

Gyógyszerészeti és
Egészségügyi Minőség- és
Szervezetfejlesztési Intézet
Országos Gyógyszerészeti In-
tétet
Főigazgatóság
Budapest



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Calcium Béres
500 mg pezsgőtabletta

(kalcium)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Béres Gyógyszergyár Zrt.

Kelt: 2014. október 29.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	7
I. Bevezetés	8
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	9
II.2 Hatóanyag	
II.2.1 Kalcium-karbonát	9
II.2.2 kalcium-glicerofoszfát	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	14
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 Kockázatkezelési terv	16
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	18
V. Végső következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	19
V.2 Osztályozás.....	19
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	19
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta 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 Béres Gyógyszertár Zrt.

A készítmény hatóanyaga: pezsgőtablettánként 500 mg kalcium (850 mg kalcium-karbonát és 839,9 mg kalcium-glicerofoszfát (formájában)).

Egyéb összetevők: vízmentes citromsav, maltodextrin, vízmentes nátrium-karbonát, vízmentes nátrium-hidrogénkarbonát, makrogol 4000, szacharin-nátrium, nátrium-ciklamát, citromaroma, akáciamézga, aszkorbinsav és butil-hidroxianizol.

Csaknem fehér, kerek, metszett élű, citrom illatú és ízű pezsgőtabletta garanciazáras, nedveségmegkötő anyagot tartalmazó, polietilén kupakkal lezárt polipropilén tubusban, a tubus dobozban.

A Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta kalcium tartalmú gyógyszer, alkalmazása a következő kórképek kezelésére javasolt:

- kalciumhiány megelőzésére és kezelésére,
- kalciumpótlásra a csonttrikulás (oszteoporózis) megelőzésében és kezelésében alkalmazott egyéb kezelések kiegészítéseként.
- D₃-vitaminnal együtt felnőttkori csontlágyulás (oszteomalácia), illetve gyermekkori angolkór (rahitisz) kezelésére.

Tudnivalók a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta szedése előtt

Ne szedje a Calcium Béres 500 mg pezsgőtablettát

- aki allergiás a kalciumra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- akinél kórosan magas kalcium vérszintet (hiperkalcémia) és/vagy a vizelettel kórosan sok kalcium kiürülését (hiperkalciuria) előidéző állapotok és/vagy betegségek állnak fenn,
- vesekövesség (nephrolitiázis), illetve a veseszövetben történt kalcium lerakódás (nephrokalcinózis) esetében.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

- akinek a vizeletével megnövekedett mennyiségű kalcium ürül (enyhe hiperkalciuria),
- akinek a kórtörténetében vesekövesség szerepel, vagy aki hajlamos vesekőképződésre,

- aki vesekárosodásban szenved, mert ezt a pezsgőtablettát csak kezelőorvosa javaslatára és ellenőrzése mellett szedje! Különösen fontos ennek betartása olyan beteg esetében, aki alumínium-tartalmú készítményeket is szed, vagy mozgásképtelen, csontritkulásban szenvedő beteg,
- D-vitamin tartalmú készítményeket csak orvosi utasításra és orvosi ellenőrzés mellett szabad szedjen a Calcium Béres 500 mg pezsgőtablettával egyidejűleg,
- aki tumoros betegségben szenved, vagy táplálkozási szokásaiban jelentős változás áll be..

A készítmény 31,23 mg (1,36 mmol) nátriumot tartalmaz pezsgőtablettánként, amit kontrollált nátriumdiéta esetén figyelembe kell venni.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer gyermekeknek és serdülőknek a javasolt adagolásban adható.

Egyéb gyógyszerek és a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről

- aki más kalcium és/vagy D-vitamin tartalmú készítményeket is szed, mert e készítmények és a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta egyidejű alkalmazása a vér kalcium szintjének káros emelkedéséhez vezethet;
- aki a közelmúltban szedett, vagy jelenleg is szed szívglikozidokat (szívelégtelenség kezelésére alkalmazott készítmények), tiazid típusú vízhajtókat, vagy kortikoszteroidokat (gyulladáscsökkentők);
- aki szájon át szedhető biszfoszfonátokat, vagy nátrium-fluoridot szed (csontritkulás kezelésére alkalmazott készítmények), a Calcium Béres 500 mg pezsgőtablettát legalább 3 órával ezen gyógyszerek bevétele után vegye be;
- aki tetraciklint (antibiotikum) szed, a Calcium Béres 500 mg pezsgőtablettát legalább 2 órával a tetraciklin bevétele után, vagy legkevesebb 4-6 órával annak bevétele előtt kell bevennie;
- a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta esztramusztinnal (kemoterápiában használható szer), tireoid hormonnal (pajzsmirigy hormon) vagy vas, cink, stroncium tartalmú készítményekkel együtt óvatosan adható, mivel felszívódásuk csökkenhet. Ezeket a készítményeket a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta bevétele előtt vagy után legalább 2 órával kell bevenni;
- a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta befolyásolhatja a kinolon antibiotikumok felszívódását. A kinolon antibiotikumokat 2 órával a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta bevétele előtt vagy 6 órával annak bevétele után lehet bevenni.

A Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta egyidejű bevétele ételekkel és italokkal

- Magas oxálsav-, vagy fitinsav-tartalmú ételek fogyasztása esetén (spenót, sóska, rebarbara, teljes kiőrlésű gabonafélék) az étkezés és a gyógyszer bevétele között legalább 2 órának kell eltelnie.

- Túlzott mértékű rendszeres tej-, vagy tejtermék (joghurt, tejföl, stb.) fogyasztás a kalcium-tartalmú gyógyszer szedése mellett elősegítheti az úgynevezett tej-alkáli szindróma kialakulását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

- várandós, vagy szoptató anyák a Calcium Béres 500 mg pezsgőtablettát csak kalcium hiány esetén szedhetik. Általánosságban a várandós, vagy gyermeküket szoptató édesanyák napi kalcium-szükséglete (beleszámítva az élelmiszereket és az étrend-kiegészítő készítményeket is) 1000-1300 mg. A várandósság és szoptatás időszakában a napi kalcium bevitel ne haladja meg az 1500 mg-ot;
- bár a kalcium kiválasztódik az anyatejbe, ennek az újszülöttre nincs káros hatása, amennyiben nem lépik túl a napi maximálisan bevihető 1500 mg kalcium mennyiséget.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nincs adat arra vonatkozóan, hogy a gyógyszer szedése negatívan befolyásolná a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Hogyan kell szedni a Calcium Béres 500 mg pezsgőtablettát

A készítmény ajánlott adagja

- felnőtteknek naponta 1-3 alkalommal egy-egy pezsgőtabletta (500-1500 mg kalciumnak felel meg).
- gyermekeknek naponta 1 vagy 2 alkalommal egy pezsgőtabletta (500-1000 mg kalciumnak felel meg).

A pezsgőtablettát egy pohár vízben (kb. 2 dl) kell feloldani és oldódás után azonnal meg kell inni.

A tablettákat nem szabad lenyelni vagy szétrágni.

A Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta étkezés közben, vagy éhgyomorra egyaránt bevehető.

A Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta 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 kalciumpótlás szükségességét és mértékét az étkezési szokások (így elsősorban a tejtermékek mennyisége) is jelentősen befolyásolják, akinek étkezési szokásai jelentősen változnak, forduljon kezelőorvosához.

Mit tegyen, aki az előírtánál több Calcium Béres 500 mg pezsgőtablettát vett be

A túladagolás tünetei étvágytalanság, fokozott szomjúság, hányinger, hányás, székrekedés, hasi fájdalom, izomgyengeség, fáradtság, zavartság, fokozott vizeletürítés, csontfájdalom, vesekővesség (nephrolithiasis), a veseszövetben történt kalcium lerakódás (nephrocalcinosis) súlyos esetekben szívritmus zavar lehetnek.

Hosszú időtartamú túladagolás az erekben és más szervekben mészlerekódást okozhat.

Túladagolás gyanúja esetén azonnal a kezelőorvosához, vagy az orvosi ügyelethez kell fordulni!

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Calcium Béres 500 mg pezsgőtablettát

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 Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből kevesebb, mint 1 esetében jelentkeznek):

- súlyos allergiás reakciók (pl. az arc, az ajkak, a nyelv, és/vagy a torok megduzzadása, mely nyelési nehézséget okozhat) jelentkezhetnek;
- tej-alkáli tünet együttes (Burnett szindróma), mely általában csak nagy mennyiségű kalciumnak túlzott mértékű rendszeres tej-, vagy tejtermék (joghurt, tejföl, stb.) fogyasztás mellett bevételkor fordul elő. Tünetei a gyakori vizeelési inger, folyamatos fejfájás, étvágytalanság, hányinger vagy hányás, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, emelkedett vér-kalciumszint és vesekárosodás.

Akinél a fent felsorolt allergiás reakciók bármelyike jelentkezik, azonnal hagyja abba a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta szedését és értesítse orvosát!

Nem gyakori mellékhatás (1000-ből 1-10 beteget érint): a vér kalciumszintjének jelentős emelkedése (hiperkalcémia), vagy a vizelet kalcium tartalmának nagyfokú növekedése (hiperkalciuria) jelentkezhet.

Ritka mellékhatás (10 000-ből 1-10 beteget érint): hányinger, hasmenés, hasi fájdalom, székrekedés, felfúvódás, hányás, viszketés, bőrkkiütés, csalánkiütés.

Hogyan kell a Calcium Béres 500 mg pezsgőtablettát tárolni

Legfeljebb 25°C-on tartandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tubust jól lezárva kell tartani.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. január 17-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10a. cikke és I. melléklet II. rész 1. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendeletnek megfelelő kérelmet nyújtott be.

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta 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 Béres Gyógyszer-gyár Zrt.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány) került kiadásra. A Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A készítmény hatóanyaga a kalcium-karbonát és kalcium-glicerofoszfát, amely legalább 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkezik az Egyesült Gazdasági Térségben.

A Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta javallatai:

- kalciumhiány megelőzése és kezelése,
- csontritkulás megelőzésének és kezelésének célzott gyógyszerelését kiegészítő kalcium-pótlás céljára,
- 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 Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta gyógyszerkészítmény kalciumot (kalcium-karbonát és kalcium-glicerofoszfát formájában) tartalmaz hatóanyagként.

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

II.2 Hatóanyag

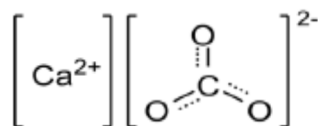
II.2.1 Kalcium-karbonát

A kalcium-karbonát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

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-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a hatóanyag csekély oldhatósága miatt a részecskeméret-eloszlásra is megállapított követelményt.

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 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.

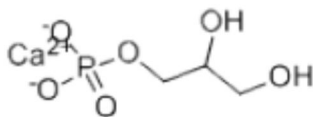
II.1.1 Kalcium-glicerofoszfát

A kalcium-glicerofoszfát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): calcium glycerophosphate

Kémiai név: kalcium-glicerofoszfát

Szerkezet:



A kalcium-glicerofoszfát fehér vagy csaknem fehér, higroszkópos por, alig oldódik vízben, etanolban gyakorlatilag oldhatatlan.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra.

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 megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A 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 való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja 500 mg kalciumot tartalmazó pezsgőtabletta kifejlesztése volt, mely megfelelő hatóanyagokból, megfelelő tablett méretben, megfelelő minőségű és mennyiségű segédanyagokkal készül.

A hatóanyagok mennyisége elég nagy, ezért fontos volt figyelembe venni a hatóanyagok fizikai-kémiai és oldhatósági tulajdonságait.

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 citromsav, maltodextrin, vízmentes nátrium-karbonát, vízmentes nátrium-hidrogénkarbonát, makrogol 4000, szacharin-nátrium, nátrium-ciklamát, citromaroma, akáciamézga, aszkorbinsav, butil-hidroxianizol és maltodextrin

A készítmény külleme: csaknem fehér, kerek, metszett élű, citrom illatú és ízű pezsgőtabletta.

A segédanyagok minősége a citromaroma kivételével megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A gyógyszerkönyvben nem szereplő aroma összetételét megadták, gyógyszerekben való felhasználhatóságát igazolták.

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

A tabletták csomagolása: garanciazáras, nedvességmegkötő anyagot tartalmazó, polietilén kupakkal lezárt polipropilén tubusban és dobozban.

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

A termék stabilitási vizsgálatait a vonatkozó útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: „A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva”.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta 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 termék biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A kalcium–karbonát 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.

A kalcium–glicerofoszfát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai a kalcium–karbonát ezen jellemzőihez képest kevésbé ismertek, de a szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében erre a sóformára is megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A kalcium nélkülözhetetlen a szervezet számára, a testtömeg körülbelül 2%-ért felel, 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 bevitt kalcium mintegy 30%-a szívódik fel a tápcsatornából.

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

A plazmafehérjék általi Ca-kötődés mértéke arányos a plazmafehérje szintjével.

A kalcium metabolizmusát különféle hormonok befolyásolják, például 1,25-dihidroxi-kolekalciferol, PTH, PTHrP és kalcitonin.

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

III.4 Toxikológia

A hatóanyagokkal a kérelmező új toxikológia vizsgálatokat nem végzett. Ilyenek elvégzése nem is indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga ismert toxikológiai tulajdonságokkal rendelkező vegyület.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem jelent jelentős mértékű kockázatot a környezetre nézve.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

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

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

A Calcium Béres 500 mg pezsgőtabletta készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme 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 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.

A kalcium–glicerofoszfát farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai a kalcium–karbonát ezen jellemzőihez képest kevésbé ismertek, de a szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében erre a sóformára is 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 jó néhány enzimatis folyamat esetében, stabilizálja a membránpotenciált.

IV.2 Farmakokinetika

A bevitt kalcium mintegy 30%-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 szervezet kalciumtartalmának 99%-a a csontok és a fogak ásványi anyagokból felépülő részében található. A fennmaradó 1% az intra- és az extracelluláris térben fordul elő. A vér összes kalciumtartalmának kb. 50%-a az élettani szempontból aktív, ionizált forma, hozzávetőleg 10%-a citráttal, foszfáttal és más anionokkal komplexet képez. A szérumkalcium fennmaradó 40%-a fehérjékhez, 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.

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.

IV.4 Klinikai hatásosság

A kalcium–karbonát és kalcium–glicerofoszfát klinikai hatásosságát a legalább 10 évre visszatekintő 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.

IV.6 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Nincsenek-
Fontos lehetséges kockázatok	- Gyógyszerkölesönhatások: diuretikumok, kortikoszteroidok, biszfoszfonátok, tetraciklinek, szívglikozidok, fitinsav, oxálsav - Túladagolás - Gyógyszerelési hiba - Gyermekek indikáción túli kezelése
Hiányzó információ	Nincs

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

Nem terveznek ilyen vizsgálatot.

Az engedélyezést követő – a hatékonyságra vonatkozó – fejlesztési terv összefoglalása

Nem terveznek ilyen vizsgálatot.

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
Diuretikumok	Az alkalmazási előírat vonatkozó fejezetei: 1.5 Gyógyszerkölesönhatások: a tiazid diuretikumok csökkentik a kalcium vizeletben történő kiválasztását. Amennyiben a készítményt tiazid diuretikummal együtt alkalmazzák, a hypercal-	Nincs javaslat

	caemia kialakulásának fokozott kockázata miatt a szérumkalcium-szintet rendszeresen ellenőrizni kell.	
Kortikoszteroidok	Az alkalmazási előírat vonatkozó fejezetei 4.5 Gyógyszerkölcsonhatások_ a szisztémásan adott kortikoszteroidok csökkentik a kalcium felszívódását. Ezért, ha Calcium Béres 500 mg pezsgőtablettával egyidejűleg kerülnek alkalmazásra, az utóbbi dózisát esetleg növelni kell.	Nincs javaslat
Biszfoszfonátok és nátrium-fluorid	Az alkalmazási előírat vonatkozó fejezetei 4.5 Gyógyszerkölcsonhatások: akár <i>per os</i> biszfoszfonáttal, akár nátrium-fluoriddal adják egyidejűleg, ezeket a készítményeket, gastrointestinalis felszívódásuk esetleges csökkenését elkerülendő, legalább 3 órával a Calcium Béres 500 mg bevétele előtt kell alkalmazni.	Nincs javaslat
Tetraciklinek	Az alkalmazási előírat vonatkozó fejezetei 4.5 Gyógyszerkölcsonhatások: kalcium tartalmú készítményekkel egyidejűleg alkalmazva romolhat a tetraciklin felszívódása. Ezért a tetraciklin tartalmú készítményeket legalább 2 órával a kalcium pezsgőtabletta bevétele előtt, vagy 4-6 órával azután lehet alkalmazni.	Nincs javaslat
Szívglükózidok	Az alkalmazási előírat vonatkozó fejezetei 4.5 Gyógyszerkölcsonhatások: a szívglükózidok toxicitása fokozódhat a kalciumkezelés következtében kialakuló hypercalcaemia miatt. Az ilyen betegek esetén rendszeresen EKG-t kell készíteni és ellenőrizni kell a szérumkalcium-szintet.	Nincs javaslat
Fitinsav, oxálsav	Az alkalmazási előírat vonatkozó fejezetei 4.5 Gyógyszerkölcsonhatások: a spenótban, sószában és a rebarbarában lévő oxálsav, valamint a teljes kiőrlésű gabonafélékben található fitinsav gátolhatja a kalcium felszívódását, mivel kalcium ionokkal oldhatatlan komplexeket képeznek. Magas oxál- és fitinsav tartalmú ételek fogyasztását követő 2 órán belül a beteg ne vegyen be kalcium tartalmú készítményt.	Nincs javaslat
Túladagolás	Az alkalmazási előírat vonatkozó fejezetei 4.9 Túladagolás: a túladagolás következménye hypercalciuria és hypercalcaemia. A hypercalcaemia tünetei a következők lehetnek: anorexia, szomjúságérzés, hányinger, hányás, székrekedés, hasi fájdalom, izomgyengeség, fáradtság, zavartság, polydipsia, polyuria, csontfájdalom, nephrocalcinosis, vesekőképződés és súlyos esetekben szívritmuszavar. Extrém esetben a hypercalcaemia kómához és halálhoz vezethet. A következményes hypercalcaemiával járó krónikus túladagolás az erekben és más szervekben mészlérakódást okozhat. Tej-alkáli szindróma (Burnett szindróma) jelentkezhet nagy mennyiségű kalcium és felszívódó alkáliák egyidejű fogyasztásakor. A tünetek: gyakori vizeletelési inger és a folyamatos fejfájás. Folyamatos étvágytalanság, hányinger, vagy hányás, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, hypercalcaemia, alkalosis és vesekárosodás.	Nincs javaslat
Gyógyszerelési hiba	Az Alkalmazási előírat vonatkozó fejezetei 4.2 Adagolás és alkalmazás, alkalmazás módja: a pezsgőtablettát egy pohár vízben (kb. 200 ml) fel kell oldani majd azonnal meg kell inni.	Nincs javaslat

Gyermekek indi- káción túli keze- lése	Az Alkalmazási előirat vonatkozó fejezetei 4.1 Terápiás javallatok: - a kalciumhiány megelőzése és kezelése, - rachitis és osteomalacia, a D₃-vitamin-kezelés kiegészítésére 4.2 Adagolás és alkalmazás: gyermekeknek: 500 - 1000 mg/nap	Nincs javaslat.
--	---	-----------------

IV.7 A klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

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 hatóanyagok farmakokinetikáját, farmakodinámiáját, klinikai biztonságosságát és hatásosságát.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a kalcium–karbonát és kalcium–glicerofoszfát hatóanyagok jól megalapozott gyógyászati felhasználására hivatkozó készítménye.

A kért javallatok: kalciumhiány megelőzése és kezelése; kalciumpótlás a csonttritkulás (osteoporosis) megelőzésében és kezelésében alkalmazott specifikus terápia kiegészítéseként; rachitis és osteomalacia kezelése a D₃–vitamin-kezelés kiegészítéseként.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer.

Gyógyszertáron kívül – gyógyszerforgalmazásra engedélyt kapott boltokban – is forgalmazható.

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: