

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FOSFOKALSİYUM Granüle

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

5 gr granülde; 600 mg kalsiyum glukonat, 200 mg kalsiyum laktat, 200 mg kalsiyum fosfat tribazik, 400 IU Vitamin D₃ (kolekalsiferol) içerir.

Bir ölçekte (5 g) toplam 159 mg Kalsiyum vardır.

Yardımcı maddeler:

Pudra şekeri.....3.9456 g

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Granül

Beyaz renkli, tatlı lezzette, muz kokulu granüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hamilelik ve süt verme dönemlerinde artan günlük kalsiyum ihtiyacının karşılanmasında,
- D vitamini eksikliğine bağlı nütrisyonel raşitizmde,
- Genetik bozukluk nedeniyle çocuklarda görülen refrakter raşitizmde,
- Malabsorbsiyona bağlı yetersizliklerde,
- Hipofosfatemi ve renal tübüler bozukluklarla birlikte görülen osteomalaside,
- Renal ve hepatik metabolizmanın bozulması ile oluşan yetersizliklerde ve hipoparatiroidizmde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

0-1 yaş süt çocuklarında : günde ½ - 1 ölçek
1-10 yaş çocuklarda : günde 1 ölçek
Çocuklarda ağırlık arttıkça miktar 2 ölçeğe çıkartılabilir.
Yetişkinlerde : günde ½ - 1 ölçek
Hamilelik ve süt verme döneminde : günde 1 - 2 ölçek
Teşekkül etmiş olan raşitizm ve osteomalaside; günde 10 ölçek (sabah 5 - akşam 5 ölçek) 1 ay süreyle verilmelidir.

Uygulama şekli:

Genellikle tok karnına, 1 bardak su (200 mL) çözüldürüldükten sonra hemen içilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.
FOSFOKALSİYUM, hafif ve orta şiddette böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve tedavinin, kalsiyum ve fosfat düzeyleri üzerindeki etkileri izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Doktorunuz çocuğunuzun hastalığına bağlı olarak ilacın dozunu belirleyecek ve uygulayacaktır. Bazı bebekler vitamin D etkisine daha yüksek hassasiyet gösterebildiğinden bebeklerde kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Doktorunuz hastalığınıza bağlı olarak ilacınızın dozunu belirleyecek ve size uygulayacaktır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İçeriğindeki etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine alerjik kişiler
- Hiperkalsemi
- Hiperkalsüri
- Hipervitaminozis D
- Hiperfosfatemi
- Hiperparatiroidizm
- Şiddetli böbrek bozukluğu

- Miyelom ve kemik metastazı
- Hiperkalsemi ve/veya hiperkalsüriye eşlik eden uzamış immobilizasyon
- Nefrolitiaz (Böbrek taşı)
- Ürolitiaz (İdrar yolu taşı)
- Dehidratasyon
- Gastrointestinal kanama
- Gastrointestinal tıkanma
- İleri koroner hastalık
- Yüksek tansiyon
- Arteriyoskleroz
- Hamilelik (1.trimester)
- İleus
- Konstipasyon (Kabızlık)
- Peptik ülser hastalığı
- Renal yetmezlik
- Sarkoidoz
- Tüberküloz
- Lenfomalı kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek taşı ve hiperkalsüri geçmişi olan hastalarda doktor kontrolü altında kullanılır. Kalsiyum glukonat emilim bozukluğu en fazla mide asit salgısının olmadığı hastalarda görülmektedir; fakat bu hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsüri ancak uzun süreli tedavi sonrası gelişebilir. Yüksek doz D vitamini ve kalsiyum tedavisi gören hastalarda düzenli olarak plazma kalsiyum seviyesini takip etmek amacıyla protein seviyelerinin ölçülmesi gerekir. Böbrek diyalizi gören hastalarda fosfat bağlayıcı olarak kullanıldığında serum fosfat ve kalsiyum seviyeleri düzenli olarak ölçülür.

Kardiyak glikozidleri kullanan hastalar hiperkalsemiden korunmalıdır. Yüksek dozlarda digital tedavisi gören hastalara uygulanması gerektiğinde, digitalin birikimine neden olmamak için, digital tedavisine 3 gün ara verildikten sonra kullanılabilir.

FOSFOKALSİYUM, önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanılmamalıdır. Özellikle kronik renal yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antasitlerle birlikte kullanımı hipermagnezemiye yol açabilir.

Hamilelikte dikkatli kullanılmalıdır.

Plazma kalsiyum seviyesi ve atılımı yakından izlenmelidir.

Nütrisyonel nedenlere bağı olmayan raşitizm ve osteomalasinin (ailevi hipofosfatemi, renal osteodistrofi, metabolik asidoz, Fanconi Sendromu) yüksek dozda ergokalsiferol, kalsifediol veya kalsitriol ile tedavisi gereklidir.

Barbitürat, fenitoin, kolestiramin, kolestipol ve likit parafin alanlarda vitamin D eksikliği görülebilir.

Bazı bebekler vitamin D etkisine daha yüksek hassasiyet gösterebilir. Bu nedenle bebeklerde kullanılmamalıdır.

Hiperfosfatemi metastatik kalsifikasyon riskini artırır. Hiperfosfatemik hastalarda vitamin D tedavisi uygulanacaksa oral $Al(OH)_3$ preparatları ile plazma fosfat seviyeleri normale getirilmelidir.

Sarkoidoz, tüberküloz ve lenfomalı hastalar D vitamini etkisine çok duyarlıdır. D vitamini granümatöz dokuda kontrolsüz biçimde aktif forma dönüşür. Bu hastalara D vitamini verilmemelidir.

FOSFOKALSİYUM şeker içerir. Eğer daha önceden doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı intoleransınız olduğu söylenmişse bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuzla temasa geçiniz. Nadir glukoz-galaktoz malabsorpsiyon hastalığı olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tiyazid sınıfı diüretikler, idrara çıkan kalsiyum miktarını azaltır. FOSFOKALSİYUM 'un böyle bir diüretikle birlikte kullanılmasına hiperkalsemi eşlik edebileceğinden, serum kalsiyum düzeyi düzenli olarak izlenmelidir.

Sistemik kortikosteroidler, FOSFOKALSİYUM emilimini azaltır. Birlikte kullanım sırasında FOSFOKALSİYUM dozunun artırılması gerekebilir.

FOSFOKALSİYUM'un kolestiramin gibi iyon değiştirme reçineleriyle, parafin yağı gibi laksatiflerle veya orlistat ile birlikte kullanılması, D vitamininin gastrointestinal kanaldan

emilimini azaltacağından; FOSFOKALSİYUM'un bu preparatların alımından en az 2 saat önce veya 4-6 saat sonra verilmesi önerilir.

Kalsiyum karbonat, birlikte verilen tetrasiklin preparatlarının emilimini aksattığından tetrasiklin preparatları, oral kalsiyum alınmasından en az 2 saat önce veya 4-6 saat sonra verilmelidir.

Kalsiyum ve D vitamini tedavisi sırasında gelişebilecek hiperkalsemi, kardiyak glikozitlerin toksisitesini artırabilir. Hastalar, elektrokardiyogram (EKG) ve serum kalsiyum düzeyleri yönünden izlenmelidir.

FOSFOKALSİYUM ile birlikte bifosfanat veya sodyum florür kullanılırsa, gastrointestinal emilimi azaltabileceğinden, bu ilaçlar FOSFOKALSİYUM'dan en az 3 saat önce verilmelidir. Rifampisin, fenitoin ya da barbitüratlarla birlikte kullanımı, D vitaminin metabolizmasını artıracığından etkisinde azalmaya neden olabilir.

Kalsiyum ile kinolon antibiyotiklerinin birlikte kullanımı, kinolon antibiyotiklerinin emilimini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, bu ilaçlar FOSFOKALSİYUM'dan en az 2 saat önce veya 6 saat sonra verilmelidir.

Kalsiyum tuzları demir, çinko ve stronsiyum emilimini azaltabilir. Bu nedenle demir, çinko ve stronsiyum içeren ilaçlar ile kalsiyum arasında en az 2 saat aralık olmalıdır.

Kalsiyum tuzları, estramustin veya tiroid hormonlarının emilimini azaltabilir. Bu nedenle, bu ilaçlar ile FOSFOKALSİYUM'un alımı arasında en az 2 saat aralık olmalıdır.

Oksalik asit (ıspanakta ve ravent adlı bitkide mevcuttur) ve fitik asit (tahıllarda mevcuttur), kalsiyum iyonlarıyla çözünmez bileşikler meydana getirerek kalsiyum emilimini inhibe edebilir. Hasta, oksalik asit ve fitik asit bakımından zengin besinler yemesini izleyen 2 saat içerisinde kalsiyum ürünleri almamalıdır.

Vitamin D'nin, diğer D vitaminleri veya analogları ile birlikte kullanımı; Vitamin D'nin toksisite potansiyelini artırabilir. Bu nedenle beraber kullanılmamalıdır.

FOSFOKALSİYUM ile birlikte kullanıldıklarında alüminyum ve bizmut tuzlarının emilimi ve toksisiteleri artabilir. Bu nedenle alüminyum, bizmut içeren ilaçlar ile kalsiyum arasında en az 2 saat aralık olmalıdır.

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. Bu nedenle, bu ilaçlar ile FOSFOKALSİYUM'un alımı arasında en az 2 saat aralık olmalıdır.

Atenolol gibi beta blokörlerle kalsiyum içeren preparatların birlikte kullanılması beta blokörlerin kandaki seviyesini değiştirebilir. Bu nedenle, bu ilaçlar ile FOSFOKALSİYUM'un alımı arasında en az 2 saat aralık olmalıdır.

FOSFOKALSİYUM, polistiren sülfonatın potasyum bağlama yeteneğini azaltabilir. Bu nedenle, bu ilaçlar ile FOSFOKALSİYUM'un alımı arasında en az 2 saat aralık olmalıdır.

Kolestiramin, kolestipol ve likit parafin, D vitamini absorpsiyonunu azaltabilir. Bu nedenle, bu ilaçlar ile FOSFOKALSİYUM'un alımı arasında en az 2 saat aralık olmalıdır.

Aktinomisin ve imidazol antifungal ajanlar 25-OH-vitamin D'nin 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşümünü engelleyerek vitamin D etkisini azaltabilir. Bu nedenle, bu ilaçlar ile FOSFOKALSİYUM'un alımı arasında en az 2 saat aralık olmalıdır.

FOSFOKALSİYUM ile diğer ilaçların kullanımı arasında prensip olarak en az 2 saatlik bir ara bırakılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FOSFOKALSİYUM'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve - veya / embriyonal / fetal gelişim /ve - veya / doğum / ve - veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

FOSFOKALSİYUM, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Laktasyon dönemi

Kalsiyum ve vitamin D metabolitleri anne sütüne geçer. Bu nedenle emziren annelere uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan (≥ 1.000 ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); Çok seyrek ($\leq 1/10.000$). Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan : Hiperkalsemi, hiperkalsüri ve hipofosfatemi

Kardiyak hastalıklar:

Çok seyrek: Bradikardi, kardiyak aritmi

Vasküler hastalıklar:

Çok seyrek: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıkları:

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Kaşıntı, cilt döküntüsü, ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Uyuşukluk, halsizlik, kaslarda ve kemiklerde ağrı

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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma 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: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ağır veya uzun süreli doz aşımı, hipervitaminoz D veya hiperkalsemi ve bu hastalıkların yol açtığı patolojik değişimlere neden olabilir.

Belirtiler: Hafif hiperkalsemi asemptomatiktir. Plazma kalsiyum seviyesi >12 mg/dl (>3.00 mmol/l)'ye kadar çıkınca duygusalılıkta artış, konfüzyon, deliriyum, psikoz ve koma görülebilir. Şiddetli hiperkalsemide EKG'de QTc aralığının kısalmış olduğu görülür ve kardiyak aritmi meydana gelebilir. 18 mg/dl (4.50 mmol/l)'ye kadar ulaşan hiperkalsemik şok, renal yetmezlik ve ölüme sebep olabilir.

Tedavi: Hafif ve asemptomatik hiperkalsemide ilacın bırakılması yeterlidir; orta şiddetli ve şiddetli hiperkalsemik durumlarda i.v izotonik sodyum klorür ve furosemid, kortikosteroidler veya i.v. fosfat uygulanır. D vitamini hipervitaminozu, ilacın kesilmesi ile düzelme gösterir. Hiperkalsemi inatçı ise prednizolon başlanabilir. Kardiyak aritmiler, kardiyak monitorizasyon eşliğinde düşük dozlarda potasyum verilerek tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: A11JB

Farmakoterapotik grup: Vitamin-Mineral kombinasyonları

Kalsiyum:

Kalsiyum, insan vücudunda en fazla bulunan mineral olup kemik, diş, sinir, kas, kalp kası fonksiyonlarında ve kanda pıhtılaşma mekanizması üzerinde önemli rol oynamaktadır. Kalsiyum vücutta elektrolit dengesinin sağlanması ve çeşitli düzenleyici mekanizmaların fonksiyonlarının düzenli işlevi için gerekli bir esansiyel mineraldir. Plazmada kalsiyum 8,5-10,4 mg/dl arasında bulunmaktadır. Albümin başta olmak üzere, serumdaki konsantrasyonun %45'i plazma proteinlerine bağlanır. Serumdaki konsantrasyonun %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonik tamponlarla kompleks oluşturur. Oral yoldan kalsiyum alınması, kalsiyum eksikliğinde iskeletin yeniden mineralizasyonunu sağlar.

D Vitamini:

Kaynakları bakımından farklı, fakat yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzeyen iki türlü D vitamini vardır. Bunlardan biri kalsiferol'dür (D_2 vitamini). Bu madde bir ön-vitamin olan bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınır ve ciltte toplanır. Cildin ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu ergosterol, kalsiferol'e (ergokalsiferol) dönüşür. Bu madde karaciğerde ve böbreklerde hidrosillenerek etkin (hormon) şekli olan $1,25 (OH)_2D_2$ vitaminine dönüşür. Vitamin D'nin ikinci türü olan kolekalsiferol'dür (D_3 vitamini). Bu madde dışarıdan alınamaz, vücutta sentezlenir. Bu nedenle gerçekte bir vitamin değil, bir hormon analogunun prekürsörüdür. Kolekalsiferol, vücutta cildin stratum granulosum tabakasında sentez edilip depolanan ve 5α -kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterolün cildin güneş ışığındaki ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucu oluşur. Kısmen, hayvansal kaynaklı besinler içinde alınır. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli olan $1,25$ -dihidroksikolekalsiferol'e [$1,25 (OH)_2D_3$ vitamini] dönüşür. İlaç endüstrisinde, ultraviyole ışınlar kullanılarak ergosterolden üretilir. Normal kimselerde kan dolaşımında $1,25 (OH)_2D_3$ ($1,25$ -dihidroksikolekalsiferol) düzeyi 20-50 pg/ml kadardır; Vitamin D'den oluşan esas kalsiyotropik hormon olarak kabul edilen bu madde, bağırsaktan kalsiyum emilimini arttıran etkisi bakımından 25 -hidroksikolekalsiferol'den 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 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 en yüksek düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. 25 -hidroksi türevi verildiğinde ise etki 6-8 saatten önce başlamaz ve etkinin en yüksek düzeye ulaşması için 1,5-2 gün geçmesi gerekir.

Vitamin D'nin iki temel görevinden biri vücutta kalsiyum ve fosfat tutulmasını sağlayıp bunların kan düzeyini yükseltmek; ikincisi de tutulan bu iki iyonun kandan kemik matrisine geçmesini sağlamaktır. Böylece kemik mineralizasyonu mümkün olur. D vitamini, 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 ve normal kemikleşmenin sağlanmasında görülür. D₃ vitamini, olası patolojik bir eksitabiliteye engel olur. Eksikliği halinde raşitizm, konvülsiyonlara eğilim, iritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve kas kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, diş çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan fraktürler ve diş çürümeleri, çoğunlukla D₃ vitamini eksikliğinden ileri gelebilmektedir. Bu vitamin, diğerleri arasında kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir yere sahiptir. Sağlıklı bireylerin "günlük ihtiyacı karşılamak üzere gereksinim duydukları minimum miktarlar" ve "günlük maksimum müsaade edilebilecek toplam miktarlar (üst limit)" aşağıdaki gibidir:

	1-3 yaş	4-8 yaş	Erişkin kadın	Erişkin erkek	Gebelik dönemi	Emzirme dönemi
Kalsiyum (mg)	500 2500*	800 2500*	1000-1300 2500*	1000-1300 2500*	1000-1300 2500*	1000-1300 2500*
D Vitamini (IU)	200 2000*	200 2000*	200-600 2000*	200 2000*	200 2000*	200 2000*

*Üst limit

5.2. Farmakokinetik Özellikler:

Kalsiyum:

Emilim:

Kalsiyumun emilimi aktif olarak duodenum ve proksimal jejunumda, bir bölümü de ince bağırsağın distal segmentlerinde gerçekleşir. Ancak kalsiyum hiçbir zaman bağırsaklarda tamamen emilmez, absorpsiyon derecesi de bazı faktörlere bağlıdır. Absorpsiyonun meydana gelebilmesi için kalsiyum çözünebilir veya iyonize formda olmalıdır. İyonize kalsiyumun emilimi bağırsak mukozasında gerçekleşir.

Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözünmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilimi artar. Asidik ortam kalsiyum çözünlüğünün artmasına sebep olur. Kalsiyumun emilimi hormon denetimi altındadır. Bağırsaktaki kalsiyum emilim aktivitesinin arttığı durumlar; gebelik ve laktasyon gibi kalsiyum ihtiyacının normalden fazla olduğu zamanlar ve kalsiyum alımının arttığı zamanlardır. Bununla birlikte, paratiroid hormonu veya D vitamini eksikliğinde

kalsiyum absorpsiyonu azalır ve hipokalsemiye neden olur. Eğer serum kalsiyum konsantrasyonu yükselirse, negatif feedback yoluyla paratiroid hormon salınımı kontrol edilerek kalsiyumun emilimi azaltılır. D vitamininin aktif formu kalsiyum emilimi için gereklidir ve absorpsiyon mekanizmasının kapasitesini arttırır.

Emilim oranı yaşla birlikte azalır, hipokalsemik durumlarda ise artar. Normal erişkinlerde emilen (ortalama 360 mg) kalsiyumun yarıdan biraz fazlası (190 mg), bağırsak salgı bezleri tarafından dışarı salındığı için net emilim 170 mg kadardır. Bu miktar idrarla atılan miktara eşittir.

Dağılım:

Emilimi takiben kalsiyum önce ekstrasellüler sıvılara girer ve hızla iskelet sistemine dahil olur. Kemik oluşumu kalsiyum olmadan stimüle edilemez. Emilen kalsiyum iyonlarının %99'u kemik ve dişlerde depolanır. Kemikler ana kalsiyum deposunu oluşturur ve vücut kalsiyumunun %99'unu içerirler; kalan %1 oranındaki kalsiyum ise instasellüler ve ekstrasellüler sıvılarda bulunur.

Kemiklerle, vücut sıvıları arasında sürekli kalsiyum sirkülasyonu söz konusudur; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir.

Normal total serum konsantrasyonu değeri 9-10.4 mg/dL'dir. (4.5-5.2 mEq/L), fakat burada sadece iyonize kalsiyum fizyolojik olarak aktiftir. Serum konsantrasyonu, total vücut kalsiyumunu tam olarak göstermez; kaldı ki total vücut kalsiyumu hiperkalsemide azalır, hipokalsemide ise artar. Total serum kalsiyum konsantrasyonunun %50'si iyonik halde, %5'i ise fosfat, sitrat ve diğer anyonlarla kompleksleşmiş halde %45'i ise plazma proteinlerine bağlanmış halde bulunur.

İyonize kalsiyum gebelik süresinde plasentadan geçer ve emzirme döneminde anne sütüne karışır.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum çözünmeyen tuzlarına dönüşerek vücuttan atılır.

Eliminasyon :

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum :

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

D Vitamini:

Emilim:

D₂ ve D₃ vitaminleri ince bağırsaktan emilir; bu olay besinsel lipid emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D₃ vitamini daha çabuk ve daha fazla emilir. Karaciğer ve safra hastalıklarında ve steatore durumunda bu vitaminlerin emilimi azalır. Emilen D vitaminlerinin büyük kısmı şilomikronlara katılır ve lenf içinde kan dolaşımına geçer. 1,25(OH)₂D₃ (1,25-dihidroksikolekalsiferol) bağırsaktan yaklaşık %90 oranında emilir.

Dağılım:

D vitaminleri ve aktif metabolitleri kanda özel bir 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 depo görevi yapar. Günlük vitamin alımındaki eksiklik veya yokluk; bu depo sayesinde altı aya kadar telafi edilebilir.

Biyotransformasyon:

Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyotransformasyona uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25-(OH)₂D₃'e (kalsitriol) çevrilir. İlk basamak 25-hidroksilasyon basamağıdır. Karaciğer hücrelerinde mikrozomal ve mitokondriyel yerleşim gösteren bir oksidaz tarafından 25-hidroksikolekalsiferol'e 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 güneşe fazla 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 yavaşlar. Bu nedenle fazla D vitamini alındığında kolekalsiferol'ün ve kalsiferol'ün 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-hidroksilasyon basamağıdır ve böbreklerde proksimal tubulusta olur. Burada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1-hidroksilaz tarafından en etkin hormon şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e (1,25-(OH)₂D₃) dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin konsantrasyonu, 25-OH metabolitinin yaklaşık binde biri kadardır. 1-hidroksilaz böbrek

dışında plasentada, desidua, cilt ve granülatöz dokuda ve makrofajlarda bulunur. Bu dönüşüm etkin hormon sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur ve çeşitli düzenleyici faktörler tarafından etkilenir. Bu enzim etkinliğinin ana düzenleyicisi Paratiroid hormon (PTH) ve enzimin substratı olan 1,25-(OH)₂D₃'tür. Söz konusu enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima uyarılır; hiperkalsemi varsa bazen uyarı olmaz. Hipokalsemi 1,25-(OH)₂D₃ oluşumunu hem doğrudan etkisiyle hem de PTH aracılığıyla artırır.

1,25-(OH)₂D₃ ise enzimi son ürün inhibisyonu aracılığı ile baskılar.

Ayrıca, 1,25-(OH)₂D₃ paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek PTH salgılanmasını baskılar ve böylece kendi sentezini düzenler. Diğer bir düzenleyici faktör fosfattır. Hipofosfatemi, l-hidroksilazı uyarır; hiperfosfatemi ise bu enzimi baskılar. Söz konusu enzim, kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde baskılanabilir.

Eliminasyon:

D vitamini metabolitlerinin büyük kısmı safra içinde atılırlar. 25- hidroksikolekalsiferol ve 1,25 (OH)₂D₃ enterohepatik dolaşıma girerler.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6. 1. Yardımcı maddelerin listesi

Muz esansı

Pudra şekeri

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

75 g ve 200 g şişede, karton kutuda, 5 g'lık ölçüğü ile birlikte.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Münir Şahin İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Yunus Mah. Sanayi Cad.

No:22 34873 Kartal / İstanbul

Telefon: (0216) 306 62 60 (Pbx)

Faks: (0216) 353 94 26

8. RUHSAT NUMARASI

128/ 82

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.1979

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ