

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZENTİUS D çiğneme tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir çiğneme tabletinde;

Kalsiyum karbonat	1500 mg (600 mg kalsiyuma eşdeğer)
Kolekalsiferol (Vitamin D3)	400 I.U. (0,01 mg'a eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Sorbitol	565.25 mg
Aspartam	5.00 mg
Laktoz monohidrat	67.00 mg
Hidrojene edilmiş soya fasulyesi yağı	0.300 mg
Sakkaroz	1.520 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çiğneme tableti.

Kenarları eğimli, yuvarlak şekilli, beyaz ila beyazımsı renkte ve bir tarafında "D" yazısı bulunan çiğneme tableti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yaşlılardaki D vitamini ve kalsiyumun kombine eksikliklerinin düzeltilmesi; D vitamini ve kalsiyum eksikliği tanısı konmuş olan hastalarda özgün osteoporoz tedavisinde ya da benzer eksikliklerin riskinin yüksek olduğu hastaların tedavisinde ek olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve yaşlılar

Tercihen yemeklerden sonra günde 2 kez 1 tablet. Bölüm 4.4 ve 4.5'te belirtildiği üzere, kalsiyum düzeylerinin takibi sırasında gerekli görüldüğü takdirde doz azaltımı yapılabilir.

Hamileler için önerilen doz: günde 1 tablet.

Uygulama şekli:

Tabletler çiğnenebilir ya da emilebilir, bütün olarak yutulmamalıdır. Tabletlerin yemekten sonra alınması tercih edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanıma uygun değildir

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyon için özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Kalsiyum, kolekalsiferol ve içeriğindeki maddelerden herhangi birine (özellikle soya fasulyesi yağı) aşırı duyarlılık
- Böbrek taşları (nefrolitiazis, nefrokalsinozis)
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Hiperkalsüri ve hiperkalsemiye sebep olabilen hastalık ve/veya durumlarda (myeloma, kemik metastazları, primer hiperparatiroidi)
- D hipervitaminozu

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- ZENTİUS D tabletleri çocuk ve adölesanların kullanmasına uygun değildir.
- Uzun süreli tedavilerde, serum ve idrardaki kalsiyum düzeyleri ve serum kreatinin ölçümü ile böbrek fonksiyonları takip edilmelidir. Takip, özellikle kalp glikozidleri veya diüretiklerle birlikte kullanan yaşlı hastalarda önemlidir. Hiperkalsemi ya da böbrek fonksiyonlarında bozulma belirtileri görüldüğünde doz azaltılmalı ya da tedavi kesilmelidir. İdrarda kalsiyum 7,5 mmol/24 s (300 mg/24 s) düzeyini aştığında tedaviye ara verilmelidir.
- D vitamini içeren diğer ilaçlar ya da gıda takviyeleri ile birlikte kullanılması durumunda D vitamini dozu (400 I.U.) ayarlanmalıdır.
- Ek D vitamini veya kalsiyum uygulaması tıbbi gözetim altındayken verilmelidir. Bu gibi durumlarda, plazmada ve idrardaki kalsiyum düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir.
- D vitamininin aktif metabolitine metabolizasyonunu hızlandırma riski nedeniyle, sarkoidozis hastalarına dikkatle reçete edilmelidir. Bu hastalarda idrar ve plazma kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir.
- Böbrek yetersizliği olan hastalarda D vitamini metabolizması bozulmuştur, kolekalsiferol ile tedavi edildikleri takdirde, kalsiyum ve fosfat hemostazı takip edilmelidir. Yumuşak doku kalsifikasyonu riski göz önünde bulundurulmalıdır.
- Hiperkalsemi riskindeki artış nedeniyle osteoporozu olan immobilize hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Fenilalanin kaynağı olan aspartam içermektedir. Fenilketonürisi olan kişilerde zararlı olabilir.
- Hidrojene edilmiş soya fasulyesi yağı içermektedir ve fıstık ya da soyaya karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

- Laktoz içerdiğinden, nadir kalıtsal galaktoz entoleransı, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- Sorbitol içerdiğinden nadir kalıtsal, fruktoz entolerans-problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- Sukroz içerdiğinden, fruktoz entoleransı, glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu veya sukroz-izomaltos yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Dişlere zarar verebilir.

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Fenitoin ve barbituratlar ile birlikte kullanıldığında, metabolizması arttığından D3 vitamininin etkisi azalabilir.
- Bifosfonat, sodyum florür ya da florokinolonlarla eş zamanlı kullanılması durumunda, gastrointestinal emilimi azalabileceğinden, bu ürünlerin ZENTIUS D alımından en az 3 saat önce alınması gerekir.
- Tiyazid grubu diüretiklerle birlikte kullanılması durumunda, kalsiyumun böbreklerden atılımını azaltabileceğinden, plazmadaki kalsiyum düzeylerinin düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir.
- Glukokortikoidler ile birlikte kullanılması durumunda D₃ vitamininin etkisi azalabilir.
- Kalsiyum karbonat, eşzamanlı kullanılması durumunda tetrasiklin preparatlarının emilimini etkileyebilir. Bu nedenle, tetrasiklin preparatlarının oral yolla kalsiyum alımından en az iki saat önce veya dört ila altı saat sonra alınmaları önerilir.
- Kalsiyum ve D vitamini tedavisi sırasında hiperkalsemi, digoksin ve diğer kalp glikozidlerinin toksisitesini artırabilir. Elektrokardiyografi (EKG) ve serum kalsiyum düzeyleri ile hastalar izlenmelidir.
- Orlistat, kolestiramin gibi iyon değişim reçineleri ya da parafin yağı gibi laksatifler ile kombine tedavi, D vitamininin gastrointestinal emilimini azaltabilir.
- Kalsiyum tuzları, demir, çinko veya stronsiyum ranelatin emilimini azaltabilir. Bu nedenle, demir, çinko veya stronsiyum ranelat preparatları kalsiyum preparatları ile en az iki saat aralık ile alınmalıdır.
- Kalsiyum tuzları, estramustin veya tiroid hormonlarının emilimini azaltabilir. ZENTIUS D alımı ile bu ilaçların alımı arasında en az iki saat aralık olmalıdır.
- Okzalik asit (ıspanak ve ravenkte bulunur) ve fitik asit (tahılların tümünde bulunur) kalsiyum iyonları ile çözünmeyen bileşikler oluşturarak, kalsiyum emilimini azaltabilir. Hastalar yüksek miktarda okzalik asit veya fitik asit içeren besinleri yedikten en az iki saat sonra kalsiyum içeren ürünleri almalıdırlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gebelik öncesinde kalsiyum ve D vitamini yetersizliği durumlarında kullanılabilir.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında günlük kalsiyum alımı 1500 mg'ı ve D vitamini alımı 600 IU'yu aşmamalıdır. Hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda D vitamininin üreme toksisitesine yol açtığı gösterilmiştir. Gebe kadınlarda, fetüs gelişimi üzerinde advers etkiler oluşturabilecek kalıcı hiperkalsemiye yol açabileceğinden, kalsiyum ve kolekalsiferolün aşırı dozlarda alınımından kaçınılmalıdır. Terapötik dozlardaki D vitamininin insanlarda teratojenik olduğuna dair bir bulguya rastlanmamıştır. ZENTİUS D gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

ZENTİUS D emzirme döneminde de kullanılabilir. Kalsiyum ve D vitamini anne sütüne geçebilir. Çocuğa ayrıca D vitamini veriliyorsa bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

ZENTİUS D'nin üreme yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik herhangi çalışma yapılmamıştır. Herhangi bir etki beklenmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göre aşağıdaki şekilde listelenmiştir. Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor (mevcut verilere göre öngörülemiyor): Anjiyoödem ve larengeal ödem gibi ciddi alerjik (aşırı duyarlılık) reaksiyonları

Metabolizma ve Beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri

Gastrointestinal hastalıkları:

Seyrek: Kabızlık, şişkinlik, bulantı, karın ağrısı ve ishal

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Kaşıntı, döküntü ve ürtiker

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda hipervitaminoz ve hiperkalsemi oluşur. Hiperkalsemi semptomları arasında iştahsızlık, susuzluk, bulantı, kusma, kabızlık, karın ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, zihinsel bozukluklar, polidipsi, poliüri, kemik ağrısı, nefrokalsinozis, böbrek taşı ve ciddi vakalarda kardiyak aritmiler görülebilir.

Aşırı hiperkalsemi koma ve ölümlerle sonuçlanabilir. İnatçı ve yüksek kalsiyum düzeyleri geri dönüşümsüz böbrek hasarına ve yumuşak doku kalsifikasyonlarına yol açabilir.

Tedavisi:

Kalsiyum ve D vitamini tedavisi kesilmelidir. Tiyazid grubu diüretikler, lityum, A vitamini, D vitamini ve kalp glikozidleri ile tedaviler de kesilmelidir.

Bilinci geri gelmeyen hastalarda midenin boşaltılması gerekebilir. Rehidrasyon yapılabilir. Ayrıca doz aşımının şiddetine bağlı olarak kıvrım diüretikleri, bifosfonatlar, kalsitonin ve kortikosteroidler ile izole veya kombine tedavi. Serum elektrolitleri, böbrek fonksiyonları ve diürez takip edilmelidir. Şiddetli olgularda, EKG ve CVP izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kalsiyum, diğer ilaçlar ile kombine
ATC Kodu: A12AX

- D vitaminin yetersiz alımı durumunda D vitaminini düzeltir. Kalsiyumun intestinal emilimini artırır. Yaşlılardaki optimal D vitamini miktarı 500 – 1000 I.U./gün.
- Kalsiyum alımı, diyetteki yetersiz kalsiyumu tamamlar. Yaşlılarda, en yaygın kabul gören kalsiyum ihtiyacı 1500 mg/gün'dür.
- D vitamini ve kalsiyum, sekonder senil hiperparatiroidizmi düzeltir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kalsiyum karbonat:

Emilim:

Midede, kalsiyum karbonat, pH'a bağlı olarak kalsiyum iyonlarını serbest bırakır. Kalsiyum karbonat şeklinde verildiğinde %20 – 30 kadarı emilir ve emilim çoğunlukla, D vitaminine bağımlı, çözünür aktif taşıma ile duodenumda gerçekleşir. İyonize kalsiyumun emilimi barsak mukozası tarafından gerçekleştirilir. Uzun süreli ve yüksek dozlarda çözünmüş, iyonize kalsiyum alımıyla intestinal emilim artar. Asidik ortam kalsiyum çözünürlüğünün artmasına sebep olur. Normal erişkinlerde absorbe edilen ortalama 360 mg kalsiyumun yarıdan biraz fazlası (190 mg), barsak salgı bezleri tarafından dışarı salındığından net absorpsiyon 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 esas kalsiyum deposunu oluştururlar. Kemiklerle vücut sıvıları arasında sürekli olarak kalsiyum alışverişi yapılır; kararlı durumda günlük giriş ve çıkış birbirine eşittir. İyonize kalsiyum hamilelik süresinde plasentadan geçer ve emzirme döneminde anne sütüne karışır.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum çözünmeyen tuzlarına dönüştürülerek vücuttan atılır.

Eliminasyon:

İyonize kalsiyumun %80'i dışkı ile kısmi olarak da idrarla atılır. Kalsiyumun büyük bir kısmı emzirme sırasında süte karışır, ayrıca çok az bir miktarı ter ile atılmaktadır.

D vitamini

Emilim:

D2 ve D3 vitaminleri ince barsaktan emilirler; bu olay besinsel lipidlerin emiliminde olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. D3 vitamini daha çabuk ve daha fazla emilir. Karaciğer ve safra hastalıklarında ve yağları sindirememeye (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) barsaktan yaklaşık %90 oranında emilir.

Dağılım:

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 metabolitininki 3–5 gün kadardır. D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir, karaciğerde ve yağ dokusunda birikirler; buradaki vitamin stokları depo görevini yapar. Günlük vitamin alımındaki eksiklik veya yokluk; bu rezervuar sayesinde altı aya kadar telafi edilebilir.

Biyotransformasyon:

Kolekalsiferol iki basamaklı bir biyotransformasyona uğrayarak asıl etkin şekli olan 1,25-(OH)2D3'e (kalsitrol) 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. Dolaşımda 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, 1 α -hidroksilasyon basamağıdır ve böbreklerde proksimal tubuluslarda olur. Orada 25-hidroksikolekalsiferol, mitokondriyel bir sitokrom P450 enzimi olan 1 α -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 α -hidroksilaz böbrek dışında, plasenta, desidua (amniyon zarı), cilt ve granülomatoz 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, 1 α -hidroksilazı indükler; hiperfosfatemi ise inhibe eder. Adı geçen enzim, kalsitonin tarafından etkilenmez veya zayıf şekilde inhibe edilebilir.

Eliminasyon:

D vitaminleri ve metabolitleri, steroidler gibi karaciğerde hidroksillenmek ve konjugasyon ile 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'ününün 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 kısmi 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.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvan çalışmalarında, insandaki terapötik aralığın çok üzerindeki dozlarda teratojenisite gözlenmiştir. KÜB'ün diğer bölümlerinde belirtilenlere eklenecek, güvenlik değerlendirmesi ile ilişkili başka bir bilgi yoktur

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Sorbitol (E 420)
- Maltodekstrin
- Kroskarmelloz sodyum (E 468)
- Aspartam (E 951)
- Sakkarin sodyum (E 954)
- Laktoz monohidrat
- Anason esansı (doğal maddelere özdeş aroma verici maddeler, doğal aroma verici preparatlar, maltodekstrin)
- Nane esansı (doğal aroma verici preparatlar, maltodekstrin, pulegon)
- Melas esansı (doğal maddelere özdeş aroma verici maddeler, doğal aroma verici preparatlar, maltodekstrin, trietil sitrat)
- Magnezyum stearat
- DL- α -tokoferol (E 307)
- Hidrojene edilmiş soya-fasulyesi yağı
- Jelatin
- Sukroz
- Mısır nişastası

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin üzerinde saklamayınız.

Nemden koruyabilmek için orijinal ambalajının içinde saklayınız.

6.5 Ambalajın Yapısı ve İçeriği

PE kapak ile kapatılmış, yüksek yoğunluklu polietilen tablet kabı.

Tablet kutusu içinde 60 çiğneme tableti bulunmaktadır.

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.

6. RUHSAT SAHİBİ

ITF İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Emniyetevler Mah.Büyükdere Cad.
Sapphire Residence Kat:12 No: 1206
Kağıthane-Levent-34415-İstanbul
Tel: 0212 282 15 05
info@itfilac.com

7. RUHSAT NUMARASI

129/94

8. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02 Nisan 2010

Ruhsat yenileme tarihi:

9. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ