

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONZELA® 50.000 I.U./15 ml Oral Damla, Çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir şişede (15 ml) 50.000 I.U. Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) (koyun yünü yağından elde edilen)

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral damla

Açık sarı renkli yağlı solüsyon.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

D vitamini eksikliği tedavisinde, idamesinde ve profilaksisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

1 ml ONZELA solüsyonu 25 damladır.

İlacın nasıl kullanılacağına doktor karar verecektir. Hastalar doktorun tavsiyesine göre kullanılmalıdır.

| Yaş Grubu  | Profilaksi/İdame Önerilen Doz | D Vitamini Eksikliği Tedavi Dozu |                   | İdame Tedavide Ve Riskli Grupların Profilaksisi İçin Tolere Edilebilen En Yüksek Doz |
|------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|--|
|            |                               | Günlük tedavi **                 | Haftalık uygulama |  |
| Yeni doğan | 400 IU/gün<br>(10 µg/gün)     | 1000 IU/gün<br>(25 µg/gün)       | YOK               | 1000 IU/gün<br>(25 µg/gün)   |

|                              |                                     |  |  |                              |
|------------------------------|-------------------------------------|--|--|------------------------------|
| 1 ay-1 yaş                   | 400 IU/gün<br>(10 µg/gün)           | 2000-3000<br>IU/gün<br>(50-75 µg/gün)      | YOK                                      | 1500 IU/gün<br>(37.5 µg/gün) |
| 1-10 yaş                     | 400-800* IU/gün<br>(10-20 µg/gün)   | 3000-5000<br>IU/gün (75-125<br>µg/gün)     | YOK                                      | 2000 IU/gün<br>(50 µg/gün)   |
| 11-18 yaş                    | 400-800* IU/gün<br>(10-20 µg/gün)   | 3000-5000<br>IU/gün (75-125<br>µg/gün)     | YOK                                      | 4000 IU/gün<br>(100 µg/gün)  |
| 18 yaş<br>üstü<br>erişkinler | 600-1500 IU/gün<br>(15-37.5 µg/gün) | 7000-10.000<br>IU/gün (175-<br>250 µg/gün) | 50.000 IU/hafta<br>(1250<br>µg/hafta)*** | 4000 IU/gün<br>(100 µg/gün)  |

\* Gerektiğinde 1000 IU 'ye kadar çıkılabilir

\*\* 6-8 haftaya kadar kullanılabilir.

\*\*\* Günlük yerine haftalık doz uygulanmak istenirse 50.000 IU tek seferde haftalık doz olarak 6-8 haftaya kadar kullanılabilir. Tek seferde 50.000 IU'den fazla D vitamini kullanılması önerilmez.

### Uygulama şekli:

ONZELA oral yoldan uygulanır.

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

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Karaciğer yetmezliği:

Veri yoktur.

#### Böbrek yetmezliği:

Ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsiyum ile birlikte kullanılmamalıdır.

Uzun süreli bir ONZELA 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). Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir

#### Pediyatrik popülasyon:

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi bölümünde belirtildiği şekilde uygulanır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

ONZELA, D vitaminine ya da bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Ağır hipertansiyon, ileri seviyede arterioskleroz ve aktif akciğer tüberkülozunda uzun süre yüksek dozda kullanılması kontrendikedir.

D vitamini hipervitaminozu, hiperkalsemi, hiperkalsiüri durumlarında kalsiyum içeren böbrek taşı olan hastalarda, ciddi böbrek yetmezliğinde ve kalsiyum hipersensivitesinde de kontrendikedir.

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

- Hareketliliği kısıtlanmış
- Benzotiyadiazin türevleri ile tedavi edilen
- Böbrek taşı geçmişi olan
- Sarkoidozlu
- Pseudohipoparatiroidizmli hastalar için özel bir uyarı yapılmalıdır.

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

D vitamini içeren ilaçların gebelikte profilaksi amacıyla kullanımında maksimum doz 1000 IU/gün'ü geçmemelidir.

Eğer ONZELA, vitamin D<sub>3</sub> içeren diğer ürünler ile birlikte verilecekse, toplam vitamin D dozuna dikkat edilmelidir. Vitamin D yağda çözünür ve vücutta birikebilir. Bu durum doz aşımında ve aşırı dozlarla uzun süreli tedavide toksik etkiye neden olabilir.

Yüksek vitamin D<sub>3</sub> dozlarında böbrek taşı geçmişi olan hastaların serum kalsiyum seviyeleri izlenebilir ve bu hastalara özel önem tavsiye edilir.

Renal fonksiyon yetersizliği olan hastalarda vitamin D<sub>3</sub> dikkatli kullanılmalıdır ve kalsiyum ile fosfat seviyelerine etkisi mutlaka izlenmelidir. Yumuşak doku kireçlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Ağır renal yetmezliği olan hastalarda kolekalsiferol formundaki vitamin D normal olarak metabolize olmaz ve bundan dolayı farklı bir vitamin D formuna ihtiyaç

duyulabilir.

Uzun süreli tedavilerde serum ve ürün kalsiyum seviyeleri ve serum kreatini ölçümü ile böbrek fonksiyonları her 3 ila 6 ayda bir mutlaka kontrol edilmelidir. Bu kontroller özellikle yaşlı hastalarda ve kardiyak glikozidleri veya diüretikler ile eş zamanlı tedavide önemlidir. Hiperkalsemi veya azalmış böbrek fonksiyonu semptomlarında doz mutlaka azaltılmalıdır veya tedavi ertelenmelidir.

Vitamin D<sub>3</sub>'ün aktif metaboliti (125-dihidroksikolekalsiferol) fosfat dengesini etkileyebilir. Bundan dolayı, fosfat seviyelerindeki artış durumunda fosfat bağlayıcılar ile tedavi düşünülmelidir.

Vitamin D<sub>3</sub>, sarkoidoz ve diğer granümatöz bozuklukları bulunan hastalarda, vitamin D'nin aktif formuna metabolizasyonunda artış riski nedeniyle dikkatle verilmelidir. Bu hastalar serum ve üründeki kalsiyum içeriği hususunda izlenmelidirler.

D vitamininin terapötik indeksi bebek ve çocuklarda oldukça düşüktür. Hiperkalsemi uzun sürerse bebeklerde mental ve fiziksel gelişmede gerileme yapar. Farmakolojik dozda D vitamini alan emziren annelerin bebeklerinde hiperkalsemi riski vardır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yapan antikonvülsanlar, hidantoin, rifampisin, barbitüratlar veya pirimidon ile birlikte kullanıldığında vitamin D aktivitesi azalabilir. Kalsitonin, etidronat, galyum nitrat, pamidronat veya pliamisin ile hiperkalsemi tedavisinde aynı anda birlikte kullanımı adı geçen bu ilaçları antagonize eder.

Yüksek dozda kalsiyum içeren ilaçlar veya diüretikler ve tiazid ile aynı anda birlikte kullanıldığında hiperkalsemi riski artar. Bununla birlikte, vitamin D ve kalsiyumun birlikte verilmesi gereken yaşlı ve yüksek risk gruplarında bu durum bir avantaj olabilmektedir. Bu tür uzun süreli tedavilerde serum kalsiyum konsantrasyonlarının dikkatlice gözlenmesi gereklidir.

D vitamini veya analoglarını içeren diğer ilaçlarla birlikte kullanılması toksisite olasılığının artması nedeni ile tavsiye edilmez. İzonyazid, vitamin D'nin metabolik aktivasyonunu kısıtlaması nedeniyle vitamin D<sub>3</sub> etkinliğini azaltabilir.

Kardiyak glikozidleri ile tedavi edilen hastalar, yüksek kalsiyum seviyelerine karşı duyarlı olabilir ve bu nedenle bu hastaların EKG parametreleri ve kalsiyum seviyeleri mutlaka

izlenmelidir.

Yağ malabsorpsiyonuna neden olabilen, orlistat ve kolestramin gibi, ilaçlar vitamin D absorpsiyonunu azaltabilir.

Metastatik kalsifikasyon tehlikesi nedeniyle D Vitamini hipervitaminozunda hiperkalsemiyi azaltmak için fosfat infüzyonu uygulanmamalıdır.

Sitotoksik ajan aktinomisin ve antifungal ajan imidazol böbrek enzimi 25-hidroksivitamin D-1-hidroksilaz tarafından 25-hidroksivitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümünü inhibe ederek Vitamin D aktivitesini etkilerler.

Glukokortikoidler ile eş zamanlı kullanılması, D vitamininin etkisini azaltabilir.

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

D3 vitamini alüminyumun bağırsak emilimini artırabilir.

#### **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 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 1000 IU/gün'ü geçmemelidir.

Kolekalsiferol'ün (Vitamin D<sub>3</sub>) gebelikte kullanımına ilişkin klinik bilgi mevcut değildir. 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.

ONZELA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır

### **Laktasyon dönemi**

İnsan sütünde vitamin D metabolitlerinin sadece küçük bir miktarı görülür. Yalnızca anne sütü ile beslenen ve güneş ışınları ile çok az temas eden bebeklere vitamin D desteği yapmak gerekebilir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Bilinen bir etkisi yoktur.

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

Bilinen bir etkisi yoktur.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  -  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (mevcut veriden tahmin edilemiyor).

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

ONZELA'nın normal dozlar ve sürelerde yan etki olasılığı azdır. D<sub>3</sub> vitamininin yüksek dozlarda verilmesi ve tedavi süresinin kontrolsüz bir şekilde uzatılması sonucu aşağıdaki istenmeyen etkiler gelişebilir.

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hiperkalsüri, hiperkalsemi ve kanda arta kalan (rezidüel) azot miktarının yükselmesi.

### **Gastrointestinal hastalıkları**

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

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek : Kaşıntı, döküntü, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Poliüri, polidipsi, anüri

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Bilinmiyor: Ateş

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### Belirtiler

Vitamin D'nin akut ve kronik doz aşımı hiperkalsemiye neden olur. Hiperkalsemi belirtileri yorgunluk, psikiyatrik belirtiler (öfori, sersemlik, bilinç bulanıklığı gibi), bulantı, kusma, iştah kaybı, kilo kaybı, susama, poliüri, böbrek taşı oluşumu, nefrokalsinoz, kemiklerde aşırı kireçlenme ve böbrek yetmezliği, EKG değişimleri, aritmi ve pankreatittir.

İzole vakalarda bu yan etkilerin seyri fatal olarak tanımlanmıştır.

Hamilelikte doz aşımı:

Hamilelik boyunca masif dozlar, yeni doğanlarda aortik stenoz sendromu ve idiyopatik hiperkalsemi oluşumu ile bağlantılandırılır. Ayrıca yüzde anomaliler, fiziksel ve mental gerilik, şaşılık, enamel bozukluklar, kraniyosinostoz, süper valvular aortik stenoz, pulmoner stenoz, kasık fıtığı, erkeklerde kriporşidi, kızlarda ikincil cinsiyet karakteristiklerinin erken gelişimi rapor edilmiştir.

Ancak oldukça yüksek dozlar alan hipoparatiroidli annelerden normal çocukların doğmuş olduğunu gösteren bazı vaka raporları da mevcuttur.

##### Tedavi

Vitamin D analogları ile oluşan intoksikasyonlarda D vitamini ve kalsiyum desteği uygulamasına son verilir, düşük kalsiyumlu diyet uygulanır ve i.v. sıvı uygulaması yapılır. Gerektiğinde kalsürik diüretikler (furosemid ve etakrinik asit gibi) kullanılarak serum kalsiyum konsantrasyonları düşürülür. Kalsiyumsuz dialisata karşı hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz de kullanılabilir. Vitamin D yeni alınmışsa daha fazla emilmeyi engellemek

için gastrik lavaj veya kusturma yapılabilir. Kolekalsiferol'ün (Vitamin D<sub>3</sub>) kronik olarak yüksek dozlarla alınması ile oluşan hiperkalsemi 2 ay veya daha fazla sürede sonlanabilir.

Eğer masif doz alındıysa, karbon uygulaması ile birlikte ventriküler boşaltım göz önünde bulundurulmalıdır. Güneş ışığından ve vitamin D uygulamasına devam etmekten kaçınılmalıdır. Yeterli idrar söktürümünü sağlamak için rehidrasyon ve furosemid gibi diüretiklerle tedavi uygulanmalıdır. Hiperkalsemi durumunda bifosfonatlar veya kalsitonin ve kortikosteroidler verilebilir. Tedavi semptomlara yöneliktir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) ve analogları

ATC kodu:A11CC05

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) insanlarda serum fosfat ve kalsiyum konsantrasyonlarını, esas olarak emilimlerini arttırarak yükseltir. Kalsiyumun kemiklerde oluşmasını sağlar. Kalsiyumun ve fosfatın tübüler hücreleri tarafından reabsorpsiyonunu arttırır böylece kalsiyum ve fosfat itrahını azaltır. Paratiroid hormonla birlikte kalsiyum ve fosforun normal seviyelerde kalmasını sağlar. Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) ayrıca kemik rezorpsiyonunu uyarır ve kemiğin normal mineralizasyonu için gereklidir. Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) fizyolojik dozlarda kalsiyumun böbreklerden geri emilimini de arttırır. İndirekt olarak bağırsaktan artan kalsiyum absorpsiyonu aracılığıyla, paratiroid hormon (PTH) sekresyonunu inhibe eder. Vücudun normaldeki günlük gereksinimi 400 - 800 I.U. arasındadır.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

##### Emilim:

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olur.

##### Dağılım:

Kana geçen vitamin D ve metabolitleri spesifik bir a-globuline bağlanır. Vitamin D adipoz dokusunda ve kas dokusunda uzun bir süre için depo edilebilir ve bu depolama yerlerinden yavaş olarak salınır. Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) yavaş başlangıçlı fakat uzun süreli etkiye sahiptir. Yarılanma ömrü 19-25 saattir.



### Biyotransformasyon:

Kolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>) karaciğerde mitokondride 25-hidroksilaz enzimi vasıtası ile 25-hidroksi türevine çevrilir. Bu metabolit böbreklerde vitamin D 1-a hidroksilaz enzimi vasıtası ile bir kez daha hidroksillenir ve aktif hale gelir. 1-25 hidroksilli metabolit konsantrasyonu yeterli düzeye ulaştığında, böbreklerde 24, 25 hidroksilli biyolojik aktivitesi minimal düzeydeki metabolitine dönüştürülür.

### Eliminasyon:

Vitamin D bileşikleri ve metabolitleri esas olarak safra ve dışkı ile atılırlar. Küçük miktarda idrarla atılırlar. İdrarla atılan ana metabolit kalsitroik asittir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Hamilelik boyunca vitamin D<sub>3</sub> doz aşımı farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda malformasyona sebep olur (iskelet ile ilgili bozukluklar, mikrosefali, kardiyak malformasyonu). 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**

Bütül hidroksianisol (E320)

Ayçiçek yağı

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

Açıldıktan sonra 3 ay (90 gün) içinde tüketilmelidir.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ağzı sıkı kapalı olarak, ışıktan koruyarak saklayınız.

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

LDPE ters damlalıklı, HDPE beyaz kapaklı, 20 ml Tip III amber renkli cam şişe.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ad : Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No:156  
34885 Sancaktepe / İSTANBUL  
Telefon : (0216) 398 10 63  
Faks : (0216) 398 10 20

#### **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

2018/449

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.08.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**