

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALCIUM-D-SANDOZ 600 mg/400 IU efervesan tablet

2.KALİTATİF KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir efervesan tablette, 600 mg iyonize kalsiyuma eşdeğer 1500 mg kalsiyum karbonat ve 400 IU vitamin D₃ (10 µg kolekalsiferol).

Yardımcı maddeler:

Kısmi hidrojene soya yağı	0,3 mg
Sukroz	1,52 mg
Sodyum hidrojen karbonat	92 mg
Susuz sodyum karbonat	46 mg
Dekstrin maltoz	32,6 mg
Sodyum sakkarin	9 mg
Sodyum siklamat	51 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Yuvarlak, bombesiz, pürüzsüz, beyaz tabletler.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

- D₃ vitamini ve kalsiyum yetersizliğinin önlenmesi ve tedavisi
- Kombine kalsiyum ve D vitamini yetersizliğinin tespit edildiği veya bu riskin yüksek olduğu hastalarda osteoporozun spesifik tedavisine yardımcı D₃ vitamini ve kalsiyum desteği

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktora danışılmadan kullanılmamalıdır. Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır.

Adolesanlar ve yetişkinler: Günde 1-2 efervesan tablet (600-1200 mg kalsiyuma ve 400-800 I.U. D₃ vitaminine eşdeğer).

Uygulama şekli:

CALCIUM-D-SANDOZ bir bardak suda eritilmeli (yaklaşık 200 ml) ve hemen içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

CALCIUM-D-SANDOZ şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda CALCIUM-D-SANDOZ ile tedavi sırasında özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar: Günde 1 efervesan tablet.

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

Farmasötik formu nedeniyle 4 yaş altı çocuklarda ve bebeklerde kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur, doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 1-2 efervesan tablet kullanılır.

Diğer:

Hamileler ve emziren anneler: Alınan günlük kalsiyum miktarı 1500 mg'ı, D₃ vitamini miktarı 600 I.U.'yu aşmamalıdır. Bu nedenle günlük dozun, en çok 1 efervesan tablet olması gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif maddeler, soya, fıstık veya efervesan tabletin içerisindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde (glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dak/1.73 m²),
- Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile hiperkalsemi ve/veya hiperkalsiüriye neden olan hastalıklar ve/veya koşullarda (örn.: miyelom, kemik metastazı, primer hiperparatiroidizm, hiperkalsemi ve/veya hiperkalsiürinin eşlik ettiği uzun süreli immobilizasyon olan hastalarda),
- Nefrokalsinoz, nefrolitiazis,
- D vitamini hipervitaminozu durumlarında kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uzun süreli tedavi boyunca serum ve üriner kalsiyum seviyeleri takip edilmeli ve serum kreatinin ölçümleri yoluyla böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Hastaların izlenmesi, özellikle aynı zamanda kardiyak glikozitler veya diüretikler kullanan yaşlı hastalarda (bkz. Bölüm 4.5) ve böbrek taşı oluşum eğilimi yüksek olan hastalarda önemlidir. Hiperkalsemi veya böbrek işlevlerinde bozulma belirtileri görülmesi durumunda, doz azaltılmalı veya tedaviye ara verilmelidir. Üriner kalsiyumun 7,5 mmol/24 saat'i (300 mg/24 saat) aşması halinde tedavinin azaltılması veya tedaviye geçici olarak ara verilmesi önerilir.

CALCIUM-D-SANDOZ hiperkalsemi veya böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri gösteren hastalarda dikkatli kullanılmalı ve kalsiyum ve fosfat düzeyleri takip edilmelidir. Yumuşak dokuda kireçlenme riski, hesaba katılmalıdır.

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

Kolekalsiferol formundaki D vitamini, ağır renal yetmezliği olan hastalarda normal şekilde metabolize edilemediğinden, söz konusu hastalarda, D vitamininin diğer formları kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

CALCIUM-D-SANDOZ, D vitamininin aktif metaboliti yönündeki metabolizmasının artmış olması nedeniyle, sarkoidoz hastalarında dikkatle kullanılmalı ve bu hastaların serum ve idrarlarındaki kalsiyum düzeyleri izlenmelidir.

CALCIUM-D-SANDOZ'daki D vitamininin miktarı (400 IU), D vitamini içeren diğer tıbbi ürünlerin reçete edildiği hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. İlave kalsiyum veya D

vitamini dozları, yakın tıbbi gözetim altında verilmelidir. Bu gibi hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin ve idrara çıkan kalsiyum miktarının sık sık izlenmesine ihtiyaç vardır.

Eğer absorbe edilebilen alkali ajanlar (karbonat gibi) ile birlikte yüksek dozda kalsiyum alınır, bu durum süt-alkali (Burnett sendromu) sendromuna yani hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Literatürde sitrat tuzları ile alüminyum emiliminde artışın olduğu dair raporlar bulunmaktadır. Bileşimindeki sitrik asit nedeniyle, eş zamanlı alüminyum içeren ilaçları kullanan şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda CALCIUM-D-SANDOZ dikkatli kullanılmalıdır.

CALCIUM-D-SANDOZ saflaştırılmış araşit yağı fıstık proteinlerini içerebilir. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalarda kullanılmaması tavsiye edilir.

Bu tıbbi ürün sukroz ve bir glukoz polimeri olan dekstrin maltoz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorbsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

1 efervesan tablet 0,003 Karbonhidrat Ünitesi içerdiğinden, diyabet hastalarının kullanması açısından uygundur.

Bu tıbbi ürün her dozunda 52 mg sodyum karşılığı 2,26 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Sistemik kortikosteroidler, CALCIUM-D-SANDOZ emilimini azaltır. Birlikte kullanım sırasında CALCIUM-D-SANDOZ dozunun artırılması gerekebilir.

CALCIUM-D-SANDOZ'un kolestiramin gibi iyon değiştirme reçineleriyle, parafin yağı gibi laksatiflerle veya orlistat ile birlikte kullanılması, D vitamininin gastrointestinal kanaldan emilimini azaltacağından; CALCIUM-D-SANDOZ'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 glikozidlerin toksisitesini artırabilir. Hastalar, elektrokardiyogram (EKG) ve serum kalsiyum düzeyleri yönünden izlenmelidir.

CALCIUM-D-SANDOZ ile birlikte bifosfonat veya sodyum florür kullanılırsa, gastrointestinal emilimi azaltabileceğinden, bu ilaçlar CALCIUM-D-SANDOZ'dan en az 3 saat önce verilmelidir.

Rifampisin, fenitoin ya da barbitüratlarla birlikte kullanımı, D vitamininin metabolizmasını artıracığından etkisinde azalmaya neden olabilir.

Kalsiyum ile kinolon antibiyotiklerinin birlikte kullanımı, kinolon antibiyotiklerinin emilimini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, bu ilaçlar CALCİUM-D-SANDOZ'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 ara olmalıdır.

Kalsiyum tuzları, estramustin veya tiroid hormonlarının emilimini azaltabilir. Bu nedenle, bu ilaçlar ile CALCİUM-D-SANDOZ 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

CALCİUM-D-SANDOZ'un doğum kontrol yöntemleri üzerine bir etkisi bulunduğu dair veri bulunmamaktadır.

CALCİUM-D-SANDOZ kullanılırken doğum kontrolü uygulanması gerekliliğine dair veri 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. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CALCİUM-D-SANDOZ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

CALCİUM-D-SANDOZ, gebelik döneminde sadece kalsiyum ve D vitamini eksikliği durumunda tavsiye edilen dozlarda kullanılmalıdır. Diğer durumlarda, CALCİUM-D-SANDOZ günlük dozu, günde bir tableti aşmamalıdır.

Kombine D vitamini ve kalsiyum eksiklikleri, gebelik sırasında düzeltilebilir. Hamilelerdeki uzun süreli hiperkalsemiye, çocukta bazen fiziksel ve zihinsel gelişimde gecikme, supravalyüler aort stenozu ve retinopati eşlik edebildiğinden; günlük doz uygulamasında kalsiyum için 1500 mg, D₃ vitamini için 600 IU düzeyi geçilmemeli, gebelik döneminde önerilen kolekalsiferol dozunun aşılmasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

CALCİUM-D-SANDOZ emzirme döneminde kullanılabilir.

CALCİUM-D-SANDOZ'un tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmektedir. Ancak kalsiyum ve vitamin D₃ anne sütü ile atılmaktadır (süte

geçmektedir). Bu sebeple emzirilen çocuğa ilave vitamin D verileceği zaman bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda D vitaminin yüksek dozlarının üreme toksisitesine neden olduğu gösterilmiştir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CALCIUM-D-SANDOZ'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8.İstenmeyen etkiler

Listelenen advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göre.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem ve larenjeal ödem gibi hipersensitivite reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri

Çok seyrek: Genellikle sadece doz aşımında görülen süt-alkali sendromu

Hiperkalsemi semptomları şunları içermektedir: bulantı, kusma, iştahsızlık, konstipasyon, karın ağrısı, kemik ağrısı, aşırı susama, sık idrara çıkma, kas zayıflığı, sersemlik ve konfüzyon (bkz. Bölüm 4.9)

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Bulantı, diyare, karın ağrısı, konstipasyon, flatulans

Bilinmiyor: Kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Raş, prurit, ürtiker

Özel hasta grubu:

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperfosfatem, nefrolitiazis ve nefrokalsinoz oluşma riski artar.

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 (TUFAM)'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

Doz aşımı hipervitaminoz ve hiperkalsemiye neden olabilir.

Hiperkalsemi belirtileri; anoreksi, bulantı, kusma, susama, konstipasyon, karın ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, ruhsal bozukluk, polidipsi, poliüri, kemikte ağrı, nefrokalsinozis, böbrek taşı ve şiddetli olgularda kardiyak aritmi. Aşırı hiperkalsemi, koma ve ölümlerle sonuçlanabilir. İnatçı ve yüksek kalsiyum düzeyleri geri dönüşümsüz böbrek hasarına ve yumuşak doku kalsifikasyonlarına yol açabilir.

Süt-alkali sendromu, yüksek miktarlarda kalsiyum ve emilebilir alkali alan hastalarda meydana gelebilir. Belirtileri; sık idrar yapma isteği, devam eden baş ağrısı, devam eden iştah kaybı, bulantı veya kusma, olağandışı yorgunluk veya güçsüzlük, hiperkalsemi, alkaloz ve böbrek yetmezliğidir.

Doz aşımı tedavisi:

İntoksikasyon durumunda, kalsiyum ve D vitamini ile tedavi hemen kesilmeli ve sıvı kaybı giderilmelidir.

Hiperkalseminin mevcut olduğu kronik doz aşımalarında, ilk terapötik adım i.v izotonik sodyum klorür çözeltisi ile hidrasyondur. Kalsiyum atılımını artırmak ve hacim artışını önlemek için, kıvrım diüretikleri (ör. furosemid) kullanılabilir, ancak tiazid diüretiklerinden sakınılmalıdır. Lityum, A ve D vitamini ve kardiyak glikozitler ile tedaviler kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.5). Bilinç kaybı olan hastalarda midenin boşaltılması gereklidir. Rehidratasyon ile hiperkalsemi şiddetine bağlı olarak kıvrım diüretikleri, bifosfonatlar, kalsitonin ve kortikosteroidler ile tek veya kombine tedavi uygulanabilir. Serum elektrolitleri, böbrek fonksiyonu ve idrar artışı takip edilmelidir. Şiddetli olgularda EKG ve SVB izlenmelidir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Mineral destekleri

ATC Kodu: A12AX

CALCIUM-D-SANDOZ, kalsiyumun ve D vitamininin sabit bir kombinasyonudur. Her birim dozdaki yüksek kalsiyum ve D vitamini içeriği kalsiyumun, sınırlı sayıda dozda, yeterince emilmesine olanak sağlar. Nöromusküler iletide kardiyak kasın eksitasyon-kontraksiyon kenetinde, mukozal membranların bütünlüğünün sağlanmasında görev alan kalsiyum, vücutta mekanik ve metabolik fonksiyonlara sahip bir mineraldir. D vitamini, kalsiyum-fosfor metabolizmasında rol oynayan bir vitamindir. Her iki mineralin de barsaklardan aktif bir şekilde emilmesini ve kemikler tarafından alınmasını sağlar. Kalsiyum ve D₃ vitamini takviyesi, gizli D vitamini eksikliğini ve sekonder hiperparatiroidizmi düzeltir.

D vitamini ile kalsiyumun değişik yaş gruplarına göre, uygun günlük toplam gereksinim miktarları ile günlük maksimum miktarları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tabloda yer alan kategoriler, CALCIUM-D-SANDOZ'un kullanım grubuna göre sıralanmıştır):

Kategori	Yaş (yıl)	D Vitamini		Kalsiyum	
		Günlük önerilen miktar (µg)	Günlük maksimum miktar (µg)	Günlük önerilen miktar (mg)	Günlük maksimum miktar (mg)
Çocuk	1-3	5	50	500	2500
	4-8	5	50	800	2500
	9-13	5	50	1300	2500
	14-18	5	50	1300	2500
Erişkin/ Yaşlı (Kadın)	19-30	5	50	1000	2500
	31-50	5	50	1000	2500
	50-70	10	50	1200	2500
	> 70	15	50	1200	2500
Erişkin/ Yaşlı (Erkek)	19-30	5	50	1000	2500
	31-50	5	50	1000	2500
	50-70	5	50	1200	2500
	> 70	5	50	1200	2500
Hamile	< 18	5	50	1300	2500
	19-30	5	50	1000	2500
	> 31	5	50	1000	2500
Emziren anne	< 18	5	50	1300	2500
	19-30	5	50	1000	2500
	> 31	5	50	1000	2500

CALCIUM-D-SANDOZ, ne kadar doz ve sürede alındığında toksik belirtilerin ortaya çıkabileceği ile ilgili spesifik bir veri yoktur. Kalsiyumun plazma düzeyinin ve hücre içi konsantrasyonunun değişik mekanizmalarla sürekli kontrol altında tutulması, hipotiroidizm ya da hiperparatiroidizm olmaksızın hiperkalsemik olgunun oluşmaması kalsiyum toksisitesi konusunun spesifik olarak öne çıkmasını önlemektedir.

CALCIUM-D-SANDOZ'dan günlük toplam gereksinimin karşılanabilmesi için, yetişkinlerin günde 1-2 efervesan tablet, hamileler ve emziren annelerin ise, günde en fazla 1 efervesan tablet kullanması yeterlidir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kalsiyum:

Emilim:

İyonize kalsiyumun emilimi bağırsak mukozasında gerçekleşir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözünmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilimi artar. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün artmasına sebep olur. Kalsiyumun emilimi hormon denetimi altındadır.

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

Dağılım:

Kalsiyumun büyük bir bölümü (yaklaşık 1000 mg) kemiklere bağlanmış durumdadır. Emilen kalsiyum iyonlarının %99'u kemik ve dişlerde depolanır. Kemikler ana kalsiyum deposunu oluşturur. Kemiklerle, vücut sıvıları arasında sürekli kalsiyum sirkülasyonu söz konusudur; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir. İyonize kalsiyum gebelik süresinde plasentadan geçer ve emzirme döneminde anne sütüne karışır.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum çözünmeyen tuzlarına dönüştürülerek 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:

D₃ vitamini 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 metabolitininki 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 vücutta 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 kolekalsiferolün ve kalsiferolün 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 tubuluslarda olur. Burada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1-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-hidroksilaz böbrek dışında plasenta, desidua, cilt ve granüloamatöz doku 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, 1-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 atılır. 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 güvenilirlik verileri

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

Hayvan çalışmalarında, insan terapötik doz sınırlarının çok üstündeki dozlarda teratojenite gözlenmiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Kısmi hidrojene soya yağı

Jelatin (sığır jelatini)

Sukroz

Mısır nişastası

Susuz sitrik asit

Malik asit

Sodyum hidrojen karbonat

Susuz sodyum karbonat

Dekstrin maltoz

Alfa-tokoferol (E307)

Limon aroması:

Sodyum sakkarin

Sodyum siklamat

Baskıdan önce yardımcı maddeler

6.2.Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3.Raf ömrü

36 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, kurutucu içeren polietilen kapaklı, emniyet halkalı polipropilen tüpte 20 adet.

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi,
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad.
No: 6, 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8.RUHSAT NUMARASI

126/37

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.12.2008

Ruhsat yenileme tarihi: 07.11.2016

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ