

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALCİDOSE 600 mg/400 IU/32,5 mcg Efervesan Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir efervesan tablet 600 mg kalsiyuma eşdeğer 1500 mg kalsiyum karbonat, 400 IU vitamin D₃ ve 32,5 mcg vitamin K1 içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	175 mg
Sodyum siklamat	27,5 mg
Sodyum sakkarin	10 mg
Laktoz monohidrat	176,6 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan Tablet.

Beyaz veya beyaza yakın renkte düz yüzeyle, yuvarlak efervesan tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CALCİDOSE 600 mg/400 IU/32,5 mcg Efervesan Tablet,

- Kalsiyum ve D vitamini gereksiniminde kullanılır.
- Osteoporoz, osteomalazi ve fibröz osteodistrofinin önlenmesi ve tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde, yetişkinlerde önerilen doz günde 2 efervesan tablettir.

Uygulama şekli:

Tabletler bir bardak (150 ml) suda eritilerek bekletilmeden içilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 2 efervesan tablet önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Vitamin K1'in çocuklarda kullanımının güvenilir ve etkin olduğu kanıtlanmamıştır. Vitamin K1 ile birlikte yeni doğanlarda özellikle prematüre infantlarda hemodiyaliz, sarılık ve hiperbilirubinemi rapor edilmiştir.

Farmasötik formu nedeniyle 4 yaş altı çocuklarda ve bebeklerde kullanımı önerilmemektedir. 4–8 yaş arası çocuklarda doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 1 efervesan tablet önerilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

CALCİDOSE 600 mg/400 IU/32,5 mcg Efervesan Tablet,

- Tablet bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık gösterenlerde,
- Hipervitaminoz D
- Nefrolitiaz
- Ürolitiaz
- Böbrek yetmezliği
- Hiperkalsüri
- Hiperkalsemi
- Dehidratasyon
- Gastrointestinal kanama
- Gastrointestinal tıkanma
- İleus
- Psödoparatiroidizm
- Gebelik
- Laktasyon
- Konstipasyon
- Peptik ülser hastalığı durumlarında kontrendikedir. Doktor tavsiyesi dışında yüksek doz vitamin D ile beraber kullanılmaz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oral yoldan kullanılan kalsiyum tuzları gastrointestinal sistemde tahrişe yol açabilir. Ayrıca seyrek olarak konstipasyona yol açabilir. Bu nedenle hastalar uyarılmalıdır.

Böbrek taşı ve hiperkalsiüri geçmişi olan hastalarda doktor kontrolü altında kullanılır. Kalsiyum karbonat emilim bozukluğu en fazla aklorhidri hastalarında görülmektedir; fakat bu hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ancak uzun süreli tedavi sonrası gelişebilir.

Yüksek doz D vitamini ve kalsiyum tedavisi gören hastalarda düzenli olarak plazma kalsiyum seviyesini takip etmek amacıyla plazma protein seviyelerinin ölçülmesi gerekir. Böbrek diyalizi gören hastalarda fosfat bağlayıcı olarak kullanıldığında serum fosfat ve kalsiyum seviyeleri düzenli olarak ölçülür. Dijital alan hastalar hiperkalsemiden korunmalıdır. Böbrek taşı hikayesi olanlarda veya kalsiüri hastalarında dikkatli olunmalıdır.

Vitamin K1'in başlangıç dozu 2,5-10 mg veya 25 mg'a kadar önerilebilir. Nadiren bazı durumlarda 50 mg gerekebilir. Vitamin K1 alımından hemen sonra koagülan etkisinin başlaması beklenmemelidir. Vitamin K1 heparinin antikoagülan etkisini yok etmemektedir. K1 vitamininin tedavi dozu oldukça düşük tutulmalıdır ve protrombin zamanı düzenli olarak kontrol edilmelidir. Karaciğer hastalarında vitamin kullanımının başlangıcında tedaviye verilen cevap yetersizse Vitamin K'nın tekrarlanan yüksek dozlarına izin verilmez. Vitamin K'ya cevap vermede yetersiz olanlarda konjenital koagülasyon bozukluğu gelişebilir veya vitamin K'ya duyarlı olmayanlarda bu durum tedavi edilebilir.

CALCİDOSE 600 mg/400 IU/32,5 mcg Efervesan Tablet önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda, uzun süreli kullanılmamalıdır. Özellikle kronik renal yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antiasitlerle birlikte kullanımı hipermagnezemiye yol açabilir.

Önlem olarak meme ve üreme organları ile ilgili kanser öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır veya birinci derece kadın akrabalarında meme ve üreme organları ile ilgili kanser öyküsü olan kadınlar ilacı kullanırken dikkatli olmalıdır.

CALCİDOSE efervesan tablet laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

CALCİDOSE her bir efervesan tablette 52,17 mg (2,27 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CALCİDOSE 600 mg/400 IU/32,5 mcg Efervesan Tablet ile diğer ilaçların kullanımı arasında prensip olarak en az 2 saatlik bir ara bırakılmalıdır.

Plazma konsantrasyonunu etkileyeceği için kalsiyum içeren diğer ilaçlar ve besinler ile birlikte kullanılmamalıdır.

Yüksek dozlarda kalsiyumun tiazid diüretikleri ile birlikte kullanımı hiperkalsemi ve süt alkali sendromu riskini artırabilir. Dijital kullanan hastalarda hiperkalsemi oluşturabileceği için kullanılmamalıdır.

Kandaki kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile kardiyak glikozidlere karşı duyarlılık dolayısıyla kalp ritmi bozuklukları riski artabilir. Bu hastalarda EKG, kan ve idrardaki kalsiyum düzeyi takip edilmelidir.

Kalsiyum içeren preparatlar kalsiyum kanallarını doyurarak verapamil gibi kalsiyum kanal blokörlerinin etkinliğini azaltabilir.

Atenolol gibi beta blokerlerle kalsiyum içeren preparatların birlikte kullanılması beta blokerlerin kandaki seviyesini değiştirebilir.

Kalsiyum tuzları T4 Emilimini azaltabilir, bu nedenle levotiroksin kullananlarda 2 saat ara ile kullanılmalıdır.

İçeriğindeki kolekalsiferol formundaki D vitamini kalsiyumun absorpsiyonunu artırdığı için dikkatli kullanılmalıdır.

Olestra, mineral yağlar, orlistat, kolestiramin ve kolestipol gibi safra asidi ayırıcıları kolekalsiferolün emilimini bozabilir.

Antikonvülsanlar, simetidin ve tiazidler kolekalsiferolün katabolizmasını artırabilir. Bu durumda ilave D vitamini desteği düşünülmelidir.

Vitamin D'nin, diğer D vitaminleri veya analogları ile birlikte kullanımı toksisite potansiyelini artırabilir.

Fenitoin ve barbitüratlar Vitamin D' nin etkisini azaltabilir.

Glukokortikoidlerle birlikte kullanımı Vitamin D' nin etkisini azaltabilir.

Vitamin K1'in yüksek dozları kullanıldığında protrombin baskılayıcı antikoagülanlara karşı geçici direnç oluşabilir. Oral antikoagülanlar (kumarinlar) ve K vitamini birlikte kullanıldığında antikoagülan etki antagonize olur. K vitamini kumarinlerin antikoagülan etkisini antagonize eder. Varfarin ve Vitamin K1 birlikte kullanıldığında çok önemli ilaç etkileşimleri görülebilir. K1 vitamini varfarinin farmakolojik olarak antagonistidir. K1 vitamini, çoğunlukla varfarin doz aşımında enternasyonal normalize orandaki (INR) artışı geri çevirmek için uygulanır. K vitaminin eksojen uygulamaları ve gizli vitamin K kaynakları varfarinin antikoagülan etkilerinin azalmasına ya da tersine dönmesine neden olabilir. Varfarin yanıtları genellikle K vitamini içeren ürünlerin kesilmesinden sonra geriye döner.

CALCİDOSE 600 mg/400 IU/32,5 mcg Efervesan Tablet ile birlikte kullanıldıklarında, tetrasiklinler, kinolonlar, bazı sefalosporinler, ketokonazol, demir, sodyum florür, estramustin, bifosfonatların emilimi ve etkinlikleri azalabilir, alüminyum ve bizmut tuzlarının emilimi ve toksisiteleri artabilir.

CALCİDOSE 600 mg/400 IU/32,5 mcg Efervesan Tablet çinkonun emilimini azaltabilir.

CALCİDOSE 600 mg/400 IU/32,5 mcg Efervesan Tablet polistiren sülfonatın potasyum bağlama yeteneğini azaltabilir.

CALCİDOSE kullanımı sırasında alkolden kaçınılmalıdır.

Levotroksin içeren ilaçların kalsiyum ile birlikte alındığında emilimi bozulduğundan, iki ilacın en az 2 saat ara verilerek alınması gerekmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hamilelik sırasında kortikosteroid kullanan annelerin bebekleri hipoadrenalizm yönünden dikkatle gözlenmelidir.

Uzun süreli hiperkalsemi, bebekte beden ve zekanın gelişme geriliği, supravalyüler aort stenozu ve retinopatiye yol açabileceğinden, Vitamin D'nin aşırı doz alınmasından kaçınılmalıdır.

CALCİDOSE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Vitamin K1, kalsiyum ve D₃ vitamini anne sütüne geçtiğinden, emziren annelerde dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanmaya karşı bilinen olumsuz bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kalsiyum / Vitamin D₃:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi, hiperkalsüri ve hipofosfatemi

Gastrointestinal hastalıkları:

Seyrek: Kabızlık, flatülans, bulantı, karın ağrısı, ishal

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Kaşıntı, cilt döküntüsü, ürtiker

Ayrıca kalsiyum-vitamin D₃ kullanan hastalarda nadiren de olsa baş ağrısı, süt alkali sendromu ya da aşırı kullanıma bağlı olarak böbrek taşı, iştahsızlık, rebound asit salımı, şişkinlik, laksatif etki, kusma, ağız kuruluğu, peptik ülser, geğirme, gastrik aşırı salgı, kemik ağrısı, kas zafiyeti, uyku hali ve konfüzyon görülebilir. Yüksek doz alan hastalarda veya böbrek diyalizi gören hastalarda alkaloz oluşabilir. Fosfat bağlayıcı olarak uzun süre kullanıldığında bazen doku kalsifikasyonu görülebilir. Gece idrara çıkmada artış, metalik tat gibi yan etkiler görülebilir. Doz önerileri dikkatle uygulanırsa uzun süreli kullanımda hiçbir yan etki görülmez.

Vitamin K1

Kardiyak hastalıkları:

Seyrek: Hızlı ve/veya zayıf kalp atışı, hipotansiyon (geçici)

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş dönmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Yüzde kızarma

Seyrek: Deride kızarıklık, siyanoz, terleme artışı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Tat alma duyusunda değişiklik

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ağır veya uzun süreli doz aşımı, hipervitaminöz D veya hiperkalsemi ve bu hastalıkların yol açtığı patolojik değişimlere neden olabilir. Aşırı derece K1 vitamini alımına dair bilgi mevcut değildir, ancak farelerde letal doz yaklaşık olarak 24,18 g/kg'dır.

Belirtiler: Hafif hiperkalsemi asemptomatiktir. Plazma kalsiyum seviyesi > 12 mg/dL (> 3,00 mmol/L) kadar çıkınca duygusallıkta artış, konfüzyon, deliriyum, psikoz ve koma görülebilir. Şiddetli hiperkalsemi EKG'de kısalmış QT_c aralığı ile belli olur ve kardiyak aritmide meydana gelebilir. 18 mg/dL'ye (4,50 mmol/L) kadar ulaşan hiperkalsemi şok, böbrek yetmezliği ve ölüme sebebiyet verebilir.

Tedavi: Hafif ve asemptomatik hiperkalsemide ilacın bırakılması yeterlidir. Orta şiddetli ve şiddetli hiperkalsemik durumlarda i.v. izotonik ve furosemid, kortikosteroidler veya i.v. fosfat uygulanır. D vitamini hipervitaminözü, vitamin alımının kesilmesi ile düzelme gösterir. Hiperkalsemi inatçı ise prednizolon başlatılabilir. Kardiyak aritmiler, kardiyak moniterizasyon eşliğinde ufak dozlarda potasyum verilerek tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Kalsiyum Diğer İlaçlar ile Kombine

ATC Kodu: A12AX

Kalsiyum

Kalsiyum, insan vücudunda en fazla bulunan mineral olup; özellikle kemik büyüme ve gelişiminin görüldüğü çocukluk çağı ve ergenlik döneminde, diş, sinir, kas, kalp kası fonksiyonlarında ve kan pıhtılaşmasının gelişiminde önemli rol oynamaktadır. 40 yaşın üzerindeki yetişkinlerde, osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilecek olan negatif kalsiyum dengesinin önlenmesi için, yeterli kalsiyum desteği sağlanmalıdır.

Kalsiyum için tavsiye edilen günlük kullanım dozu yaş gruplarına göre değişmektedir. Yeni doğanlar hariç günlük maksimum kullanım dozu 2500 mg'dır. Yeni doğanlarda (0–12 ay) günde ortalama 250 mg kalsiyum ile günlük ihtiyaç karşılanabilir. 3 yaşından küçük çocuklarda günlük kalsiyum ihtiyacı 500 mg kullanılmasıyla karşılanabilir. 3 yaşından büyük çocuklarda,

erişkinlerde, yaşlılarda, hamilelerde ve emzirenlerde günlük kalsiyum ihtiyacı 1200 mg alınarak karşılanabilir. Literatürlerde kalsiyum için toksik doz bulunmamaktadır.

Plazmada kalsiyum konsantrasyonu 8,5–10,4 mg/dL aralığındadır. Bu konsantrasyonun %45'i albumin başta olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonik tamponlarla kompleks oluşturur. Kalsiyum vücutta elektrolit dengesinin sağlanması ve çeşitli düzenleyici mekanizmaların fonksiyonlarının işlevi için gerekli bir esansiyel mineraldir.

Vitamin D₃

Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferoldür. (D₂ vitamini) Bu madde bir ön-vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu ergosterol, kalsiferole (ergokalsiferol) dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidrosillenmek suretiyle etkin (hormon) şekli olan 1,25 (OH)₂D₂ vitaminine çevrilir. D vitamininin ikinci türü olan kolekalsiferoldür (D₃ vitamini). Bu madde dışarıdan alınmaz, vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, bir hormon analogunun prekürsörüdür. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5 α -kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterolün, cildin güneş ışığı içindeki ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu oluşur. Kısmen, hayvansal kaynaklı besinler içinde alınır. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole [1,25-(OH)₂D₃ vitaminine] dönüşür. İlaç endüstrisinde ergosterolün ultraviyole ışınları ile irradyasyonu sonucu yapılır. Normal kişilerde kan dolaşımında 1,25-(OH)₂D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) düzeyi 20–50 pg/ml kadardır; D vitamininden oluşan esas kalsiyotropik hormon olarak kabul edilen bu madde bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu artırıcı etkisi bakımından 25-hidroksikolekalsiferol'dan gravimetrik olarak yaklaşık 100 kez daha güçlüdür; fakat daha fazla sentez edilen ve eliminasyon yarılanma ömrü daha uzun olan 25-hidroksikolekalsiferol kanda 1000 kez daha yüksek konsantrasyonda bulunduğundan, bu metabolit D vitamini metabolitlerinin fizyolojik toplam kalsiyotropik etkinliğinde önemli bir paya sahiptir. Biyoanaliz için yapılan deneylerde, 25-dihidroksikolekalsiferol verildiğinde kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin iki saatte başladığı ve yaklaşık sekiz saatte maksimuma ulaştığı tespit edilmiştir. 25-hidroksi türevi verildiğinde ise etki 6–8 saatten önce başlamaz ve maksimuma erişmesi için 1,5–2 gün geçmesi gerekir. D vitamininin iki temel görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp bunların kan düzeyini yükseltmek ve ikincisi de tutulan bu iki iyonun kandan kemik matrisine geçmesini sağlamaktır. Böylece kemik mineralizasyonu mümkün olur. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler; kalsiyum, fosfor ve magnezyumun rezorpsiyonunu ve kullanımını kolaylaştırır. Kemiklerin sitrik asit içeriğini artırır ve raşitizmi önler. Yine D₃ vitamininin önemi kandaki fizyolojik kalsiyum seviyesinin sürdürülmesi, ossein ve normal osifikasyonu sağlamasında görülür. D₃ vitamini olası patolojik bir eksitabiliteye engel olur. Eksikliği halinde raşitizm, konvülsiyonlara eğilim, iritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve adele kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, diş çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan kırıklar ve diş çürümeleri, çoğunlukla D₃ vitamini eksikliğinden ileri gelebilmektedir. Bu vitamin, diğerleri arasında kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir yere sahiptir.

K1 vitamini

K1 vitamini veya fitomenadion kimyasal olarak K1 vitamininden farkı olmayan sentetik bir bileşiktir. K vitamini bitkiler ve hayvanlarda bulunan ve bağırsaktaki bakteriler tarafından da üretilen bir maddedir; bununla birlikte, farklı kaynaklardan üretilen K vitaminleri birbirine özdeş değildir.

Normalde insanlarda ve hayvanlarda K1 vitaminin farmakodinamiği ile bilgiler eksiktir. Bununla birlikte hayvanlarda ve insanlarda K vitamini eksikliğinde, vitamin K' nın farmakolojik etkisi normal fizyolojik görevi ile ilgilidir ve karaciğeri pıhtılaşma faktörlerine bağlı vitamin K biyosentezi için uyarır.

Vitamin K1 ve Vitamin K'nın görevleri aynıdır. K vitaminin asıl görevi inaktif prokoagülasyon faktörlerinin sentezini katalize etmektir. K vitamini eksikliği olmayan bireylerde K vitamini farmakolojik olarak etkinlik gösteremez. K vitamini, aktif protrombin (faktör II), prokonvertin (faktör V_{II}), plazma tromboplastin komponenti (faktör IX) ve stuart faktörü (faktör X) sentezinde gerekli bir faktördür.

K vitamininin iskelet üzerindeki önemli fonksiyonu kofaktör olarak osteokalsin üretimine yardımcı olmaktır. Osteokalsin de kalsiyum moleküllerine bağlanarak kalsiyumun kemik içinde tutulmasını sağlar.

Klinik galaktosemi, galaktoz metabolizmasının kalıtsal hastalığıdır. Yapılan bir çalışmada kalsiyum, vitamin K1 ve D3 takviyelerinin galaktozemili çocukların kemikleri üzerine etkisi araştırılmıştır. 2 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada klasik galaktozemili 40 çocuk (yaşları 3- 17 arasında olan 13 erkek, 27 kız) günlük 750 mg kalsiyum, 1,0 mg K1 vitamini 10,0 mcg Vitamin D₃ veya plasebo almışlardır. Plasebo tedavisi alan çocuklarla karşılaştırıldığında kalsiyum, vitamin K1 ve vitamin D3 tedavisi alan çocukların karboksile osteokalsin konsantrasyonu (cOC) anlamlı olarak artmış (P<0,001) ve dekarboksile osteokalsin (ucOC) konsantrasyonları anlamlı olarak azalmıştır (P=0,001). Bununla birlikte, plasebo grubu ile kıyaslandığında tedavi grubunda bel omurgasının KMY'de (P= 0,001), ince doku yoğunluğu (LTM:P=0,016) ve yağ kütlesi (FM:P=0,0014) anlamlı olarak artmıştır. Tedavi grubunda karboksile osteokalsin konsantrasyonundaki anlamlı artış ve dekarboksile olmamış osteokalsin konsantrasyonundaki azalış prepubertal de gözlenmiştir (P<0,001 ve P=0,006 yalnızca prepubertal çocuklarda gözlenmiştir; sırasıyla P=0,004 ve P=0,042). Tedavi grubundaki bel omurgasının KMY'nin anlamlı artışı yalnızca prepubertal çocuklarda gözlenmiştir (P=0,015). Kalsiyum, vitamin D3 ve vitamin K1 (750mg, 10,0 mcg ve 1,0 mg) kombine kullanımının galaktozemide KMY anormalliklerin tedavisinde rol oynadığı belirtilmiştir.

Vitamin K1 (1 mg/gün) ve vitamin D (8 mcg/gün) takviyesinin yaşları 50 ve 60 arasında olan menopoz sonrası kadınlarda kemik kaybını geciktirdiğine dair gerçekleştirilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma yaşları 50 ile 60 arasında olan 181 sağlıklı menopoz sonrası kadın ile yürütülmüştür. Çalışmanın sonucunda mineraller veya vitamin D ile birlikte kullanıldığında Vitamin K1'in menopoz sonrası femoral boyun bölgesinde kemik kaybını anlamlı oranda azaltabileceği belirtilmiştir.

Yapılan bir çalışmada Vitamin D'nin veya vitamin D + kalsiyumun kırıklara karşı etkisi araştırılmıştır. Vitamin D'nin kalsiyum ile veya tek başına vitamin D kullanımı ile yedi büyük randomize çalışma yaş ortalaması 69.9, yaş aralığı 47-107 olan toplamda 68517 katılımcıyla (% 14,7 erkek) yürütülmüştür. Çalışmalar, randomize çalışmaları ve en az bir kolunda vitamin

D₃ alan, kırığı olan en az 1000 katılımcıyı içermiştir. Kalsiyum ile vitamin D kullanılan çalışmalar kırık ve kalça kırığı riskinin düştüğü (risk oranı: 0,92, %95 GA: 0,86 ile 0,99, P=0,025) (bütün çalışmalar: 0,84, 0,70 ile 1,01, P= 0,07; 10 mcg Vitamin D ile birlikte kalsiyum kullanılan çalışmalar: 0,74, 0,60 ile 0,91, P=0,005) gözlenmiştir. Vitamin D ve kalsiyumun birlikte kullanımı yaş, cinsiyet ve önceki kırıklara bakılmaksızın kalça kırıklarını ve toplam kırıklarını ve olası omurga kırıklarını düşürmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İyonize kalsiyumun emilimi barsak mukozası tarafından gerçekleştirilir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözünmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilim artar. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün artmasına sebep olur. Normal erişkinlerde absorbe edilen ortalama 360 mg kalsiyumun yarıdan biraz fazlası (190 mg), barsak salgı bezleri tarafından dışarı salındığından net absorpsiyon 170 mg kadardır. Bu miktar idrarla atılan miktara eşittir.

D₂ ve D₃ vitaminleri ince barsaktan absorbe edilirler; bu olay besinsel lipidlerin absorpsiyonu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D₃ vitamini daha çabuk ve daha fazla absorbe edilir. Karaciğer ve safra hastalıklarında ve yağları sindirememeye (steatore) durumunda bu vitaminlerin absorpsiyonu azalır. Absorbe edilen D vitaminlerinin büyük kısmı kilomikronlara katılır ve lenf içinde kan dolaşımına geçer. 1,25(OH)₂D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) barsaktan yaklaşık %90 oranında absorbe edilir.

K1 vitamini, safra tuzlarının varlığında oral fitomenadion gastrointestinal kanaldan yeterli miktarda emilir.

Dağılım:

Kalsiyumun büyük bir bölümü (yaklaşık 1000 mg) kemiklere bağlanmış durumdadır. Emilen kalsiyum iyonlarının %99'u kemik ve dişlerde depolanır. Kemikler ana kalsiyum rezervuarını teşkil ederler. Kemiklerle vücut sıvıları arasında devamlı kalsiyum alışverişi yapılır; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir. İyonize kalsiyum hamilelik süresinde plasentadan geçer ve emzirme döneminde anne sütüne karışır.

D vitaminleri ve aktif metabolitleri kanda özel bir α -globülin olan D vitamini bağlayan protein tarafından taşınırlar. Yarılanma ömürleri 3–4 hafta kadardır. Kanda en fazla bulunan fraksiyon karaciğerde oluşan 25-(OH) metabolitidir, bunun yarılanma ömrü 19 gün, 1,25-(OH)₂ metabolitinininki 3–5 gün kadardır. D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir, karaciğerde ve yağ dokusunda birikirler; buradaki vitamin stoku rezervuar görevi yapar. Günlük vitamin alımındaki eksiklik veya yokluk; bu rezervuar sayesinde altı aya kadar telafi edilebilir.

K1 vitamini vücutta tüm dokulara dağılmaz. Vitamin K1'in etkinliği 6-10 saatte ortaya çıkmaktadır.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum çözünmeyen tuzlarına dönüştürülerek vücuttan atılır.

Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyotransformasyona uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25-(OH)₂D₃'e (kalsitirol) çevrilir. İlk basamak 25-hidroksilasyon basamağıdır. Karaciğer hücrelerinde mikrozomal ve mitokondriyel yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından 25-hidroksikolekalsiferole dönüştürülür. Bu metabolitin oluşumu sıkı kontrol altında değildir ve 1,25-(OH)₂D₃ sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil etmez. Dolaşımda 25-

hidroksikolekalsiferol düzeyi, substrat düzeyine yani vücuda D vitamini girişine ve vücutta oluşumuna bağlıdır. Cildin fazla güneşe maruz kalması veya ağızdan fazla vitamin D alınması sonucu 25-hidroksilli metabolit düzeyi artar. Fazla miktarda 25-hidroksikolekalsiferol oluşursa, son ürün inhibisyonu sonucu bu dönüşüm frenlenir. Bu nedenle fazla D vitamini alındığında kolekalsiferol'un (ve kalsiferol) metabolize edilmesi yavaşladığından ciltte ve plazmada birikir. D vitaminlerinin 25-hidroksi türevi D vitamini-bağlayan proteine en fazla afinite gösteren türev olması nedeniyle, kanda en fazla bulunan metabolittir. Kanda eliminasyon yarılanma ömrü 19 gün kadardır. İkinci basamak, 1 α -hidroksilasyon basamağıdır ve böbreklerde proksimal tubuluslarda olur. Orada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1 α -hidroksilaz tarafından en etkin hormon şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole (1,25-(OH)₂D₃) dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin konsantrasyonu, 25-OH metabolitinin yaklaşık binde biri kadardır. 1 α -hidroksilaz böbrek dışında, plasenta, desidua (amniyon zarı), cilt ve granulomatoz dokuda ve makrofajlarda bulunur. Bu dönüşüm etkin hormon sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve çeşitli düzenleyici faktörler tarafından etkilenir. Bu enzim etkinliğinin ana düzenleyicisi PTH (Paratiroid hormon) ve enzimin substratı olan 1,25-(OH)₂D₃'tür. Adı geçen enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima indüklenir; hiperkalsemi varsa bazen indüklenme olmaz. Hipokalsemi 1,25-(OH)₂D₃ oluşumunu hem direkt etkisiyle hem de PTH (Paratiroid hormon) aracılığıyla artırır. 1,25-(OH)₂D₃ ise enzimi son ürün inhibisyonu olayı ile inhibe eder. Ayrıca, 1,25-(OH)₂D₃ paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH (Paratiroid hormon) salgılanmasını suprese eder ve böylece de kendi sentezini düzenler. Diğer bir düzenleyici faktör fosfattır. Hipofosfatemi, 1 α -hidroksilazı indükler; hiperfosfatemi ise inhibe eder. Adı geçen enzim, kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde inhibe edilebilir.

Vitamin K1 karaciğerde yoğunlaşır fakat konsantrasyonu hızlıca azalır. Karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize olmaktadır. Metabolize olmayan K vitamini safra veya idrarda görülebilmektedir.

Eliminasyon:

İyonize kalsiyumun %80'i dışkı ile kısmi olarak da idrarla atılır. Kalsiyumun büyük bir kısmı laktasyon sırasında süte karışır, ayrıca çok az bir miktarı ter ile atılmaktadır.

D vitaminleri ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde hidroksillenmek ve konjügasyon suretiyle inaktive edilirler. Bu olayda karaciğerin mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazları (sitokrom P450 enzim türleri) kısmen rol oynarlar. 1,25-(OH)₂D₃'ün yarılanma ömrü 3–5 gün kadardır. Yağ dokusunda birikme eğilimi göstermez. Böbrekte 25-hidroksikolekalsiferol'e dönüştürülür; bunun kalsiyotropik etkinliği düşüktür. Plazmadaki konsantrasyonu 1,25-(OH)₂D₃'ününün 100 katıdır. Diğer metabolitleri 25,26-(OH)₂D₂, 1,24,25-(OH)₃D₃, 1,25,26-(OH)₃D₃, 25-OH-15,23-laktondur. D vitamini metabolitlerinin büyük kısmı safra içinde atılırlar. 25-hidroksikolekalsiferol ve 1,25(OH)₂D₃ enterohepatik dolaşıma girerler. Fenitoin ve fenobarbital gibi epilepsili hastalarda uzun süre kullanılan ilaçlar, bu enzimleri indükleyip D vitamini ile onun etkin metabolitlerinin inaktivasyonunu hızlandırdıkları için nisbi D vitamini yetersizliği oluşturabilirler. Bu ilaçları alanlarda karaciğerde 25-(OH) D vitaminlerinin oluşumu da azalır. Bir tüberküloz ilacı olan izoniazid ise D vitamininin aktif hidroksilli türevlerine dönüşmesini inhibe eder; bu nedenle izoniazid alanlara profilaktik dozda D vitamini verilmelidir.

Vitamin K renal ve safra yolu ile elimine edilir. Dışkıda yüksek miktarlarda vitamin K bulunması bağırsaktaki K vitamini üreten bakterilerden kaynaklanmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kalsiyum emilimi, vitamin D miktarı ile doğru orantılı olarak artar.

Normal bireylerde, vitamin D çok yüksek dozlara kadar lineer bir emilim gösterir. Ancak endojen vitamin D miktarı, emilim bozuklukları, gıda alımı ve genetik durum vitamin D emilimini etkiler.

K1 vitaminin 10 ve 50 mg dozlarının verilmesinin ardından 3 ila 5. saatte oluşan pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 100 ila 400 ng/ml ve 200 ila 2000 ng/ml olarak belirlenmiştir. Pik plazma konsantrasyonları doz artmasıyla birlikte artış gösterir fakat bu artış doğrusal değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Kalsiyum karbonat ve vitamin D, özellikleri iyi bilinen ve yaygın kullanılan maddelerdir. Uzun süredir klinik çalışmalarda ve tedavilerde kullanılmaktadır. Toksikite, genellikle kronik doz aşımında görülebilen hiperkalsemi sonucunda gelişir.

Vitamin K1'e ilişkin veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Malik asit

Povidon K-25

Laktoz monohidrat (İnek sütü kaynaklı)

Polietilen glikol

Sodyum siklamat

Sodyum sakkarin

Portakal aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik tüp silikajelli plastik kapak içerisinde 30 ve 60 efervesan tablet içeren ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

Kullandıktan sonra tüpün ağzını kapatmayı unutmayınız.

6.6. Beseri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

237/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ