KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

D3 TOTAL 200.000 I.U./10 mL oral damla, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 mL çözelti;
Etkin madde:
Kolekalsiferol.....0,5 mg (20.000 I.U.) (koyun yünü yağı kaynaklı)
Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral damla, çözelti
Sarı renkli, hafif karakteristik kokulu, yağlı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

D3 TOTAL; D vitamini eksikliği tedavisinde, idamesinde ve profilaksisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

1 mL D3 TOTAL çözeltisi 25 damladır. 1 damla yaklaşık 800 I.U. kolekalsiferol içerir.

İlacın nasıl kullanılacağına doktor karar verecektir. Doktorun tavsiyesine göre kullanılmalıdır.

Yaş Grubu	**Profilaksi/İdame Önerilen Doz**	**D vitamini eksikliği Tedavi Dozu**		**İdame Tedavide Ve Riskli Grupların Profilaksisi için Tolere Edilebilen En Yüksek Doz**
		Günlük tedavi**	**Haftalık uygulama**	
Yeni doğan	400 I.U./gün (10 mcg/gün)	1000 I.U./gün (25 mcg/gün)	YOK	1000 I.U./gün (25 mcg/gün)
1 ay-1 yaş	400 I.U./gün (10 mcg/gün)	2000-3000 I.U./gün (50-75mcg/gün)	YOK	1500 I.U./gün (37,5 mcg/gün)
1-10 yaş	400-800* I.U./gün (10-20 mcg/gün)	3000-5000 I.U./gün (75-125 mcg/gün)	YOK	2000 I.U./gün (50 mcg/gün)
11-18 yaş	400-800* I.U./gün (10-20 mcg/gün)	3000-5000 I.U./gün (75-125	YOK	4000 I.U./gün (100 mcg/gün)

		mcg/gün)		
18 yaş üstü erişkinler	600-1500 I.U./gün (15-37,5 mcg/gün)	7000-10.000 I.U./gün (175- 250 mcg/gün)	50.000 I.U./hafta (1250 mcg/hafta)***	4000 I.U./gün (100 mcg/gün)

** Gerektiğinde 1000 I.U.'ye kadar çıkılabilir*
*** 6-8 haftaya kadar kullanılabilir.*
**** Günlük yerine haftalık doz uygulanmak istenirse 50.000 I.U. tek seferde haftalık doz olarak 6-8 haftaya kadar kullanılabilir. Tek seferde 50.000 I.U.'den fazla D vitamini kullanılması önerilmez.*

D vitamini içeren ilaçların gebelikte rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, gerektiğinde hekim kontrolünde kullanılmalıdır.

D vitamini içeren ilaçların gebelikte profilaksi amacıyla kullanımında maksimum doz 1.000 I.U./gün'ü geçmemelidir.

Uygulama şekli:
D3 TOTAL oral yoldan uygulanır.

Süt çocukları veya injeksiyon uygulanamayan kişilerde oral yol tercih edilir. Süt çocuklarına besin maddelerine karıştırılarak uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Hafif ve orta böbrek yetmezliği olan olgularda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Uzun süreli bir D3 TOTAL tedavisi sırasında serumdaki ve idrardaki kalsiyum seviyeleri düzenli olarak kontrol edilmeli ve böbrek fonksiyonları da serum kreatinin seviyesi ölçülerek izlenmelidir. Gerekirse, serum kalsiyum değerlerine uygun bir doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5). Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:
Doz ayarlaması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:
Sadece doktor tavsiyesi doğrultusunda kullanılmalıdır. Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi bölümünde belirtildiği şekilde uygulanır.

Geriyatrik popülasyon:
Veri yoktur.

Laktasyon dönemi:
Sadece doktor tavsiyesi doğrultusunda;
Vitamin D yetmezliğinin tedavisinde: Günde 1-5 damla (800-4000 I.U.)
Yetmezliğin tedavisini takip eden dönemde idame için ve D vitamini eksikliğinin önlenmesi için: Günde 1-2 damla (800-1600 IU).

4.3. Kontrendikasyonlar
• D3 TOTAL, D vitaminine ya da bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
• D vitamini hipervitaminozu, hiperkalsemi, hiperkalsiüri durumlarında, ağır böbrek yetmezliğinde, ciddi arteriyosklerozu olan hastalarda kalsiyum içeren böbrek taşı olan hastalarda ve kalsiyum hipersensivitesinde de kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
D vitamini içeren ilaçların gebelikte rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, gerektiğinde hekim kontrolünde kullanılmalıdır.

D vitamini içeren ilaçların gebelikte profilaksi amacıyla kullanımında maksimum doz 1.000 I.U./gün'ü geçmemelidir.

Uzun süreli tedavi sırasında serum ve idrar kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve böbrek fonksiyonları serum kreatinin ölçümleri ile izlenmelidir. Gerekirse doz serum kalsiyum seviyelerine göre ayarlanmalıdır.

Hiperkalsemi veya böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda doz azaltılmalı veya tedavi kesilmelidir.

D vitamini içeren başka ilaçların reçete edilmiş olması durumunda, D3 TOTAL'deki D vitamini dikkate alınmalıdır. İlave D vitamini veya kalsiyum verme işlemi sadece hekim gözetiminde gerçekleştirilmelidir. Bu tür durumlarda serumdaki ve idrardaki kalsiyum seviyesi izlenmelidir.

D3 TOTAL ile uzun süreli tedavi sırasında serum kreatinin ölçülerek böbrek fonksiyonu izlenmelidir. D3 TOTAL, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve kalsiyum ve fosfat seviyeleri üzerindeki etkisi izlenmelidir. Yumuşak doku kalsifikasyonu riski dikkate alınmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, kolekalsiferol formundaki D vitamini normal olarak metabolize edilmez ve bu durumda diğer D vitamini formları kullanılmalıdır.

Kalsiyum içeren böbrek taşlarının oluşmasına eğilim olması durumunda D3 TOTAL kullanılmamalıdır.

Renal kalsiyum ve fosfat atılımı bozuk olan hastalarda, benzotiadiazin türevleri ile tedavide ve immobilize hastalarda D3 TOTAL çok dikkatli şekilde uygulanmalıdır (hiperkalsemi,

hiperkalsiüri riski). Bu hastalarda plazmadaki ve idrardaki kalsiyum seviyesi izlenmelidir.

Sarkoidozlu hastalarda D3 TOTAL çok dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır, çünkü bu durumda D vitamininin daha güçlü bir şekilde aktif metabolitlerine dönüşme riski vardır. Bu hastalarda plazmadaki ve idrardaki kalsiyum seviyesi izlenmelidir.

D3 TOTAL, immobilizasyondan dolayı osteoporozlu hastalara (artan hiperkalsemi riski) dikkatle reçete edilmelidir.

D3 TOTAL, kardiyak glikozitler veya tiyazid diüretikleri ile birlikte tedavi gören hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Psödo-hipoparatiroidde D3 TOTAL kullanılmamalıdır (D vitamini ihtiyacı faz şeklinde normal D vitamini hassasiyeti nedeniyle düşmüş olabilmekte, bu da uzun süreli aşırı doz riski doğurmaktadır). Bu amaçla daha kolay yönetilebilen D vitamini türevleri bulunmaktadır.

Özellikle bebeklerde, D vitamini içeren diğer ürünlerin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rifampisin, karbamazepin, fenitoin, barbitüratlar (örneğin, fenobarbital, primidon) ve glukokortikoidler gibi CYP450 metabolik enzimlerinin indükleyicileri, artan inaktivasyon nedeniyle D vitamininin etkinliğini azaltabilir. Bu tıbbi ürünlerin birlikte kullanılması D vitamini gereksinimini arttırabilir. İzoniazid, D vitamininin metabolik aktivasyonunun inhibisyonu nedeniyle D_3 vitamininin etkinliğini azaltabilir.

Tiazid içeren diüretikler renal kalsiyum atılımının azalması sonucunda hiperkalsemiye neden olabilir. Uzun süreli bir tedavide plazmadaki ve idrardaki kalsiyum seviyesinin izlenmesi gerekir.

Glukokortikoidler ile eş zamanlı kullanılması, D vitamininin etkisini azaltabilir.

Kardiyak glikozitler ile birlikte tedavi hiperkalsemi nedeniyle toksisitelerini artırabilir (aritmi riski). Sıkı tıbbi gözetim ve gerekirse EKG ve serum kalsiyum seviyelerinin izlenmesi gerekir.

Kolestiramin ve orlistat gibi yağ malabsorbsiyonuna yol açan ilaçlarveya parafin yağı gibi laksatifler ile eş zamanlı tedavi, D vitamininin gastrointestinal emilimini azaltabilir.

Sitotoksik ajan olan aktinomisin ve imidazol türevi antifungal ajanlar, 25- OH D'nin böbrek enzimi olan 25-hidroksivitamin D-1-hidroksilaz tarafından 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümünü engelleyerek D vitamini aktivitesini etkiler.

D vitamini metabolitleri veya analogları (örn. kalsitriol): D3 TOTAL ile kombinasyonu

sadece istisnai durumlarda önerilir. Plazma kalsiyum seviyelerinin izlenmesi gerekir.

Artan paratiroid hormon seviyeleri, D vitamini metabolizmasını arttırabilir ve böylece D vitamini ihtiyacını artırabilir.

Magnezyum içeren ilaçlar (örn. antasitler) tedavi sırasında kullanılmamalıdır, çünkü bu hipermagnezemiye yol açabilir.

D_3 vitamini alüminyumun bağırsak emilimini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi:C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Doğum kontrolü ile ilgili veri yoktur.

Gebelik dönemi
D vitamini içeren ilaçların gebelikte rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, gerektiğinde hekim kontrolünde kullanılmalıdır.

D vitamini içeren ilaçların gebelikte profilaksi amacıyla kullanımında maksimum doz 1.000 I.U./gün'ü geçmemelidir. Gebe kadınlarda kolekalsiferol kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır veya sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3.).

Günde 400 I.U.'luk günlük dozlar
Belirtilen doz aralığında şimdiye kadar bilinen bir risk yoktur.
Gebelikte uzun süreli aşırı D vitamini dozları engellenmelidir, çünkü bunun neden olacağı bir hiperkalsemi çocukta bedensel ve zihinsel bir retardasyona, supravalvuler aort stenozuna ve retinopatiye neden olabilir.

Günde 400 I.U.'yu aşan günlük dozlar
Gebelik sırasında D3 TOTAL sadece kesin endikasyon tanısı ile alınmalı ve sadece eksikliğin dengelenmesi için kesinlikle gerekli olan dozla sınırlanmalıdır. Gebelikte aşırı dozlarda D vitamini engellenmelidir, çünkü uzun süre kalıcı bir hiperkalsemi çocukta bedensel ve zihinsel bir retardasyona, supravalvuler aort stenozuna ve retinopatiye neden olabilir.

Laktasyon dönemi
D vitamini ve metabolizma ürünleri anne sütüne geçmektedir. Farmakolojik dozda D vitamini alan emziren annelerin bebeklerinde hiperkalsemi riski vardır. Çocuk ek D vitamini alırsa bu durum dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler
Geniş kapsamlı klinik çalışmalar yapılmamış olması nedeniyle istenmeyen etkilerin görülme sıklığı bilinmemektedir.

D3 TOTAL'in normal dozlar ve sürelerde yan etki olasılığı azdır. D_3 vitamininin yüksek dozlarda verilmesi ve tedavi süresinin kontrolsüz bir şekilde uzatılması sonucu aşağıdaki istenmeyen etkiler gelişebilir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre aşağıdaki gibi listelenmiştir.
Sıklıklar: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 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 ve hiperkalsiüri

Gastrointestinal hastalıklar
Bilinmiyor: Konstipasyon, şişkinlik, mide bulantısı, karın ağrısı, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Kaşıntı, döküntü, ürtiker gibi aşın duyarlılık reaksiyonları

<u>Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması</u>
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
Doz aşımı hipervitaminoza ve hiperkalsemiye yol açabilir. Hipervitaminoz, baş ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, gastrointestinal rahatsızlıklar (bulantı, kusma, kabızlık) ve büyüme bozuklukları gibi karakteristik semptomlarda ifade edilir.

Kalıcı hiperkalsemi, poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, kabızlık, kas zayıflığı, parezi, dinamizm, noktüri, proteinüri, anoreksi, hiperkolesterolemi, yüksek transaminaz seviyeleri, kardiyak aritmiler, hipertansiyon ve radyografik olarak saptanabilir yumuşak doku kalsifikasyonuna yol açabilir.

D vitamini etkisi şiddetli aşırı dozda tersine çevrilir. Kemikler kireçlenir ve kandaki ve idrardaki kalsiyum seviyeleri artar. Doku, kan damarları ve böbreklerde kalsifikasyon meydana gelebilir. Ayrıca, psikoza kadar zihinsel değişiklikler meydana gelebilir.

Tedavi
D vitamini tedavisi derhal kesilmeli ve zehirlenme olduğu takdirde dehidrasyon düzenlenmelidir. Diğer önlemler: düşük kalsiyum, kalsitonin, glukokortikoidler diyeti.

Özel bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Bir yetişkinin günlük ihtiyacı 320 I.U.'ya eşdeğer olarak 8 mcg'dır. Sağlıklı erişkinler ihtiyaçlarını yeterli miktarda güneş ışınına maruz kalarak kendi sentezleriyle karşılayabilirler. Gıda maddeleriyle temin sadece ikinci derecede önemli olmakla beraber, kritik koşullarda (hava koşulları, yaşam şekli) önemli olabilir.

D vitamini açısından zengin besinler özellikle balık karaciğeri yağı ve balık olup, daha düşük miktarlarda et, yumurta beyazı, süt, süt ürünleri ve avokadoda da bulunmaktadır.

Eksiklik belirtileri diğerlerinin yanı sıra olgunlaşmadan erken doğanlarda, altı aydan fazla süre kalsiyum içeren ek besin olmaksızın sadece anne sütü alan süt çocuklarında ve sıkı bir şekilde vejetaryen beslenen çocuklarda ortaya çıkabilir. Erişkinlerde ender olarak ortaya çıkan D vitamini eksikliğinin nedeni yetersiz beslenme, yetersiz UV ışını, malabsorpsiyon ve maldijestiyon, karaciğer sirozu ile böbrek yetmezliği olabilir.

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vitamin D ve analogları, kolekalsiferol
ATC kodu: A11CC05

Kolekalsiferol (Vitamin D_3) UV ışınlarının etkisiyle deride oluşturulur ve iki hidroksilasyon kademesinde önce karaciğerde (Pozisyon 25) ve ardından böbrek dokusunda (Pozisyon 1) biyolojik aktif formuna (1,25-dihidroksikolekalsiferol) dönüşür. 1,25-dihidroksikolekalsiferol parathormon ve kalsitonin ile birlikte kalsiyum ve fosfat dengesinin düzenlenmesinde rol almaktadır. Vitamin D_3 biyolojik aktif halde iken intestinal kalsiyum rezorpsiyonunu, kalsiyumun osteoidin içine girmesini ve kalsiyumun kemik dokusundan salınmasını stimüle eder. D vitamini eksikliğinde iskelette kalsifikasyon olmaz (raşitizm) veya kemiklerde dekalsifikasyon meydana gelir (osteomalazi). Kalsiyum ve/veya D vitamini eksikliği

parathormonun artan geri dönüşlü sekresyonunu teşvik eder. Bu sekonder hiperparatiroidi kemiklerde daha fazla kemik yapım yıkımına, bu ise kemiklerin kırılgan olmasına ve fraktürlere neden olur.

Üretim, fizyolojik regülasyon ve etki mekanizmasına göre Vitamin D_3 olarak adlandırılan ürün, bir steroid hormonun ön aşaması olarak kabul edilmelidir. Kolekalsiferol ihtiyacı deride fizyolojik olarak üretilmenin yanı sıra besinle veya farmakolojik olarak takviye edilebilir. D vitamini bir ilaç ürünü olarak alındığında sentezindeki fizyolojik ürün inhibisyon basamağı atlandığından aşırı dozlar ve intoksikasyonlar oluşması mümkündür. Ergokalsiferol (Vitamin D_2) bitkilerde oluşmaktadır. İnsanlar tarafından kolekalsiferol gibi metabolik olarak aktive edilmekte ve gerek kantitatif gerekse kalitatif açıdan aynı etkileri yapmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Besinle alınan D vitamini besin lipitleri ile birlikte hemen hemen tamamen emilir. Daha yüksek dozlar yaklaşık 2/3'lük bir emilim oranıyla alınır.

Dağılım:

D vitamini kasta ve yağ dokusunda depolanır ve bu nedenle de biyolojik yarılanma ömrü uzundur. Yüksek D vitamini dozlarından sonra serumdaki 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu aylarca yüksek olabilir. Aşırı dozun neden olduğu hiperkalsemiler haftalarda sürebilir (Bkz. Bölüm 4.9.).

Biyotransformasyon:

D vitamini deride UV ışınının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. D vitamini spesifik bir transport proteininin yardımıyla karaciğere gider ve orada mikrozomal bir hidroksilaz ile 25-hidroksi-kolekalsiferole metabolize olur. D_3 vitamininin aktif formu, karaciğer ve böbreklerdeki kolekalsiferolün hidroksilasyonu ile oluşturulan 1,25-dihidroksikolekalsiferol' dür.

Eliminasyon:

D vitamini ve metabolitleri safrayla/ dışkıyla atılır. İdrarda az miktarda görülür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hamilelik boyunca vitamin D_3 doz aşımı farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda malformasyona sebep olur (iskelet ile ilgili bozukluklar, mikrosefali, kardiyak malformasyonu). Aşırı dozda D vitamini ile tedavi edilen hamile tavşanların çoğunun, supravalvüler aort darlığına anatomik olarak benzer lezyonlar vardır. Ek olarak aort daralması olmayan yavrular, akut D vitamini toksisitesini takiben yetişkinlerinkine benzer vaskülotoksisite gösterir.

Kolekalsiferolün potansiyel mutajenik veya kanserojen aktivitesi yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Butil hidroksi toluen (E 321)
Rafine edilmiş ayçiçek yağı

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında, ağzı sıkıca kapalı olarak ışıktan uzakta saklanmalıdır. Açıldıktan sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında 6 ay saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
D3 TOTAL, vidalı emniyet çemberli, beyaz, opak polipropilen kapaklı 14 mL'lik amber renkli cam şişe içerisinde ambalajlanmıştır. Kapak; şişe ağzına geçmeli, damlalıklı, alçak dansiteli polietilen iç tıpa içermektedir. Bir kutu içinde 10 mL bitmiş ürün içeren 14 mL'lik cam şişe ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Argis İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Yenimahalle/Ankara/TÜRKİYE
Tel: 0 312 255 54 74
Fax: 0 312 255 54 72

8. RUHSAT NUMARASI

2022/592

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.10.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ