése és kezelése;
- csontritkulás megelőzésének és kezelésének célzott gyógyszerelését kiegészítő kalciumpótlás;
- rachitis és osteomalacia, a D₃-vitamin kezelés kiegészítésére.

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

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta hatóanyaga kalcium, amelyet a gyógyszerkészítmény kalcium-citrát formájában tartalmaz. A kérelem alapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás, melynek alátámasztására megfelelő dokumentációt nyújtottak be. A Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának Magyarországon 2000-ben engedélyezett termékétől (Citrokalcium 200 mg tabletta) hatás-erősségében tér el.

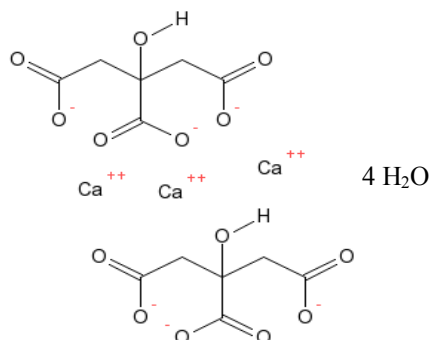
II.2 Hatóanyag

A kalcium-citrát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező az alapidokumentáció részeként nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): kalcium-citrát (3:2)-tetrahidrát

Kémiai név: 2-hidroxi-1,2,3-propán- trikarboxilsav kalciumsó (2:3), tetra-
hidrát

Szerkezet:



A kalcium-citrát fehér kristályos por, vízben gyakorlatilag oldhatatlan. Többfajta részecskeméretben gyártják, élelmiszerekben tartósítószerként és ízesítőként használják (E333).

Mivel jól ismert egyszerű molekuláról van szó, a hatóanyaggyártó nem végzett szerkezet-igazolást. Benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

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

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó a specifikációt az Amerikai Gyógyszerkönyv (USP) cikkelye alapján dolgozta ki. A minőségi előírások megfelelnek az USP-cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaz alumínium-, higanytartalom, pH, sűrűség, részecskeméret vonatkozásában. A kiegészítő vizsgálatokat az USP általános cikkelyei szerint végzik.

A szennyezésprofil – összhangban az USP kalcium-citrátra vonatkozó, illetve megfelelő általános cikkelyével és a Nemzetközi Egységesítési Konferencia (ICH) Q3 útmutatójával – részletesen ismertették.

Az analitikai vizsgálatokat az USP vonatkozó cikkelyei alapján végzik. A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek megfelelőségét, és a gyártás egyenletességét is.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A fejlesztés célja olyan 100 illetve 300 mg kalciumtartalmú tabletta fejlesztése, amely hatóanyagának legalább 75%-a kioldódik 30 perc alatt. Az összetétel és a gyártástechnológia fejlesztését a már forgalomban lévő Citrokalcium 200 mg tabletta összetétele és gyártása alapján végezték. A fejlesztés eredményeképp a készítmény – a hatóanyagon kívül – a következő összetevőket tartalmazza: kukoricakeményítő, sztearinsav, talkum.

A tabletták külseje:

100 mg: fehér színű, hosszúkas tabletta;

300 mg: fehér színű, hosszúkas, domború felületű, mindkét oldalán bemetszéssel, egyik oldalán mélynyomású „M/M”, másik oldalán „1200-1200” jelzéssel ellátott tabletta. Törési felülete fehér vagy csaknem fehér színű. A bemetszés csak a szétörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék fertőző szivacsos agyvelőbetegség kórokozójától való (TSE) mentessége - összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével - garantált. Összehasonlító kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a három hatáserősségű tabletta azonos hatóanyag kioldódását, az *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerformacikkelyének és az ICH Q6A irányelv útmutatójának. A termék vizsgálatához alkalmazott analitikai módszereinek leírása kellően részletes. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a minőségi követelményeknek.

A tabletták csomagolása:

- 100 mg: fehér polipropilén garanciazáras kupakkal lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban;
300 mg: fehér polipropilén garanciazáras kupakkal lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban, illetve fehér polipropilén kupakkal és polisztirol kupakbetéttel lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban.

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 2 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: Legfeljebb 30°C-on, az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény minősége. A gyártás és a minőségi előírások megfelelően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A beadvány jogalapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás volt.

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

III.2 Farmakológia

A kalcium nélkülözhetetlen a szervezet számára, a testtömeg körülbelül 2%-át adja, e tekintetben az oxigén, szén, hidrogén és nitrogén után az ötödik a rangsorban.

A szervezet kalciumtartalmának majdnem 99%-a a vázizomzatban tárolódik, a maradék a fogakban, lágszövetekben és az extracelluláris folyadékban helyezkedik el.

A szabad, ionizált kalcium nélkülözhetetlen az idegrendszer, váz- és izomrendszer, sejtmembrán és kapilláris permeabilitás funkcionális integritásának fenntartásában. Szabályozó szerepet tölt be a neurotranszmitterek és hormonok felszabadításában és tárolásában.

A csontban többnyire hidroxipatitként van jelen.

III.3 Farmakokinetika

A kalcium a gyomor- és bélrendszerből aktív transzport és passzív diffúzió kombinációjával abszorbeálódik. Az aktív komponens szaturálható, és felszívódása túlnyomó részben a duodenumban és a proximális jejunumban történik; a passzív folyamat fontosabb a distalis jejunumban és az ileumban, ahol a tranzitidő hosszabb, ez tölti be a fő szerepet a nagyobb mennyiségű kalcium abszorbeálásában, ami az aktív folyamatot szaturálja.

A kalcium–citrát oldhatósága pH függő, jelentős értékét pH 4 alatt ér el. A savszekréció bármilyen mértékénél a kalcium–citrátnak jelentősebb az oldhatósága, mint a kalcium–karbonátnak, mivel viszonylag gyenge puffer, és nem emeli meg annyira a pH-t.

Az abszorpciót követően a kalcium először az extracelluláris folyadékba, majd gyorsan a vázizomzat szövetébe lép be.

A plazmafehérjék általi kalcium-kötés mértéke arányos a plazmafehérje szintjével.

A kalcium metabolizmusát különféle hormonok befolyásolják, például 1,25–dihidroxikolekalciferol, PTH, PTHrP és kalcitonin.

A kalcium többnyire a vizelettel és a széklettel ürül, illetve a bőrön keresztül választódik ki.

II.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.

II.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

Az európai EMEA/CHMP/SWP/4447/00 irányelv alapján a kérelem mentesül a környezetterhelési kockázat-becslés alól, mivel egy már meglévő termékük családbővítésének szánják, és így nem jelent jelentős mértékű további kockázatot a környezetre nézve.

II.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

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

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

A Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta gyógyszerkészítmények forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A beadvány a kalcium–citrát hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapul.

A kalcium–citrát humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzőiről. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

Az emberi szervezetben bőséges mennyiségben előforduló ásványi anyag számos folyamatban játszik szerepet, ezek között említhető például a csontképzés, az izomkontrakció, egyes szekréciós folyamatok; kofaktorként szerepel sok enzimatis folyamat esetében, stabilizálja a membránpotenciált.

IV.2 Farmakokinetika

A kalcium-citrát szerves kalciumsó, alig vízzoldékony, ionos állapotba való disszociációjához nem szükséges gyomorsósav.

A bevitt kalcium 25-50%-a szívódik fel. A felszívódás nagy része a vékonybél proximális szakaszán történik, majd a felszívódott kalcium raktárakba kerül.

A proximális vékonybélben a Ca^{2+} aktív transzporttal, az ún. calbindin-D9K kalciumkötő fehérje segítségével szívódik fel. Ennek a fehérjének a mennyiségét a D-vitamin szabályozza, de a folyamat hatékonyságát a kalciumcsatornák mennyisége limitálja. A kalcium-citrát esetében alternatív út a passzív transzport, ami a koncentráció grádiensnek megfelelő diffúzió, tehát az aktív transzport fiziológiás küszöbe nem befolyásolja a kalcium felszívódását.

A szervezet kalciumtartalmának 99%-a a csontok és a fogak ásványi anyagokból felépülő részében található. A fennmaradó 1% az intra- és az extracellularis térben fordul elő. A vér összes kalciumtartalmának kb. 50%-a az élettani szempontból aktív, ionizált forma, hozzávetőleg 5%-a citráttal, foszfáttal és más anionokkal komplexet képez. A szérumkalcium fennmaradó 45%-a fehérjéhez, elsősorban albuminhoz kötve fordul elő.

A kalcium a vizelettel, a széklettel és a verejtékkel ürül ki. A vizelettel történő kiválasztás a glomeruláris filtrációtól és a tubuláris reabszorpciótól függ. A kalcium-citrát terápia során a vizelet citrát-koncentrációja emelkedik, ezért a vesekőképződéssel szemben bizonyos mértékű protektív hatás alakul ki.

IV.3 Farmakodinámia

A kalcium esszenciális ásványi anyag, amely nélkülözhetetlen a csontszövet képződéséhez és fennmaradásához, a szervezet elektrolit egyensúlyának fenntartásához, illetve számos szabályozó folyamat megfelelő működéséhez.

A kalcium adása növeli a csontsűrűséget és visszaszorítja a kalciumhiányos állapotokban megnövekedt PTH szintet, amely az ilyenkor megfigyelhető csontfelszívódás egyik fontos tényezője.

A kalcium-citrát felszívódásához nem szükséges gyomorsósav, így a csökkent gyomor sósavtermelés nem befolyásolja a tápcsatornában juttatott kalcium biohasznosulását.

IV.4 Klinikai hatásosság

A kalcium-citrát klinikai hatásosságát a 10 évet meghaladó jól megalapozott gyógyászati felhasználás bizonyítja. Saját vizsgálati eredményt a kérelmezőnek nem kellett benyújtania.

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 A klinikai szempontok megbeszélése

Tekintettel arra, hogy a beadvány a jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapul, a kérelmezőnek nem kellett saját klinikai vizsgálatokat benyújtania, a klinikai összefoglaló pedig a szakirodalom áttekintésével megfelelő módon tárgyalja a hatóanyag farmakokinetikáját, farmakodinámiáját, klinikai biztonságosságát és hatékonyságát.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A Citrokalcium 100 mg és 300 mg tabletta beadvány a kalcium–citrát hatóanyag jól megala-
pozott gyógyászati felhasználásra utaló készítménye.

A kérelmezőnek ugyanezen névvel és hatóanyaggal 200 mg hatáserősségben 2000 óta enge-
délyezve van gyógyszere.

A kért javallat: kalciumhiány megelőzése és kezelése; csonttritkulás megelőzésének és kezelé-
sének célzott gyógyszerelését kiegészítő kalciumpótlás; rachitis és osteomalacia, D₃-vitamin
kezelés kiegészítése

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A
készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A
kalcium–citrátra 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 kérelmező farmakovigilancia rendszerének leírása megfelel a követelményeknek. A
kérelmezőnek folyamatosan rendelkezésére áll a farmakovigilancia meghatalmazott
személy. Biztosított, hogy bármely, a gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen hatás —
akár az Európai Közösségen belül, akár azon kívül észlelik — bejelentésre és feldolgo-
zásra kerül.

Kockázatkezelési terv

A kérelmező úgy érvelt, hogy kockázatkezelése terv — amint azt a vonatkozó útmutató:
EMA/CHMP/96268/2005 meghatározza — benyújtása az adott esetben nem szüksé-
ges, mert a szóban forgó beadványban szereplő hatóanyag biztonságossága jól ismert.
Ezért a kérelmező a benyújtott kísérőiratokban lévő biztonságosságra vonatkozó ajánlá-
sokat elegendőnek találja a gyógyszer biztonságos alkalmazásának fenntartásához. A ké-
relmező rutin farmakovigilancia tevékenységen túlmenően kiegészítő kockázatcsökken-
tő tevékenységet nem tervez. Ez az indoklás elfogadható.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

Kalcium-hatóanyagú készítmények és a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás alapján kiadott forgalomba hozatali engedély esetében PSUR benyújtása nem szükséges.

Osztályozás

Gyógyszertárból vény nélkül is kiadható gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás mind orvosi, mind gyógyszerészeti szempontból megfelelő, s kellő mértékben harmonizált a hasonló más, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának már engedélyezett más hatáserősségű készítményével.

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: