

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KALSİMAG-D3 1000 mg/300 mg/880 IU efervesan granül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 saşede;

Etkin maddeler:

Kalsiyum	1000 mg (1000 mg kalsiyuma eşdeğer 2500 mg kalsiyum karbonat)
Magnezyum	300 mg (300 mg magnezyuma eşdeğer 497,37 mg magnezyum oksit)
Vitamin D3	8,8 mg (880 I.U.) (koyun yününden elde edilir)

Yardımcı maddeler:

Sodyum bikarbonat	290 mg
Sodyum sakarin	60 mg
FD&C yellow # 6 (sunset yellow)	2 mg

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan granül içeren saşe

Beyazımsı somon renkte, granüler toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

Vitamin D3, kalsiyum ve magnezyum eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan osteoporoz, osteomalazi gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve kullanım şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Erişkinlerde kullanım:

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

Osteoporoz tedavisinde kullanım:

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

HRT (Hormon Replasman Tedavisi) uygulanmayan menopozlu kadınlarda günde 1-2 saşe kullanılır.

Osteomalazi tedavisinde kullanım:

Günde 1-3 saşe kullanılır.

Uygulama şekli:

KALSİMAG-D3, bir bardak suda eritilerek bekletilmeden içilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

KALSİMAG-D3 şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda KALSİMAG-D3 tedavisi sırasında özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 1 saşe kullanılır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde günde 1-2 saşe kullanılır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kalsiyuma, vitamin D3'e, magnezyuma ya da KALSİMAG-D3'ün içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Hiperkalsemi, hipermagnezemi 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 glikozidler ve tiyazid sınıfı diüretik kullanan hastalarda hiperkalsemi eşlik edebileceğinden serum kalsiyum düzeyi düzenli olarak izlenmelidir.

KALSİMAG-D3, önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanılmamalıdır. Özellikle kronik renal yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antiasitlerle birlikte kullanımı hipermagnezemiye yol açabilir. Sarkoidoz hastalarında dikkatle kullanılmalıdır.

Absorbe edilen magnezyumun renal klirensinin azalması (kreatinin klirensi<30mL/dakika) sonucu hipermagnezemi ve toksisite ortaya çıkabilir. Ciddi renal yetmezliği olan hastalar, birikme sonucu toksisite oluşabileceğinden magnezyum almamalıdır. Kreatinin klirensi<25mL/dakika olan hastalarda serum magnezyum seviyeleri izlenmelidir.

Digital kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, kardiyak iletimdeki değişimlerden kaynaklanan kalp bloğu görülebilir.

Lityum uygulanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Orta yaşın üstündeki hastalarda, hastalık veya ilaç kullanımına bağlı olarak diyareye sebep olabilir. Diyare, elektrolit dengesinde bozukluğa yol açabilir. Toksisite için serum seviyesi izlenmelidir.

Oral magnezyum, genel olarak serum magnezyum konsantrasyonları <1,5 mEq/L olan hastalarda magnezyum eksikliği tedavisi için uygun değildir.

Magnezyum içeren ilaçlar, yemeklerle birlikte alınmalıdır. Aç karnına kullanmak diyareye neden olabilir.

Bu tıbbi ürün, her bir şaşıde 3,7 mmol (85,12 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır. DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %4,25'ine eşdeğer 1 şaşı başına 85.12 mg sodyum içerir.”

İçerdiği boyar madde FD&C yellow # 6 (sunset yellow), alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Magnezyum, non-depolarize edici nöromusküler blokörlerin etki ve toksisitesini arttırır.

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

Magnezyum, aminokinolonlar, digoksin, nitrofurantoin, penisilamin ve tetrasiklinlerin absorpsiyonunu azaltır.

Magnezyum florokinolon grubu antibiyotiklerle birlikte kullanımı, florokinolonların barsaklardan emilimini önemli ölçüde azaltır.

Kalsiyum tuzları tetrasiklinler, kinolonlar, bazı sefalosporinler, ketokonazol, demir, sodyum florür, estramustin ve bifosfonatların emilimini ve etkinliklerini azaltabilir. Bu nedenle KALSİMAG-D3 bu ilaçları kullananlarda 4 saat ara ile alınmalıdır.

Levotiroksin içeren ilaçların KALSİMAG-D3 ile birlikte alındığında emilimi bozulduğundan, iki ilacın en az 2 saat ara verilerek alınması gerekmektedir.

KALSİMAG-D3 ile birlikte kullanıldıklarında alüminyum ve bizmut tuzlarının emilimi ve toksisiteleri artabilir.

KALSİMAG-D3 ile diğer ilaçların kullanımı arasında prensip olarak en az 2 saatlik bir ara bırakılmalıdır.

Magnezyumun selüloz sodyum fosfat ile birlikte kullanımı selüloz sodyum fosfatın tam olarak etki göstermesini engelleyebilir. Bu nedenle magnezyum, selüloz sodyum fosfattan en az 1 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Magnezyumun, magnezyum enemaları da dahil olmak üzere magnezyum içeren diğer preparatlarla birlikte kullanımı yüksek magnezyum kan seviyelerine yol açacağı için yan etkilerin görülme olasılığı artar.

Magnezyumun yüksek doz barbitüratlar, opioidler, hipnotikler ile birlikte kullanımı solunum depresyonu riskine yol açar.

Magnezyumun nifedipin ile birlikte kullanımı hipotansiyona neden olur.

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.

KALSİMAG-D3 çinkonun emilimini azaltabilir.

KALSİMAG-D3, polistiren sülfonatın potasyum bağlama yeteneğini azaltabilir ve birlikte kullanımı magnezyumun etkisini azaltır.

Fenitoin ve barbitüratlar vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

Glukokortikoidlerle birlikte kullanımı vitamin D'nin etkisini azaltabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğum kontrol hapları kullanan kadınlarda vitamin D3 düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Ancak, D vitamininin fertilité 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. KALSİMAG-D3 gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

KALSİMAG-D3, 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 D3 anne sütü ile atılmaktadır. Ancak KALSİMAG-D3'ün tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. KALSİMAG-D3 emzirme döneminde kullanılabilir. Bu sebeple emzirilen çocuğa D vitamini verileceği zaman bu durum göz önünde tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarla gerçekleştirilen üreme çalışmalarında deri altı yoluyla yüksek dozlarda (1000 mg/kg bw/gün, günde 3 kere) uygulanan magnezyum sülfat daha az besin tüketimi ile sonuçlanmış, anne sıçanlarda kilo alımı azalmış ve yavru sıçanlarda gecikmiş farklılaşma meydana gelmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Belirtilen istenmeyen etkiler, aşağıdaki kurala göre sınıflandırılmıştır:

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyon, kızarıklık, kaşıntı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi, hiperkalsüri ve hipofosfatemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Mental depresyon, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Koma

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, EKG değişiklikleri

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Solunum depresyonu

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, kusma

Çok yaygın: Diyare

Seyrek: Kabızlık, flatulans, karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Kaşıntı, cilt döküntüsü, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kramp

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Yorgunluk hissi, zayıflık

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. 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, hipermagnezemi 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 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.

Serum magnezyumu referans aralığı:

Çocuklarda : 1,5 – 1,9 mg/dL (1,2 – 1,6 mEq/L)

Yetişkinlerde : 1,5 – 2,5 mg/dL (1,2 – 2,0 mEq/L)

Magnezyum doz aşımında bulanık veya çift görme, koma, baş dönmesi veya bayılma, ciddi halsizlik, azalmış veya artmış üriner atılım, kalp atışlarının yavaşlaması, solunumda güçlük gibi semptomlar ortaya çıkar. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip yetişkin bireylerde doz aşımı nadiren görülür.

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.

Hipermagnezemi özellikle akut ve kronik renal bozukluklarda ortaya çıkmaktadır ve diyaliz yöntemi ile efektif olarak tedavi edilmektedir.

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 ÖZELLİKLERİ:

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Kalsiyum (Diğer ilaçlarla kombine)

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.

Magnezyum:

Magnezyum vücutta en fazla bulunan ikinci intraselüler katyondur ve enerji metabolizması ile protein ve nükleik asit sentezi ile ilgili 300'den fazla enzimatik reaksiyonun kofaktörü olarak; ayrıca aminoasit, yağ, karbonhidrat ve steroid metabolizmalarında koenzim olarak görev yapar. Magnezyum vücuttaki elektrofizyolojik, elektromekanik ve hemodinamik olayları yönlendirmektedir. Kalp kasındaki iletimin fizyolojisinde önemli rolü vardır. Magnezyum, kalsiyumun doğal antagonistidir. Fosfolipitler ve ATP ile kompleksler oluşturarak biyolojik membranları stabilize eder ve akışkanlığı azaltır. Magnezyum, organizma için vital bir elementtir. Magnezyumun yeterli miktarda alınamaması halsizlik, tremor, kasılma nöbetleri, kardiyak aritmiler, hipokalemi ve hipokalsemiye neden olabilir. Besin yolu ile magnezyumun yetersiz alımı veya aşırı tüketimi enzimatik sistemlerde ve metabolizmada bozukluğa yol açar. Yapılan çalışmalar kronik latent magnezyum eksikliğinin ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, kanser, böbrek taşları, pre-menstrüel sendrom ve psikiyatrik bozukluklarda rolü olabileceğine işaret etmektedir.

D vitamini:

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 hidrksillenecek etkin (hormon) şekli olan 1,25 (OH)₂D₂ vitaminine dönüşür. Vitamin D'nin ikinci türü olan kolekalsiferoldür (D3 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)₂D₃ vitamini] dönüşür. İlaç endüstrisinde, ultraviyole ışınlar kullanılarak ergosterolden üretilir. Normal kimselerde kan dolaşımında 1,25-(OH)₂D₃ (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 bireyler için "önerilen günlük alım miktarı" ve "tolere edilebilen günlük alım miktarı" aşağıdaki gibidir:

	1-3 Yaş	4-8 Yaş	Erişkin Kadın	Erişkin Erkek	Gebelik Dönemi	Emzirme Dönemi
Kalsiyum (mg)	700 2500*	1000 2500*	1000-1300 2000-3000*	1000-1300 2000-3000*	1000-1300 2500-3000*	1000-1300 2500-3000*
Magnezyum (mg)	80 65*	130 110*	240-360 350*	240-420 350*	350-400 350*	310-360 350*
D vitamini (I.U.)	600 2500*	600 3000*	600-800 4000*	600-800 4000*	600 4000*	600 4000*

Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health) verilerinden yararlanılmıştır.

*Tolere edilebilen günlük alım miktarı

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Kalsiyum:

Emilim:

İyonize kalsiyumun emilimi bağırsak mukozasında gerçekleşir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözünmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilimi artır. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün 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.

Magnezyum:

Emilim:

Oral yol ile alınan magnezyumun ince barsaktan absorpsiyonu 1 saat sonra başlar ve 8-12 saat içinde tamamlanır. 12 saat sonrasında emilmeyen kısım kalın barsağa ulaşır. Burada da çok az bir absorpsiyon gerçekleşebilmektedir.

Dağılım:

70 kg'lık bir insanın vücudunda ortalama 1 mol civarında magnezyum bulunur. Vücutta bulunan magnezyumun yaklaşık olarak yarısı yumuşak dokuda, diğer yarısı da kemik dokuda bulunmaktadır. Toplam vücut magnezyumunun %1'inden daha az bir kısmı ise kanda bulunmaktadır. Serumdaki magnezyumun 1/3'ü proteinlere bağlı olarak bulunur; total serum magnezyumunun %25'i albümine, %8'i ise globüline bağlanır. Ultrafiltre edilebilir 2/3'lük kısmın ise yaklaşık olarak %92'si serbest iyon olarak (total serum magnezyumunun %61'i) ve %8'i de fosfat, sitrat kompleksleri ve diğer bileşikler olarak (total serum magnezyumunun %5,5'i) bulunur.

Biyotransformasyon:

Magnezyum biyolojik sistemlerde üç farklı durumda bulunur: proteine bağlı, anyonlarla kompleks oluşturmuş halde ve serbest olarak. Bu formların içinde biyolojik aktiviteye sahip olan sadece magnezyumun serbest şeklidir.

Eliminasyon:

Diğer katyonlardan farklı olarak magnezyumun %50'sinden fazlası Henle kulpunun çıkan kolonundan re-absorbe edilir. Magnezyum absorpsiyonunu takiben kan dolaşımına katılır ve serbest iyon hali böbreklerde ultrafiltrasyona uğrayarak süzülür. Absorplanan magnezyum iyonlarının %30 kadarı üriner yolla atılır. Absorplanmayan magnezyum ise feçes yolu ile atılır. Yarılanma ömrü yaklaşık 4.5 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

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. Dolaşımında 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 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-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 granüloamatöz 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, 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)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 güvenlik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit susuz, toz
Sodyum bikarbonat
Sitrik asit susuz, kristal
Polivinil prolidon K30
Sodyum sakarin
Portakal aroması, toz
Polietilen glikol 8000
FD&C yellow # 6 (sunset yellow)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

KALSİMAG-D3, polyester (PET)/alüminyum (alu)/polietilen (PE) saşe folyo içerisinde 30 veya 40 saşe olarak kullanıma sunulmuştur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Berko İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16-18 Ataşehir/İstanbul

0 216 456 65 70 (Pbx)

0 216 456 65 79 (Faks)

info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2017/589

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.08.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ