

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSMEGA 600 mg/400 IU/25 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir efervesan tablet 600 mg kalsiyuma eşdeğer 1500.00 mg kalsiyum karbonat, 400 IU vitamin D₃ ve 25.00 mg genistein içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	172.35 mg
Sodyum siklamat	27.50 mg
Sodyum sakkarin	10.00 mg
Laktoz monohidrat	176.60 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan Tablet.

Hafif sarı benekli, düz yüzeyle, yuvarlak efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

OSMEGA 600 mg/400 IU/25 mg 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:

4-8 yaş arası çocuklarda doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 1 efervesan tablet önerilmektedir.

4 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

OSMEGA 600 mg/400 IU/25 mg Efervesan Tablet,

- Tablet bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık gösterenlerde,
- Hipervitaminoz D
- Nefrolitiaz
- Ürolitiaz
- Böbrek yetmezliği
- Hiperkalsüri
- Hiperkalsemi
- Psödoparatiroidizm
- Dehidratasyon
- Gastrointestinal kanama

- Gastrointestinal tıkanma
- İleus
- 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 ve dikkatli kullanılmalıdır. 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.

Kanserli hasta grubunda yapılan bir çalışma olmamasına rağmen, 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.

OSMEGA 600 mg/400 IU/25 mg Efervesan Tablet önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda, uzun süreli kullanılmamalıdır. Özellikle kronik renal yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antiasitlerle birlikte kullanımı hipermagnezemiye yol açabilir.

Her bir OSMEGA efervesan tablet 167.77 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

OSMEGA her dozunda 51.45 mg (2.24 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

OSMEGA 600 mg/400 IU/25 mg 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 4 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.

Genistein 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9 ve 3A4 için in vitro insan karaciğer mikrozoim analizleri test edilmiştir. 1A2, 2A6, 2D6 ve 3A4 inhibisyonu az olmakla birlikte, CYP450 2C8 ve 2C9 izoenzimlerinin inhibisyonu ile IC50 değerlerinin sırasıyla 2.5 ve 2.8 µM olduğu gözlemlenmiştir. Kararlı durum farmakokinetik çalışmasından elde edilen sonuçlar, postmenopoz kadınlarda genistein döngüsü seviyesi düşük nanomolar aralıkta, birçok kişide ise çoğu zaman noktalarında belirlenemediğini göstermiştir. Bu veriler genistein döngüsünün diğer ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında herhangi bir etkileşim oluşturmadığını düşündürmektedir.

CYP450 aracılı metabolizma üzerine genistein döngüsünün metabolitlerinin etkileri hala bilinmemektedir.

OSMEGA 600 mg/400 IU/25 mg 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.

OSMEGA 600 mg/400 IU/25 mg Efervesan Tablet çinkonun emilimini azaltabilir.

OSMEGA 600 mg/400 IU/25 mg Efervesan Tablet polistiren sülfonatın potasyum bağlama yeteneğini azaltabilir.

OSMEGA kullanımı sırasında alkolden kaçınılmalıdır.

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.

OSMEGA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

OSMEGA laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Veri mevcut değildir.

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/Genistein:

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Karın ağrısı, epigastrik ağrı, dispepsi, kusma, konstipasyon

Seyrek: Flatülans, bulantı, , ishal

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi, hiperkalsüri ve hipofosfatemi

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.

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 24.18g/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.

Genistenin doz aşımı ile ilgili veriler mevcut değildir. Doz aşımı durumunda hasta yakından takip edilmeli, destekleyici ya da semptomatik tedavi en kısa sürede uygulanmalıdır.

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 türevidir 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

öner. 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, irritabilite, uykusuzluk, halsizlik ve adele kuvvetsizliği, iştahsızlık gibi belirtiler ortaya çıkar. Gelişmede duraklama, diş çıkarma zorlukları, kemik yumuşamaları, spontan kırıklar ve diş çürümleri, çoğunlukla D₃ vitamini eksikliğinden ileri gelebilmektedir. Bu vitamin, diğerleri arasında kalsiyum metabolizması ile yakından ilgili olması bakımından ayrı bir yere sahiptir.

Genistein

Genistein soyadan saflaştırılarak ve izole edilerek oluşturulmuştur. Genistein kimyasal olarak 4 prime,5,7-trihidroksiizoflovan olarak tanımlanır. Genistein osteoklast aktivitesini azaltır ve progenitör kök hücrelerinden osteoblast oluşumunu kolaylaştırır. Kemikteki osteoblastların sayısını ve aktivitesini artırır. Genisteinin net etkisi normal seviyede kemik remodelingi ve zamanla kemik mineral yoğunluğunda artış ile sonuçlanan kemik gelişimini sağlamaktır. Genistenin etki mekanizması klinik çalışmalarla desteklenmiştir: genistein sitokin üretiminin azalması ve transforming büyüme faktörünün β (TGF β) seviyelerinin artmasıyla estrogen etkisinin azalmasını tersine çevirerek etki eder. Net etkisi nükleer faktör kappa B ligand üretiminin reseptör aktivatöründeki azalma, osteoprotegerin (OPG) seviyelerindeki artış ve son olarak osteoklast aktivitesinde azalmadır. Genistein aynı zamanda mezenkimal kök hücrelerinden proto-osteoblast sayılarının artmasına neden olan insülin benzeri büyüme faktör-1'i (IGF-1) artırır. Genistein aynı zamanda osteoblastın apoptozini erkenden durdurur. Genisten'in bu etkinliği osteoblast aktivitesindeki net bir artışla birlikte osteoklast aktivitesinde azalmayı sağlar. Klinik çalışmalarda genisteinin kemik rezorpsiyon belirteçlerinden deokspiridinolin (DPYR) ve piridinolinin (PYR) idrar seviyelerini azalttığı ve kemik oluşum belirteçlerinden kemik-alkalin fosfataz (BAP), osteokalsin (OC) ve IGF-1 serum seviyelerini artırdığı bildirilmiştir. Bu verilerle birlikte, genistenin zamanla kemik rezorpsiyonu azaltarak kemik oluşumunda artış ile kemik mineral yoğunluğunu (KMY) artırmıştır.

Yapılan bir çalışmada osteopenik menopoz sonrası kadınlarda kemik metabolizması üzerinde genisteinin etkileri araştırılmıştır. Çalışma randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü olarak tasarlanmıştır. KMY femoral boyunda 0.795 g/cm²'den daha düşük olan ve buna eşlik eden önemli bir sağlık problemi olmayan menopoz sonrası 389 kadın çalışmaya katılmıştır. Düşük miktarda soya, daha az yağlı diyet uygulaması alan katılımcılar 4 haftalık stabilizasyon süresinden sonra 54 mg genistein (n=198) veya plasebo almak üzere (n=191) 24 ay süresince randomize edilmişlerdir. Hem genistein hem de plasebo tabletleri kalsiyum ve D vitamini

içermiştir. Primer sonuç antero-posterior lumbar omurgada ve femoral boyunda kemik mineral yoğunluğu olarak; dekonder sonuç ise kemiğe özel alkalın fosfotaz ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 serum seviyeleri, piridinolin ve deoksipiridinolinin üriner atılımı ve endometriyal kalınlık değerlendirmeleri olmuştur. 24 ayda KMY anteroposterior lumbar omurgada genistein+kalsiyum+D vitamini alan grupta artarken plasebo+kalsiyum+D vitamini alan grupta azalmıştır. Genistein istatistiksel olarak anlamlı miktarda piridinolin ve deoksipiridinolinin üriner atılımını azaltmıştır. Kemiğe özel alkalın fosfotaz ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 serum seviyelerini arttırmıştır. Genistein+D vitamin+Ca ile 24 aylık tedavi osteopenik postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu üzerinde pozitif etkiye sebep olmuştur.

Yapılan bir diğer çalışmada 3 yıllık tedavinin ardından genistein aglikonun göğüs ve endometriumdaki güvenlik profili ve kemik üzerine etkileri değerlendirilmiştir. 24 ay süren randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya 389 osteopenik, postmenopozal kadınlar dahil edilmiştir. Daha sonra 138 hastadan oluşan bir alt grup ilaveten bir yıl daha tedaviye devam etmiştir. Hastalara günde (n=17) olarak 54 mg genistein veya plasebo (n=67) verilmiştir. Her iki tedavi grubu da terapötik dozlarda kalsiyum ve vitamin D₃ almıştır. Mamografik yoğunluk başlangıçta, 24 ve 36. aylarda görsel sınıflandırma ölçeği (visual classification scale) ve sayısallaştırılmış miktar tayini (digitized quantification) ile değerlendirilmiştir. BRCA1 (Breast cancer type 1 susceptibility [tip 1 göğüs kanseri yatkınlığı]), BRCA2 (breast cancer type 2 susceptibility [tip 2 göğüs kanseri yatkınlığı]), kardeş kromatid değişimi ve endometriyal kalınlık değerlendirilmiştir. Lumbar omurga ve femoral boyun kemiği mineral yoğunluğu ölçülmüştür. Sekonder sonuçlar kemik markerlarının biyokimyasal seviyeleri olarak belirtilmiştir. 36 ay sonrasında genistein ile mamografik göğüs yoğunluğunda veya endometriyal kalınlıkta değişiklik gözlenmemiştir. BRCA1 ve BRCA2 ekspresyonu korunurken kardeş kromatid değişimi plaseboya kıyasla azalmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, hem femoral boyun hem de lumbar omurgada kemik mineral yoğunluğu artışı genistein ile daha fazla olmuştur. Serum karboksi-terminal çapraz-bağlı telopatid ve NF- κ B (Nükleer transkripsiyon faktör kappa B) ligandının çözünebilen reseptör aktivatöründe olduğu gibi, genistein piridinolini anlamlı ölçüde düşürmüştür. Genistein kemiğe spesifik alkalın fosfataz, IGF-I (insulin benzeri büyüme faktörü) ve osteoprotegerin seviyelerini arttırmıştır. 3 yıllık tedavi sonrasında genisteinin osteopenik postmenopozal kadınlarda kemik oluşumu üzerinde pozitif etkilerle birlikte gelecek vadede güvenlik profilinin olduğu belirtilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İyonize kalsiyumun emilimi barsak mukozası tarafından gerçekleştirilir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözülmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilim artar. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün artmasına sebep olur. Normal erişkinlerde absorbe edilen ortalama 360 mg kalsiyumun yarısından 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 sindirememe (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.

Genistein bağırsaklardan serbestçe emilir, intestinal lümeden mukozaya geçmeden önce en azından bir metabolitine dönüşür bu da 7-O beta-glukuroniddir.

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.

Genisteinin (13)C işaretli izotop formunun sağlıklı insanlarda farmakokinetiğinin araştırıldığı bir çalışmada premenopozal kadınlara (n=16) oral olarak verilmesinin ardından (0.4 mg (13)C genistein/kg vücut ağırlığı) biyoyararlanıma normalize edilmiş ortalama dağılım hacmi (V(d)/F) 258.76 L olmuştur.

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. Dolaşımında 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, 1α-hidroksilasyon basamağıdır ve böbreklerde proksimal tubuluslarda olur. Orada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1α-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. 1α-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, 1α-hidroksilazı indükler; hiperfosfatemi ise inhibe eder. Adı geçen enzim, kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde inhibe edilebilir.

Karaciğeri ilk geçişte genistein başlangıç CYP450-aracılı hidroksilasyon içeren iki aşamalı işlemle metabolitlerine dönüşür ve bunu glukuronidasyon ve sulfonasyonun takibi ile esas konjugedolaşım metabolitlerine dönüşür. Genisteinin metabolitleri çeşitli dokularda aglikon

formuna geri döner. Genistenin esas aktif formunun aglikon formu olduğuna inanılmaktadır, fakat konjugatları estrogen reseptör bağlama değerlendirmelerinde bazı aktiviteler göstermişlerdir.

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 hidrosillenmek ve konjugasyon 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'ünkinin 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.

Genistein ve konjugatları safra ve idrarla atılır.

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.

Genistein, tek doz uygulamadan sonra 150 mg doza kadar lineer özellik göstermiştir.

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 kronik doz aşımında görülebilen hiperkalsemi sonucunda gelişir.

Saflaştırılmış genisteinin gelişimsel veya üreme toksisitesi yarattığına dair insanlara yönelik veri mevcut değildir. Mevcut deneysel veriler saflaştırılmış genisteinin sıçanlarda ve farelerde üreme ve/veya gelişmede toksik etki yaratabileceğini göstermiştir.

Genistein 2000 mg/kg'a kadar akut doz uygulamasının ardından sıçanlarda toksisite göstermemiştir. 0-500 mg/kg/gün oral dozun uygulandığı 52 haftaya varan uzun süreli toksisite çalışmalarında sıçanlarda ve köpeklerde minimal yan etkiler göstermiştir. Değişimler birincil olarak 500 mg/kg/gün dozunda gözlemlenmiştir. Bu çalışmalardan yan etkinin görülmeyeceği genistein seviyesi sıçanlarda 50 mg/kg/gün ve köpeklerde >500 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Bu değerle genisteinin mg/kg bazında önerilen dozunun 50 katından daha fazladır.

Yapılan bir deneysel hayvan modeli çalışmasında genisteinin karsinojenik potansiyeli araştırılmıştır. Dişi fareler üzerinde yürütülen çalışmada, dietilstilbestrol (DES) (0.001 mg/kg/gün) veya genisteinin (50 mg/kg/gün) eşdeğer estrojenik dozları yenidoğanların 1-5. günlerinde uygulanmıştır (DES'e prenatal maruziyetin karsinojenik etkisi klasik bir örnektir). 18. ayda uterin adenokarsinoma insidansı DES için %31, genistein için %35 olmuştur. Bu bulgular farklılaşmanın kritik periyodları süresince maruziyet olduğunda genisteinin karsinojenik olabileceğini ileri sürmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr

Sitrik asit anhidr (powder)

Sodyum hidrojen karbonat

Malik asit (powder)

Povidon K-25

Laktoz monohidrat

Polietilen glikol

Sodyum siklamat

Sodyum sakkarin

Betakaroten %1 CWS

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.

Kullandıktan sonra tüpün ağzını kapatmayı unutmayınız.

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.

6.6. Beşeri 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

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 8

Güngören/ İSTANBUL

Tel : 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 482 24 78

E-mail : info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

235/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi :04.10.2011

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ