

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FIXCAL®-D<sub>3</sub> efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Kalsiyum karbonat	2500 mg (1000 mg kalsiyuma eşdeğer)
Kolekalsiferol	9,68 mg (880 IU vitamin D <sub>3</sub> 'e eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	300,000 mg
Sodyum sakkarin	20,000 mg
Sodyum siklamat	55,000 mg
Laktoz monohidrat	303,376 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Beyaz veya beyaza yakın renkte, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Vitamin D<sub>3</sub> ve Kalsiyum eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan osteoporoz, osteomalazi ve fibröz osteodistrofi gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde kullanım:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 1-2 efervesan tablet kullanılır.

Osteoporoz tedavisinde kullanım:

HRT (Hormon Replasman Tedavisi) uygulanan menopozlu kadınlarda günde 1 efervesan tablet kullanılır.

HRT (Hormon Replasman Tedavisi) uygulanmayan menopozlu kadınlarda günde 1–2 efervesan tablet kullanılır.

Osteomalazi tedavisinde kullanım:

Günde 1–3 efervesan tablet kullanılır.

**Uygulama şekli:**

FIXCAL®–D<sub>3</sub> tabletler 1 bardak (200 ml) suda eritilerek bekletilmeden içilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

FIXCAL®–D<sub>3</sub> şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda FIXCAL®–D<sub>3</sub> tedavisi sırasında özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

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

4–8 yaş arası çocuklar:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 1 efervesan tablet kullanılır.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 1–2 efervesan tablet kullanılır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Kalsiyuma, Vitamin D<sub>3</sub>'e ya da OSDEVİTA®–D<sub>3</sub>'ün içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olan hastalık ve koşullarda,
- Nefrokalsinozis, nefrolityazis,
- D vitamini hipervitaminozu,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu durumlarında,
- Hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin eşlik ettiği uzun süreli immobilizasyon hastalarında kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Böbrek taşı ve hiperkalsiüri geçmişi olan hastalarda doktor kontrolü altında kullanılır. Kalsiyum karbonat emilim bozukluğu en fazla mide asit salgısının olmadığı hastalarda 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 protein seviyelerinin ölçülmesi gerekir. Böbrek diyalizi gören hastalarda fosfat bağlayıcı olarak kullanıldığında serum fosfat ve kalsiyum seviyeleri düzenli olarak ölçülür. Kardiyak glikozidleri ve tiyazid sınıfı diüretik kullanan hastalarda hiperkalsemi eşlik edebileceğinden serum kalsiyum düzeyi düzenli olarak izlenmelidir.

FIXCAL®-D<sub>3</sub>, önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanılmamalıdır. Özellikle kronik renal yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antasitlerle birlikte kullanımı hipermagnezemiye yol açabilir. Sarkoidoz hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.

**Laktoz uyarısı:**

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

**Sodyum uyarısı:**

Bu tıbbi ürün, her efervesan tabletinde 3,94 mmol (90,58 mg) 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**

Yüksek dozlarda kalsiyumun tiazid diüretikleri ile birlikte kullanımı hiperkalsemi riskini artırabilir.

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

Kalsiyum tuzları levotiroksin, tetrasiklinler, kinolonlar, bazı sefalosporinler, ketokonazol, demir, sodyum florür, estramustin ve bifosfonatların emilimini ve etkinliklerini azaltabilir. Bu nedenle FIXCAL®-D<sub>3</sub> bu ilaçları kullananlarda 4 saat ara ile alınmalıdır.

FIXCAL®-D<sub>3</sub> ile birlikte kullanıldıklarında alüminyum ve bizmut tuzlarının emilimi ve toksisiteleri artabilir.

FIXCAL®-D<sub>3</sub> ile diğerk ilaçların kullanımını arasında prensip olarak en az 2 saatlik bir ara bırakılmalıdır.

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 blokörlerle kalsiyum içeren preparatların birlikte kullanılması beta blokörlerin kandaki seviyesini değiştirebilir.

FIXCAL®-D<sub>3</sub> çinkonun emilimini azaltabilir.

FIXCAL®-D<sub>3</sub>, polistiren sülfonatın potasyum bağlama yeteneğini azaltabilir.

Fenitoin ve barbitüratlar Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

Glukokortikoidlerle birlikte kullanımı Vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

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

### **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)**

Doğum kontrol hapları kullanan kadınlarda vitamin D<sub>3</sub> düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Ancak, D vitamininin fertilitte üzerine etkisi bilinmemektedir.

### **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. FIXCAL®-D<sub>3</sub> gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

FIXCAL®-D<sub>3</sub>, gebelik sırasında ancak beklenen yararların fetüs üzerindeki olası risklerinden fazla olması durumunda kullanılmalıdır.

Uzun süreli hiperkalsemi, bebekte beden ve zekanın gelişme geriliği, supravalyüler aort stenozu ve retinopatiye yol açabileceğinden aşırı dozda D vitamini alımından kaçınılmalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

Kalsiyum ve Vitamin D<sub>3</sub> anne sütü ile atılmaktadır. Ancak FIXCAL®-D<sub>3</sub>'ün tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. FIXCAL®-D<sub>3</sub> emzirme döneminde kullanılabilir. Bu sebeple emzirilen çocuğa D vitamini verileceği zaman bu durum göz önünde tutulmalıdır.

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

FIXCAL®-D<sub>3</sub>'ün üreme yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

FIXCAL®-D<sub>3</sub>'ün araç ve makine kullanma yeteneği üzerine bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır:

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).

#### **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 D<sub>3</sub> 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. 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, 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 duygusallıkta artış, konfüzyon, deliriyum, psikoz ve koma görülebilir. Şiddetli hiperkalsemide EKG'de QTc aralığının kısalması 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 İ.V izotonik sodyum klorür ve furosemid, kortikosteroidler veya İ.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**

Farmakoterapötik grup: Mineral Destekleri

ATC Kodu: A12AX

### 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 hidroksillenerek 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  $5\alpha$ -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 artıran 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 D<sub>3</sub> vitamininin önemi, kandaki fizyolojik kalsiyum seviyesinin sürdürülmesi ve normal kemikleşmenin sağlanmasında görülür. D<sub>3</sub> 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 çürümelere, çoğunlukla D<sub>3</sub> 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
<b>Kalsiyum (mg)</b>	500 2500*	800 2500*	1000–1300 2500*	1000–1300 2500*	1000–1300 2500*	1000–1300 2500*
<b>D Vitamini (IU)</b>	200 2000*	200 2000*	200–600 2000*	200 2000*	200 2000*	200 2000*

\* Üst Limit

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

Kalsiyum:

Emilim:

İyonize kalsiyumun Emilimi bağırsak mukozasında gerçekleşir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözülmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal Emilimi artar. Asidik ortam kalsiyum çözümlülüğünün artmasına sebep olur. Kalsiyumun Emilimi hormon denetimi altındadır. 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:

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:

D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri ince bağırsaktan emilir; bu olay besinsel lipid emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (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)<sub>2</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] dönüştürülür. İnsanda bu son metabolitin konsantrasyonu, 25-OH metabolitinin yaklaşık binde biri kadardır. 1-hidroksilaz böbrek dışında plasentada, desidua, cilt ve granülomatöz 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'tür. Söz konusu enzim, PTH tarafından eğer hipokalsemi varsa daima uyarılır; hiperkalsemi varsa bazen uyarı olmaz. Hipokalsemi 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oluşumunu hem doğrudan etkisiyle hem de PTH aracılığıyla artırır. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ise enzimi son ürün inhibisyonu aracılığı ile baskılar.

Ayrıca, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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 atılırlar. 25-hidroksikolekalsiferol ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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 güvenlik 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.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sitrik Asit Anhidr

Sodyum Hidrojen Karbonat

Laktoz Monohidrat

Povidon K25

Sodyum Sakkarin

Sodyum Siklamat

Peg 6000

Portakal Aroması

Malik Asit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 36 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

Kullandıktan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 (2x15), 40 (2x20), 60 (3x20) ve 90 (6x15) efervesan tablet, plastik tüp silikajelli kapak ambalaj içerisinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

#### **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 yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Telefon : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

E-mail : info@vitalisilac.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

216/60

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi :04.08.2008

Ruhsat yenileme tarihi :03.01.2014

#### **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**

11.11.2013