



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

**Phosphodep
500 mg tabletta**

(kalcium)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Pharma Patent Kft.

Kelt: 2014. augusztus 18.

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	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
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 Kockázatkezelési terv	
IV.6.2 Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések	
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
Összefoglalás	
Osztályozás	
Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	

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 Phosphodep 500 mg 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 Patent Kft.

A készítmény hatóanyaga a kalcium. Egy tabletta 500 mg kalciumot tartalmaz (1250 mg kalcium-karbonát formájában).

Egyéb összetevők: maltodextrin, mikrokristályos cellulóz, poliszorbát 80, kroszpovidon, magnézium-sztearát.

Fehér színű, hosszúkás alakú tabletta, mindkét oldalán bemetszéssel. A tablettán lévő bemetszés csak a szétválasztás elősegítésére, és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A tabletták PP garanciazáras kupakkal lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban kerülnek forgalomba.

A Phosphodep 500 mg tabletta úgynevezett foszfát-kötő gyógyszer, mely veseelégtelenség okozta magas foszfát-vérszint csökkentésére alkalmazható, különösen művesekezelésben (dialízisben) részesülő betegeknél. A szervezetben a csontok megfelelő kalciumtartalma és ezáltal erőssége hormonális szabályozás mellett a kalcium és foszfát egyensúlyától függ.

Veseelégtelenségben a vese foszfátürítése csökken, ezáltal a vér foszfát szintje jelentősen megnő, ami egyben a kalcium szint csökkenésével jár. A dialízis kezelés a kalciumszintet tovább csökkentheti, és mindez a csontok szerkezeti átalakulását és erősségük, teherbíró képességük csökkenését eredményezi. A Phosphodep 500 mg tabletta a táplálékkal bekerülő foszfát felszívódásának korlátozásával hozzájárul a kalcium/foszfát egyensúly zavarának enyhítéséhez.

Tudnivalók a Phosphodep 500 mg tabletta szedése előtt

Ne szedje a Phosphodep 500 mg tablettát, illetve a szedés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, akire az alábbiak egyike vonatkozik:

- allergiás a kalcium-karbonátra, vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- magas kalcium-vérszinttel (hiperkalcémia), vagy alacsony foszfát-vérszinttel (hipofoszfatémia) járó betegségben szenved, illetve sok kalciumot ürít a vizelettel (hiperkalciúria);
- túlzottan lúgos vérrel járó betegségben szenved (alkalózis van);
- heveny gyomor- vagy nyombélfekélye van;
- vesekövesség esetén, illetve a veseszövetben történt kalcium lerakódás (nefrokalcinózis) esetében;

- bizonyos szívgyógyszerekkel, úgynevezett digitálisokkal történő kezelés egyes esetében.

További figyelmeztetések és óvintézkedések

A Phosphodep 500 mg tabletta szedése előtt tájékoztassa kezelőorvosát az is, akire az alább felsoroltak közül valamelyik vonatkozik, és a tablettát csak akkor szedje, ha kezelőorvosa azt javasolta:

- Önt gyomorfekély, vagy nyombélfekély miatt kezelik,
- nagy a vesekőképződés esélye,
- kalciumpótló készítményeket szed,
- olyan betegségben szenved, amelyhez magas kalcium vérszint társul, pl. bizonyos daganatok (pl. tüdőrák, emlőrák), illetve bizonyos tüdőbetegségek (szarkoidózis).

Egyéb gyógyszerek és a Phosphodep 500 mg tabletta

A Phosphodep 500 mg tabletta gátolja egyes antibiotikumok (tetraciklinek és fluorokinolonok), gombaellenes szerek (ketokonazol), úgynevezett béta-adrenerg-gátló gyógyszerek, a levotiroxin, a biszfoszfónát típusú gyógyszerek és a fluoridok, valamint az esztramusztin, a vas, a cink vagy a stroncium felszívódását a gyomor-bélszakaszból. Az ilyen típusú gyógyszerek és a Phosphodep 500 mg tabletta egyidejű szedése esetén a kettő között 2-4 óra szünetet kell tartani, az alábbiak szerint:

- a kinolon alapú antibiotikumokat, az esztramusztint, a vas, cink vagy stroncium tartalmú gyógyszereket legalább 2 órával a Phosphodep 500 mg tabletta bevétele előtt, vagy 2 órával utána szabad csak bevenni;
- a tetraciklin-tartalmú készítményt legalább 2 órával a Phosphodep 500 mg tabletta bevétele előtt, vagy legalább 4 órával a bevétele után lehet alkalmazni;
- biszfoszfónátok vagy nátrium-fluorid szedése esetén, azt legalább 3 órával a Phosphodep 500 mg tabletta bevétele előtt kell bevenni, mert felszívódásuk csökkenhet;
- kolloidális bizmut-szubcitráttal való együttes szedés esetén a bizmut készítményt legalább 30 perccel a Phosphodep 500 mg tabletta bevétele előtt, vagy azt követően lehet bevenni;
- tetraciklin-tartalmú készítményt legalább 2 órával a Phosphodep 500 mg tabletta bevétele előtt, vagy 4 órával a bevétele után lehet alkalmazni; míg a levotiroxin (pajzsmirigy hormonok), esetén 4 óra időkülönbséget javasolt betartani;
- a ketokonazol, itraconazol felszívódását a gyomor sósavtartalmát befolyásoló készítmények (így a kalcium-karbonát is) befolyásolhatják, ezért a Phosphodep 500 mg tablettát legalább 2 órával a ketokonazol/itraconazol alkalmazását követően lehet csak bevenni.

A gyomor savtermelését csökkentő gyógyszerek (H_2 blokkolók, proton-pumpa gátlók) csökkenthetik a kalcium-karbonát foszfát-kötő hatását. Az ilyen gyógyszerek és a Phosphodep 500 mg tabletta bevétele között legalább 3 óra teljen el.

A szájon át szedett gyulladáscsökkentő hatású, úgynevezett kortikoszteroid készítmények csökkentik; az ösztrogének (női nemi hormon) fokozzák a kalcium felszívódását.

A Phosphodep 500 mg tabletta fokozhatja az egyidejűleg alkalmazott, úgynevezett digitálisz készítmények (szívgyógyszerek) hatását és mellékhatását (szívritmuszavarok). A kalcium-karbonát csökkentheti a verapamil vérnyomáscsökkentő hatását.

Egyes vízhajtó gyógyszerek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók) gátolják a kalcium kiválasztását a vesén át, ezért Phosphodep 500 mg tablettával együtt adva túlzottan emelhetik a vér kalcium szintjét. Ezt eredményezheti a D-vitamin is, ami a kalcium felszívódását fokozza.

A Phosphodep 500 mg tabletta egyidejű bevétele étellel vagy itallal

A Phosphodep 500 mg tabletta foszfát-kötő hatását az ételek nem befolyásolják, de a túlzott mértékű rendszeres tej-, vagy tejtermék (joghurt, tejföl stb.) fogyasztás a kalcium tartalmú gyógyszer szedése mellett elősegítheti az úgynevezett tej-alkáli szindróma kialakulását. A szokásos mértékű fogyasztást azonban nem kell korlátozni.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ugyanis *terhesség* alatt a napi kalciumbevitel nem haladhatja meg az 1500 mg-ot. A tartósan magas kalciumszint károsan hat a magzat fejlődésére. A várható előnyök és a kockázat arányát kezelőorvosának mérlegelnie kell.

Szoptatás alatt adható a Phosphodep 500 mg tabletta, a kalcium jelentős mennyiségben választódik ki az anyatejjel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Phosphodep 500 mg tabletta nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Hogyan kell szedni a Phosphodep 500 mg tablettát?

Bizonyos mellékhatások (pl. túlzottan megemelkedett vér-kalciumszint) elkerülése miatt a kezelőorvos rendszeresen ellenőrizheti az Ön vérének kalciumszintjét.

Az adagot a vér foszfát szintjétől függően a kezelőorvos egyénileg határozza meg. A készítmény ajánlott adagja krónikus veseelégtelenségben szenvedő, dializált felnőtt betegeknél általában nem haladja meg a napi 3-4 Phosphodep 500 mg tablettát, amit 3-4 részre osztva, mindig étkezés közben kell egy fél pohár vízzel bevenni.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, dializált 1 évesnél idősebb gyermekek esetén az adagot a vér foszfát szintjétől függően a kezelőorvos egyénileg határozza meg.

A tablettán lévő bemetszés csak a szétaprózás elősegítésére szolgál, amennyiben a beteg nem tudja a gyógyszert egészben lenyelni. A lenyelést megkönnyítendő szükség esetén (pl. gyermek esetében) a tabletta porrá törhető.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Phosphodep 500 mg tablettát vett be

A túladagolás tünetei hányinger, hányás, szomjúságérzés, fokozott vizeletürítés, kiszáradás, székrekedés.

Hosszú időtartamú túladagolás az erekben és más szervekben mészlerakódást okozhat.

Túladagolás gyanúja esetén azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy az orvosi ügyelethez!

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Phosphodep 500 mg tablettát

A következő adagolási időpontban ne vegyen be kétszeres adagot, mert ezzel már nem pótolja a kiesett mennyiséget. Folytassa a kezelést az előírtak szerint.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Phosphodep 500 mg tabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Phosphodep 500 mg tabletta hosszú ideig tartó, tartós alkalmazása esetén túlzottan emelkedhet a vér kalcium szintje (hiperkalcémia), ami súlyos esetben vesekő-képződés és szöveti mészlerakódás veszélyével járhat.

A Phosphodep 500 mg tabletta további mellékhatásai:

Nem gyakori mellékhatások (1000-ből 1-10 beteget érint): különösen nagy adagok használatakor és lúgosodás (alkalózis) esetén emelkedhet a vér és a vizelet kalcium szintje (hiperkalcémia és hiperkalciúria) a kezelés során.

Ritka mellékhatások (10 000-ből 1-10 beteget érint): székrekedés, hasmenés, a belekben gáz-képződés (felfúvódás); a tabletta bevétele után a gyomorban felszabaduló szén-dioxid gyomorpuffadást, felbőfögést, esetleg hányingert okozhat, de a gyomorsav-termelés reaktív növekedése is előfordulhat.

Ritkán a bőrön viszketés, bőrkiütés vagy csalánkiütés jelentkezhet.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ből kevesebb, mint 1 beteget érint): különösen, ha a gyógyszer szedése mellett a táplálékkal sok tej-, vagy tejtermék (joghurt, tejföl stb.) kerül bevitelre „tej-alkáli” szindróma alakulhat ki, ami hiperkalcémiával, a szervezet lúgosodásával és csökkent veseműködéssel jár. Ha az elemi kalciumra számított napi összes kalcium-bevitel 4 grammnál kevesebb, a vesekövesség és a tej-alkáli szindróma elkerülhető.

Nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): ha a táplálékkal történő foszfátbevitel alacsony, hipofoszfátémia is előfordulhat.

Krónikus veseelégtelenség esetén, ha a beteg foszfátkötésre kalcium-karbonát tartalmú gyógyszert szed, (részben jelentős, előre nem látható) hiperkalcémiás (magas kalcium-vérszint) epizódok jelentkezhetnek, emiatt a szérum kalcium és foszfátszintek ellenőrzése szükséges.

Hogyan kell a Phosphodep 500 mg tablettát tárolni?

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel, de gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Phosphodep 500 mg tabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. május 5-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Phosphodep 500 mg 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 Patent Kft., Szentendre.

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 felhasználásra hivatkozó jogalap) került kiadásra. A Phosphodep 500 mg tabletta hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

Referencia-készítményként több készítmény is elfogadható, az első 1987-ben kapott forgalomba hozatali engedélyt az Egyesült Királyságban.

A készítmény hatóanyaga a kalcium-karbonát.

A készítmény terápiás javallata: veseelégtelenség okozta hyperphosphataemia, különösen dialízis kezelésben részesülő felnőttek és egy évesnél idősebb gyermekek számára.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Phosphodep 500 mg tabletta gyógyszerkészítmény kalcium-karbonátot tartalmaz hatóanyagként.

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

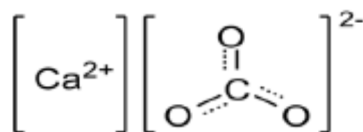
II.2 Hatóanyag

A kalcium-karbonát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): calcium carbonate

Kémiai név: kalcium-karbonát

Szerkezet:



A kalcium-karbonát fehér vagy csaknem fehér por, vízben gyakorlatilag oldhatatlan.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

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

A hatóanyag hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur). A minőségi előírások megfelelnek a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek, továbbá gyártás-specifikus követelményeket tartalmaz részecskeméret eloszlásra.

A szennyezésprofilt – összhangban a Ph. Eur. általános és a kalcium-karbonát hatóanyagra vonatkozó egyedi cikkelyeivel valamint a Nemzetközi Harmonizálási Konferencia (ICH) Q3 útmutatóval – részletesen ismertette.

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 termékgyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált 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 gyógyszerészeti fejlesztés célja egy a forgalomban lévőkhöz hasonló, 500 mg kalciumtartalmú tabletta kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A készítmény külleme: fehér színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán törővonallal ellátott tabletta.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: maltodextrin, poliszorbát 80, magnézium-sztearát, kroszpovidon és mikrokristályos cellulóz.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék 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 helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az ICH Q6 iránymutatásának. A termék 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.

Csomagolása: tabletták PP garanciazárás csavaros kupakkal lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejárati időt. A készítmény különleges tárolást nem igényel.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Phosphodep 500 mg 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 termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A kalcium-karbonát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi 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 speciális terápiás alkalmazása foszfátkötő képességével kapcsolatos. Krónikus vesebetegség és végstádiumú veseelégtelenség esetén a hiperfoszfatémia gyakori és fontos kardiovaszkuláris tényező. A magas foszfátszint két mechanizmuson keresztül befolyásolja az erek meszesedését: (1) fokozza a másodlagos mellékpajzsmirigy-túlműködést, amely elősegíti a kalcifikációt; (2) kalcium-foszfát lerakódáshoz vezet az érfalban. A foszfátkötők terápiás alkalmazása limitálja a táplálékkal felvett foszfát felszívódását. Veseelégtelenségben szenvedő állatok esetében is a hiperfoszfatémia mértékét jelzi a megemelkedett mellékpajzsmirigy-hormonszint.

III.3 Farmakokinetika

A kalcium-karbonát oldhatósága pH-függő, a gyomor savas pH-ján jól oldódik. A kalcium aktív és passzív diffúzió révén szívódik fel a gyomor-bélrendszerből. A felszívódott kalcium az extracelluláris folyadékba kerül, majd a csontszövetben raktározódik. A kalcium anyagcserét számos hormon befolyásolja: 1,25-dihidroxi-kolekalciferol, parathyroid hormon, parathyroid hormonnal kapcsolatos fehérje és a kalcitonin.

III.4 Toxikológia

A kalcium toxikus hatásairól csak kevés állatkísérletes adat áll rendelkezésre. Patkányokban, kutyaiban a napi szükségleten túli kalcium-adagolás vesekalcifikációt, megnövekedett veseméretet és csökkent glomerulus filtrációt okoz.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott szakirodalmi összefoglaló a kalcium-karbonát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelő.

Referencia készítményként több készítmény is elfogadható.

A Phosphodep 500 mg tabletta készítmény forgalomba hozatal iránti engedélykérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A kalcium-karbonát 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 összegzi 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.

IV.2 Farmakokinetika

A kalcium-karbonát oldódásakor keletkező kalcium-ionok a béltraktusban megkötik a foszfát-ionokat és azokkal oldhatatlan, a széklettel kiürülő kalcium-foszfát sókat képeznek. Ennek következtében csak az oldott, ionizált formában jelenlévő kalcium szívódik fel. A táplálékkal a szervezetbe kerülő kalcium 1/3-a szívódik fel, majd az extracelluláris folyadékból a csontokba kerül. A béltraktusban a kalcium-karbonát pH-függő foszfátkötő kapacitással rendelkezik. Végül a kalcium a vesébe jut, ahol részben visszaszívódik a keringésbe. A kalcium felszívódása csökken gyomorsavhiány, parathormon-, kalcitonin- és D vitaminhiány esetén, valamint időskorban. Krónikus vesebetegségben szenvedőknél, illetve dializált betegeknél a kalcium felszívódás mértéke a normális szint alatt marad. A kalcium-felszívódás romlása a vese által termelt 1,25-dihidroxi-kolekalciferol csökkenésére vezethető vissza.

A szervezetben a kalcium minden szövetben megtalálható, több, mint 99 %-a a csontokban tárolódik. A szérum össz-kalcium szintje 2,2 – 2,6 mmol/l, amelynek 50 %-a ionizált, fiziológiailag aktív formában, 5 %-a komplexkötésben és 45 %-a fehérjéhez kötött állapotban van jelen.

A felszívódott kalcium elsősorban a széklettel ürül, ahol a kötésben lévő és fel nem szívódott frakcióhoz az epével és a pankréasznedvvel kiválasztódott mennyiség is hozzáadódik. A vizelettel csak kevés kalcium távozik, mivel a filtrált kalcium 99 %-a reabszorbeálódik.

IV.3 Farmakodinámia

A terápiás céllal adagolt kalcium a béltraktusban megkötí a foszfát-ionokat és azokkal oldhatatlan, a széklettel kiürülő kalcium-foszfát sókat képez, korlátozva a táplálékkal bekerülő foszfát felszívódását. Ez a bevitt kalcium részleges felszívódásával együtt előnyösen befolyásolja a megzavart kalcium/foszfát egyensúlyt.

Az uraemiás osteopathia patológiai alapját a kalciumhiány és a hiperfoszfatémia képezi. Az ép vese folyamatosan kiüríti a táplálékkal bekerülő foszfát felesleget, azonban veseelégtelenség esetén erre nem képes. Az így kialakuló hiperfoszfatémia különböző mechanizmusokkal, elsősorban a D-vitamin aktiválás gátlásával hypocalcaemiát okoz.

IV.4 Klinikai hatásosság

A kalcium-karbonát hatóanyag tartalmú foszfátkötő készítményeket széles körben alkalmazzák hemodializált betegek kezelésére. Az ilyen készítmények költségkímélőek és vény nélkül beszerezhetők. Mind felnőttek, mind gyermekek esetében kimutatták, hogy a kalcium-karbonát hatékony a szérumban lévő foszfát-szint szabályozásában.

Összehasonlító klinikai vizsgálatok szerint a kalcium-karbonát ugyanolyan hatékony foszfátkötő vegyület, mint az alumínium-hidroxid, a kalcium-acetát vagy a szevelamer.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Az összehasonlító klinikai vizsgálatok a készítmény biztonságos alkalmazhatóságát igazolták. A kalcium-karbonáttal történő kezelést a betegek általában jól tolerálják. A legjellemzőbb mellékhatások a gyomor-bélrendszeri tünetek. A hosszantartó túladagolás szöveti mészlerakódást okozhat.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	• hypercalcaemia • hypercalciuria • kalcium-tartalmú vesekövek, vagy nephrocalcinosis • tej-alkáli szindróma • hypophosphataemia • alkalosis • digitális-mérgezés • akut gyomor- és nyombélfekély
Fontos lehetséges kockázatok	• lágyszövet-meszesedés
Hiányzó információ	• nincs

A Farmakovigilancia Tervben szereplő – az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett – további vizsgálatok

Nincsenek folyamatban lévő vagy tervezett további farmakovigilancia vizsgálatok/tevékenységek. Az adott beadvány esetében ez elfogadható.

Az engedélyezést követő hatékonyságra vonatkozó fejlesztési terv összefoglalása

Nem terveznek az engedélyezést követően a hatékonyságra vonatkozó vizsgálatokat. Az adott beadvány esetében ez elfogadható.

<i>A tervezett kockázatcsökkentő intézkedések</i>		
<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kocká- zatcsökkentő in- tézkedések</i>
Hypercalcaemia	Az SmPC szövegének áttekintése: 4.3 Ellenjavallatok: a gyógyszer ellenjavallt hypercalcaemiában. 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: a hypercalcaemia veszélye miatt a beteg szérum kalcium szintjét rendszeresen ellenőrizni kell. Különös gonddal kell ellenőrizni a szérum kalcium és foszfát szintjét, valamint a Ca x P szorzat értékét hypercalcaemiával járó betegségekben (pl. sarcoidosis). D-vitaminnal együtt adva a kalcium felszívódása fokozódik. A kalcium-karbonát foszfát-kötő képessége limitált, de adagját éppen a hypercalcaemia veszélye miatt kell korlátozni és szükség esetén további – kalcium- és alumínium-mentes – foszfát-kötők (szevelamer-hidroklorid vagy lantán-karbonát) alkalmazásával kiegészíteni.	Nincs.
Hypercalciuria	Az SmPC szövegének áttekintése: 4.3 Ellenjavallatok A gyógyszer ellenjavallt hypercalciuriában. 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések Fokozott óvatossággal kell eljárni olyan betegeknél, akiknél a hypercalciuria, illetve a kőképződés veszélye nagy, így például immobilizált osteoporosisos betegek esetében.	Nincs.
Kalcium-tartalmú vesekövek, vagy nephrocalcinosis	Az SmPC szövegének áttekintése: 4.3 Ellenjavallatok A gyógyszer ellenjavallt kalcium-tartalmú vesekövek, vagy nephrocalcinosis esetén. 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések Fokozott óvatossággal kell eljárni olyan betegeknél, akiknél a hypercalciuria, illetve a kőképződés veszélye nagy, így például immobilizált osteoporosisos betegek esetében.	Nincs.

<i>A tervezett kockázatcsökkentő intézkedések</i>		
<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kocká- zatcsökkentő in- tézkedések</i>
Tej-alkáli szindróma	Az SmPC szövegének áttekintése: 4.5 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések Tej-, joghurt vagy tejföl túlzott mértékű, rendszeres fogyasztása a kalcium tartalmú gyógyszer szedése során elősegítheti az ún. tej-alkáli szindróma kialakulását. (lásd még 4.9 pont) 4.9 Túladagolás Tej-alkáli szindróma (hypercalcaemia, alkalosis, vesekárosodás) a felszívódó savkötő (alkalizáló) készítmények és kalcium nagy mennyiségű együttes fogyasztásakor fordulhat elő. A szindróma hátterében a nagy mennyiségben felszívódó kalcium áll, amely hypercalcaemiát, ezáltal a parathormon elválasztás csökkenését, és következményes hyperphosphataemiát eredményez. A foszfát és kalcium kicsapódása a vesetubulusokban vesekárosodáshoz vezet. Tej-alkáli szindrómát leírtak a nagy mennyiségű tejtermék-fogyasztás mellett alkalmazott nagy, de nem extrém dózisu (napi 3-4 g), kalcium karbonát alkalmazása esetén is.	Nincs.
Hypophosphataemia	Az SmPC szövegének áttekintése: 4.3 Ellenjavallatok A gyógyszer ellenjavallt hypophosphataemiában.	Nincs.
Alkalosis	Az SmPC szövegének áttekintése: 4.3 <u>Ellenjavallatok</u> A gyógyszer ellenjavallt alkalosisban. 4.8 <u>Nemkívánatos hatások, mellékhatások</u> Alkalosisban és nagy adagok alkalmazásakor hypercalcaemia és hypercalciuria alakulhat ki. A hypercalcaemia és az alkalosis kalcium-tartalmú vesekövek, vagy nephrocalcinosis kialakulásához vezethet. Olykor – mindenekelőtt nagy dózisok alkalmazásakor és alkalosisban – kialakulhat hypercalcaemia és hypercalciuria.	Nincs.
Digitálisiz-mérgezés	Az SmPC szövegének áttekintése: 4.3 Ellenjavallatok Digitálisiz-mérgezésben a gyógyszer ellenjavallt. 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók Fokozódhat az egyidejűleg adott digitálisiz glikozidok hatása és lehetséges, szívritmuszavart kiváltó mellékhatása.	Nincs.

<i>A tervezett kockázatcsökkentő intézkedések</i>		
<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kocká- zatcsökkentő in- tézkedések</i>
Akut gyomor- és nyombélfekély	Az SmPC (javasolt) szövegének áttekintése: 4.3 Ellenjavallatok Akut gyomor- és nyombélfekély esetén a gyógyszer el- lenjavallt.	Nincs.
Lágyrész-meszeses- dés	Az SmPC szövegének áttekintése: 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások Tartós szedéskor és veseelégtelenség esetén a lágyrész- ekben mészklerakódás alakulhat ki, azonban ennek a megfigyelésnek a jelentőségét még nem sikerült iga- zolni.	Nincs.

IV.6.2 Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának nem kell időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtania mindaddig, amíg az Ügynökség által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) erről másképpen nem rendelkezik.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyag farmakológiai, farmakoinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A szakirodalmon alapuló szakértői vélemény igazolja a készítmény hatékonyságát és biztonságosságát.

A Phosphodep 500 mg tabletta készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme klinikai szempontból nem kifogásolható.

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

Összefoglalás

A beadvány hatóanyaga kalcium-karbonát.

A készítmény terápiás javallata: veseelégtelenség okozta hyperphosphataemia, különösen dialízis kezelésben részesülő felnőttek és egy évesnél idősebb gyermekek számára

A kérelem jogalapja a jól megalapozott gyógyászati felhasználásra való hivatkozás, ennek fennállását megfelelően dokumentálták. A Phosphodep 500 mg tabletta hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív, a forgalomba hozatal engedélyezhető.

Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer

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: