

## เอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

### 1. ชื่อผลิตภัณฑ์

ออสซีกาใน 1 แคปซูลประกอบด้วย แคลซิไทรอล 0.25 ไมโครกรัม

### 2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

ใน 1 แคปซูล ประกอบด้วย แคลซิไทรอล 0.25 ไมโครกรัม

ส่วนประกอบอื่น ๆ มีรายการแนบไว้ในข้อที่ 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

### 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

แคปซูลนิ่ม, 0.25 ไมโครกรัม: รูปรี่ สีส้มทึบแสง

### 4. คุณสมบัติทางคลินิก

#### 4.1 ข้อบ่งใช้

ออสซีกามีข้อบ่งใช้สำหรับ

รักษาภาวะกระดูกพรุนหลังหมดประจำเดือน

รักษาภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic renal failure) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะพาร์ไธรอยด์ฮอร์โมน

พาราไทรอยด์ (Hypoparathyroidism)

#### 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

- ภาวะกระดูกพรุนหลังหมดประจำเดือน: รับประทานครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง หรือตามแพทย์สั่ง

- ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic renal failure) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะพาร์ไธรอยด์ฮอร์โมนพารา

ไทรอยด์ (Hypoparathyroidism): รับประทานครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 1 ครั้งหรือตามแพทย์สั่ง

#### 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ออสซีกาในกรณี

- เป็นโรคเกี่ยวกับภาวะระดับแคลเซียมสูงในเลือด (hypercalcaemia)
- ผู้ป่วยที่มี metastatic calcification
- แพ้แคลซิไทรออล หรือยาอื่น ๆ ในกลุ่มเดียวกัน และส่วนประกอบอื่นในสูตรตำรับ
- เกิดภาวะ vitamin D toxicity

#### 4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

##### ผู้ป่วยที่มีภาวะระดับแคลเซียมสูงในเลือด

พบว่าการรักษาด้วย แคลซิไทรออล มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะระดับแคลเซียมสูงในเลือด (hypercalcaemia) อย่างมาก

ควรหลีกเลี่ยงหรือหยุดการใช้ สารในกลุ่มวิตามินดี และอนุพันธ์ของวิตามินดี รวมไปถึงสารประกอบอื่น หรืออาหารที่มีการผสมวิตามินดีลงไป ระหว่างการรักษาด้วยออกซิซิกา

การเพิ่มปริมาณการรับแคลเซียมอย่างรวดเร็วจากการเปลี่ยนอาหาร (เช่น เพิ่มการรับประทานผลิตภัณฑ์จากนม) หรือการไม่ควบคุมปริมาณการได้รับผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของแคลเซียมอาจกระตุ้นให้เกิด hypercalcaemia ได้ ดังนั้นผู้ป่วยและครอบครัวของผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ปฏิบัติตามการรับประทานอาหารที่แพทย์แนะนำ และควรได้รับการแนะนำเกี่ยวกับการสังเกตอาการของภาวะ hypercalcemia

เมื่อระดับแคลเซียมในซีรัมขึ้นสูงกว่าระดับปกติถึง 1 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตร (250 ไมโครโมลต่อลิตร) จากระดับปกติ (9-11 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตร หรือ 2250 – 2750 ไมโครโมลต่อลิตร) หรือมี serum creatinine มากกว่า 120 ไมโครโมลต่อลิตร ควรหยุดการใช้แคลซิไทรออล จนกว่าระดับแคลเซียมจะกลับมาสู่ระดับปกติ

ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ เช่น ผู้ป่วยที่ผ่านการผ่าตัด มีความเสี่ยงในการเกิด hypercalcemia เป็นพิเศษ

## ผู้ป่วยโรคไต

แคลเซียมที่ทรอลเพิ่มระดับ inorganic phosphate ในซีรัม แม้ว่าจะเป็นผลดีสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphataemia) แต่ควรระวังเมื่อใช้ในผู้ป่วยไตวาย เพราะอาจเกิดอันตรายที่เกิดจาก ectopic calcification ในกรณีนี้ระดับฟอสเฟตในพลาสมาควรปรับให้อยู่ในระดับปกติ (2-5 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตร หรือ 0.65 – 1.62 มิลลิโมลต่อลิตร) โดยการรับประทานยาในกลุ่ม phosphate-binding agents ในปริมาณที่เหมาะสม หรืออาหารที่มีฟอสเฟตต่ำ

ผลคูณของแคลเซียมและฟอสเฟตในซีรัม (serum calcium times phosphate; Ca x P) ไม่ควรเกิน 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>

## ผู้ป่วยโรคกระดูกอ่อน แบบ vitamin D-resistant rickets

ผู้ป่วยในโรคกระดูกอ่อน แบบ vitamin D resistant rickets (familial hypophosphataemia) ที่ได้รับการรักษาด้วยแคลเซียมที่ทรอล จะต้องได้รับฟอสเฟตทางการรับประทานด้วย อย่างไรก็ตามแคลเซียมที่ทรอลอาจกระตุ้นลำไส้ให้ดูดซึมฟอสเฟต ดังนั้นอาจต้องมีการปรับปริมาณฟอสเฟตที่ผู้ป่วยได้รับให้เหมาะสม

## ผู้ป่วยที่เคยได้รับอนุพันธ์อื่นของวิตามินดี

เนื่องจากแคลเซียมที่ทรอลเป็นอนุพันธ์ของวิตามินดีที่มีประสิทธิภาพสูงสุด ดังนั้นไม่ควรให้วิตามินดีในรูปแบบอื่นระหว่างการให้แคลเซียมที่ทรอล เพื่อให้มั่นใจว่าจะไม่เกิดการได้รับวิตามินดีที่มากเกินไป (hypervitaminosis D)

ถ้าผู้ป่วยมีการเปลี่ยนจากผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยวิตามินดีที่ออกฤทธิ์นาน (เช่น ergocalciferol (vitamin D2) หรือ colecalciferol) เป็น แคลเซียมที่ทรอล อาจจะต้องใช้เวลาหลายเดือนเพื่อให้ระดับ ergocalciferol กลับสู่ระดับปกติ ดังนั้นอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด hypercalcaemia ได้

ผู้ป่วยที่ไตทำงานเป็นปกติ ที่ได้รับแคลเซียมที่ทรอล ควรหลีกเลี่ยงการขาดน้ำ ดังนั้นแล้วควรให้ผู้ป่วยได้รับน้ำในปริมาณที่เพียงพอ

ในผู้ป่วยที่ไตทำงานเป็นปกติ การเกิด chronic hypercalcaemia อาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม serum creatinine

## คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

1. ยานี้อาจสะสมในร่างกายจนทำให้เกิดอันตรายได้ จึงไม่ควรใช้เกินขนาดที่กำหนดไว้ หรือใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน

2. ให้ใช้ยานี้ตามแพทย์สั่งเท่านั้น

### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับสารอาหาร โดยเฉพาะข้อควรระวังในการได้รับผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียมที่ต้องตรวจสอบอย่างเข้มงวด และหลีกเลี่ยงการเสริมแคลเซียมจากแหล่งอื่น

การใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด hypercalcaemia การใช้แคลซิไทรอลในผู้ป่วยที่ใช้ยา digitalis จะต้องพิจารณาอย่างระมัดระวัง เนื่องจาก hypercalcaemia ในผู้ป่วยเหล่านี้อาจทำให้เกิด cardiac arrhythmias ได้ (ตามเอกสารในข้อ 4.4)

การทำงานแบบ antagonism ของ สารอนุพันธ์ของวิตามินดี จะเพิ่มการดูดซึม แคลเซียม และยับยั้งการดูดซึมคอรัติโคสเตอรอยด์

ยาที่มีแมกนีเซียมเป็นส่วนประกอบ (เช่น ยาลดกรด) อาจเป็นสาเหตุให้เกิด hypermagnesaemia ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการฟอกไตอยู่เป็นประจำจึงไม่ควรรับประทานยาที่มีแมกนีเซียมเป็นส่วนประกอบเมื่อได้รับการรักษาด้วยแคลซิไทรอลอยู่

เนื่องจากแคลซิไทรอลส่งผลต่อกระบวนการ phosphate transport ที่ลำไส้ ไต และกระดูก จึงต้องปรับขนาดยาของกลุ่ม phosphate binding ให้เหมาะสมกับระดับความเข้มข้นของฟอสเฟตในเลือด (ค่าปกติ 2-5 มก./100 มล. หรือ 0.65-1.62 mmol/L)

ผู้ป่วย vitamin D ricket (familial hypophosphataemia) ควรรับประทานฟอสเฟตต่อเนื่อง แต่อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาของฟอสเฟตที่ได้รับ เนื่องจากแคลซิไทรอลสามารถกระตุ้นการดูดซึมฟอสเฟตที่ลำไส้

ยาในกลุ่ม Bile acid sequestrants รวมไปถึง cholestyramine และ sevelamer สามารถลดการดูดซึมของวิตามินที่ละลายในไขมันที่ลำไส้ได้ อาจทำให้การดูดซึมแคลซิไทรอลลดลง

### 4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยในการใช้แคลซิไทรอลในสตรีมีครรภ์

พบการเกิด Supravalvular aortic stenosis ในฟีตัส เมื่อให้วิตามินดีขนาดสูง (near-fatal dose) ในกระต่ายที่ตั้งครรภ์ ทั้งนี้ไม่มีหลักฐานที่บ่งชี้ว่าวิตามินดีเป็นสารที่ก่อให้เกิดทารกวิรูปในมนุษย์ แม้ให้ในขนาดที่สูง แคลซิไทรอลควรให้ในสตรีมีครรภ์ก็ต่อเมื่อประโยชน์มีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

แคลซิไทรอลอาจแพร่ผ่านน้ำนมได้ เมื่อคำนึงถึงโอกาสในการเกิด hypercalcaemia ในมารดาและอาการไม่พึงประสงค์ในทารกจากการใช้ แคลซิไทรอล มารดาที่จะให้นมบุตรควรจะได้รับ การตรวจติดตามระดับแคลเซียมในเลือดทั้งมารดาและทารก

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

จากเภสัชพลศาสตร์และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา สามารถอนุมานได้ว่าผลิตภัณฑ์นี้ปลอดภัยหรือไม่น่าจะพบอาการไม่พึงประสงค์ที่กระทบต่อการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

#### 4.8 อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ hypercalcaemia

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในตารางที่ 1 แบ่งตามระบบในร่างกาย และ นิยามความถี่ในตารางดังนี้

พบบ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ), พบบ่อย ( $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ), พบไม่บ่อย ( $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ), พบได้น้อย ( $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ), พบได้น้อยมาก ( $< 1/10,000$ ) และไม่มีข้อมูล (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

ตารางที่ 1 สรุปอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับแคลซิไทรอล

System Organ Class	พบบ่อยมาก	พบบ่อย	พบน้อย	ไม่มีข้อมูล
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน				ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity), ลมพิษ
ความผิดปกติของระบบเมตาบอลิซึม และโภชนาการ	Hypercalcaemia		ลดความอยากอาหาร	กระหายน้ำ, ขาดน้ำ, น้ำหนักลด
ความผิดปกติด้านจิตเวช				เฉื่อยชา, อารมณ์แปรปรวน
ความผิดปกติของระบบประสาท		ปวดศีรษะ		
ความผิดปกติของตับและท่อน้ำดี				
ความผิดปกติของหัวใจ				หัวใจเต้นผิดจังหวะ
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร		ปวดท้อง, คลื่นไส้	อาเจียน	ท้องผูก, ปวดท้องส่วนบน, ลำไส้ไม่บีบตัว (Paralytic ileus)
ความผิดปกติที่ผิวหนังหรือเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		ผื่น		ผื่นแดง (Erythema) และอาการคัน
ความผิดปกติของกระดูกกล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน				การชะลอการเจริญเติบโต
ความผิดปกติของไต และทางเดินปัสสาวะ		การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ		ปัสสาวะบ่อย (Polyuria), ปัสสาวะตอนกลางคืน (Nocturia)
ความผิดปกติทั่วไป และบริเวณที่ได้รับยา				Calcinosis, ไข้, กระหายน้ำ
การตรวจร่างกายอื่น ๆ			การเพิ่มขึ้นของ creatinine ในเลือด	

เนื่องจากแคลซิไทรอลเป็นอนุพันธ์ของวิตามินดีที่มีฤทธิ์ อากาการไม่พึงประสงค์จึงเกิดขึ้นใกล้เคียงกับอาการเมื่อได้รับวิตามินดีเกินขนาด ได้แก่ กลุ่มอาการจาก hypercalcaemia หรือพิษจากแคลเซียม (ขึ้นอยู่กับความรุนแรง และระยะเวลาในการเกิด hypercalcaemia) (ตามเอกสารในข้อ 4.2 และ 4.4) อาการที่เกิดได้อย่างฉับพลัน เช่น ลดความอยากอาหาร ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หรือ ปวดท้องส่วนบน และท้องผูก เนื่องจากแคลซิไทรอลมีค่าครึ่งชีวิตสั้น จากการตรวจวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าระดับแคลเซียมในซีรัมที่สูงขึ้นสามารถกลับสู่ภาวะปกติในเวลาไม่กี่วัน หลังจากหยุดยา ซึ่งเร็วกว่าการใช้ผลิตภัณฑ์วิตามินดี 3 มาก

ผลกระทบเรื้อรังอาจรวมถึง กล้ามเนื้ออ่อนแรง น้ำหนักลดประสาทสัมผัสผิดปกติ มีไข้ กระจายน้ำ ปัสสาวะมาก ขาดน้ำ ฉีกเยื่อตา ชะลอการเจริญเติบโต และติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

เป็น ภาวะ hypercalcaemia ร่วมกับภาวะ hyperphosphataemia ที่มีความเข้มข้นมากกว่า 6 มก./ลิตร หรือ 1.9 มิลลิโมล/ลิตร อาจเกิด calcinosis ที่สามารถตรวจพบได้ด้วยภาพถ่ายรังสี

ภาวะภูมิไวเกิน รวมไปถึงผื่น ผื่นแดง คัน และลมพิษอาจเกิดขึ้นในผู้ที่แพ้

### ความผิดปกติทางผลจากห้องปฏิบัติการ

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานไตเป็นปกติ อาจพบได้ว่าภาวะ hypercalcaemia เรื้อรังนั้นสัมพันธ์กับระดับ creatinine ในเลือดที่สูงขึ้น

## 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

การรักษาภาวะ hypercalcaemia ที่ไม่มีอาการแสดง (ตามเอกสารในข้อ 4.2)

เนื่องจากแคลซิไทรออลเป็นอนุพันธ์ของวิตามินดีอาการของการได้รับยาเกินขนาดจะเหมือนกับวิตามินดีการได้รับแคลเซียมและฟอสเฟตในปริมาณมากร่วมกับแคลซิไทรออล อาจส่งผลให้เกิดอาการที่ใกล้เคียงกันผลคูณของแคลเซียมและฟอสเฟตในซีรัม (serum calcium times phosphate; Ca x P) ไม่ควรเกิน  $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  ปริมาณแคลเซียมที่ได้รับโดยการรับประทานขนาดสูงอาจส่งผลให้เกิด hypercalcaemia ได้

อาการวิตามินดีเป็นพิษแบบฉับพลันได้แก่ ไม่อยากอาหาร ปวดศีรษะ อาเจียน ท้องผูก

อาการเรื้อรังได้แก่ dystrophy (อ่อนแรง น้ำหนักลด), ประสาทสัมผัสผิดปกติ อาจมีไข้และกระหายน้ำ ปัสสาวะบ่อย ขาดน้ำ เฉื่อยชา หยุดการเจริญเติบโต และติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ผลของการเกิด hypercalcaemia คือการสะสมแคลเซียมที่ผิดปกติ (metastatic calcification) ในบริเวณ renal cortex, กล้ามเนื้อหัวใจ ปอด และตับอ่อน

การจัดการเมื่อเกิดการได้รับยาเกินขนาดคือล้างท้อง (gastric lavage) หรือกระตุ้นให้เกิดการอาเจียนเพื่อป้องกันไม่ให้ยาถูกดูดซึม ให้ liquid paraffin โดยการรับประทานเพื่อให้ยาถูกขับออกทางอุจจาระ นอกจากนี้ยังควรมีการตรวจติดตามระดับแคลเซียม หากมีการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมในซีรัมอาจให้ phosphates และ corticosteroids และพยายามเพิ่มการขับออกทางปัสสาวะ

Hypercalcaemia ในระดับที่สูง (มากกว่า  $3.2$  มิลลิโมลต่อลิตร) อาจส่งผลให้เกิดไตทำงานบกพร่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อระดับฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น หรือเพิ่มขึ้นเนื่องจากการทำงานของไตทำงานบกพร่อง

เมื่อเกิด Hypercalcaemia ควรได้รับการรักษาในระยะยาว จึงควรหยุดให้แคลซิไทรออล จนกว่าระดับแคลเซียมในพลาสมาจะกลับสู่ภาวะปกติ การให้อาหารที่มีแคลเซียมต่ำจะช่วยทำให้ระดับแคลเซียมกลับสู่ระดับปกติได้เร็วขึ้น ผู้ป่วยสามารถกลับมาเริ่มแคลซิไทรออลในขนาดต่ำ หรือขนาดเท่าเดิมแต่ในเวลาที่ต่ำกว่าเดิม

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดเป็นระยะอาจให้สารฟอกเลือดที่มีแคลเซียมต่ำ ซึ่งแคลเซียมความเข้มข้นสูงในสารฟอกเลือดอาจส่งผลให้เกิด hypercalcaemia ได้



## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

แคลซิไทรออลเป็นวิตามินดี 3 ที่อยู่ในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดในการกระตุ้นการขนส่งแคลเซียมที่ลำไส้ โดยปกติแล้วจะสร้างได้ที่ไตจากสารมัธยันตร์ 25-hydroxycholecalciferol ในปริมาณที่พบในร่างกาย จะเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตและเป็นทำหน้าที่สำคัญในกระบวนการ bone mineralization ความบกพร่องในการสังเคราะห์แคลซิไทรออลในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะส่งผลให้เกิดความผิดปกติของ mineral metabolism

ผลของแคลซิไทรออลมาจากการแสดงผ่าน vitamin D receptor ซึ่งเป็น nuclear hormone receptor ที่แสดงออกในเซลล์เกือบทุกประเภทและทำหน้าที่เป็น ligand-activated transcription factor ที่จะจับกับ DNA และแสดงออกผ่านยีนส์เป้าหมาย

ออสซีกาเป็นผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยแคลซิไทรออลที่มากจากการสังเคราะห์การรับประทานออสซีกาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะชะลอการสร้างแคลซิไทรออลที่บกพร่องเมื่อผู้ป่วยอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสต่ำกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีส่งผลให้มีการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้ผิดปกติและทำให้เกิด hypocalcaemia ดังนั้นการได้รับออสซีกาจึงฟื้นฟูอาการของโรคที่เกี่ยวข้องกับกระดูก

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุน หลังหมดประจำเดือน ออสซีกาจะช่วยเพิ่มการดูดซึมแคลเซียม และเพิ่มระดับแคลซิไทรออลลดความถี่ในการเกิดกระดูกสันหลังหัก

ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) และผลย้อนกลับ (reversal of the effects) ของแคลซิไทรออลเร็วกว่าอนุพันธ์อื่นของวิตามินดี ดังนั้นการปรับขนาดยาสามารถทำได้รวดเร็วและแม่นยำกว่าและหากได้รับยาเกินขนาดก็สามารถย้อนกลับได้เร็วกว่า

### 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

#### การดูดซึม

แคลซิไทรออลถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วในลำไส้ หลังจากอาสาสมัครสุขภาพดีรับประทานยาแคลซิไทรออลขนาด 0.25-1 ไมโครกรัม ครั้งเดียว พบระดับยาสูงสุดในซีรัมภายใน 2-6 ชั่วโมง

หลังจากอาสาสมัครสุขภาพดีรับประทานแคลซิไทรออล 0.5 ไมโครกรัม ครั้งเดียว พบว่าความเข้มข้นในซีรัมเฉลี่ยสูงกว่าระดับแคลซิไทรออลที่ baseline  $40.0 \pm 4.4$  พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร ถึง  $60.0 \pm 4.4$  พิโคกรัมต่อมิลลิลิตรหลังจากได้รับยาสองชั่วโมง หลังจากนั้นตกลงมาที่  $53.0 \pm 6.9$  พิโคกรัมต่อมิลลิลิตรหลังจากได้รับยาสี่ชั่วโมงลงมาที่  $50.0 \pm 7.0$  พิโคกรัมต่อ

มิลลิลิตรหลังจากได้รับยาแปดชั่วโมงลงมาที่  $44 \pm 4.6$  พิโคกรัมต่อมิลลิลิตรหลังจากได้รับยาสิบสองชั่วโมง และ  $41.5 \pm 5.1$  พิโคกรัมต่อมิลลิลิตรหลังจากได้รับยา 24 ชั่วโมง

### **การกระจาย**

ระหว่างการขนส่งในระบบไหลเวียนโลหิต ที่ระดับความเข้มข้นในเลือดปกติ แคลซิไทรอลมักจับกับ specific vitamin D binding protein (DBP) ที่จำเพาะเจาะจง มากกว่าการจับ lipoprotein และอัลบูมิน ได้ดีกว่า

### **เมตาบอลิซึม**

แคลซิไทรอลจะถูก hydroxylated และ oxidised ที่ไตและตับด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 เฉพาะคือ CYP24A1

เมทาบอลิต์บางชนิดอาจมีฤทธิ์ของวิตามินดีซึ่งมีฤทธิ์แตกต่างกัน

### **การกำจัด**

ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดแคลซิไทรอลในเลือดอยู่ในช่วงระหว่าง 5 ถึง 8 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามการให้แคลซิไทรอลครั้งเดียวอาจให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยานานอย่างน้อย 4 วัน การกำจัดและการดูดซึมของแคลซิไทรอลมีความสัมพันธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรงในช่วงที่กว้างถึงการรับประทานแคลซิไทรอลครั้งเดียวขนาด 165 ไมโครกรัมแคลซิไทรอลถูกขับออกทางน้ำดีและอาจเข้าสู่ enterohepatic circulation

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ในการศึกษาความเป็นพิษแบบ subchronic ในหนู rats และสุนัขพบว่าแคลซิไทรออลที่ขนาด 20 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (สองเท่าของขนาดปกติของมนุษย์) นาน 6 เดือนไม่พบอาการไม่พึงประสงค์หรือพบอาการไม่พึงประสงค์น้อยมากสำหรับขนาดยา 80 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (8 เท่าของขนาดปกติในมนุษย์) นาน 6 เดือนพบอาการไม่พึงประสงค์ปานกลางโดยพบผลจากการเกิด hypercalcaemia เป็นเวลานาน

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในหนู rats เมื่อให้ยาทางปากขนาด 300 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (30 เท่าของขนาดปกติในมนุษย์) ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบสืบพันธุ์ในกระต่ายพบความผิดปกติในฟีตัสหลายตัวใน 2 ครอกโดยครอกแรกเมื่อแม่กระต่ายได้รับยาในขนาด 300 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันและอีกครอกเมื่อแม่กระต่ายได้รับยาในขนาด 80 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันแต่ไม่พบความผิดปกติในแม่กระต่ายที่ได้รับยาในขนาด 20 นาโนกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (สองเท่าของขนาดปกติในมนุษย์) แม้ว่าความแตกต่างของจำนวนครอกและฟีตัสที่ผิดปกติระหว่างกลุ่มที่ให้ยาและกลุ่มที่ควบคุมจะไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าแคลซิไทรออลมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติหรือไม่

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

#### Content

- Butylated Hydroxyanisole
- Butylated Hydroxytoluene
- Medium-chain Triglycerides

#### Shell

- Gelatin
- Glycerol
- Titanium Dioxide
- Sunset Yellow Lake
- Quinoline Yellow Lake
- Potassium Sorbate
- Purified Water

## 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ระบุ

## 6.3 อายุของยา

24 เดือน

## 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บในภาชนะปิดสนิทที่ป้องกันแสง อุณหภูมิไม่เกิน 30°C

## 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

บรรจุแผงบลิสเตอร์ (ALU-amber PVC) แผงละ 10 เม็ด บรรจุกล่องกระดาษกล่องละ 10 แผง

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน

ผลิตโดย บริษัท แมคโครฟาร์ จำกัด

กรุงเทพฯ ประเทศไทย

จัดจำหน่ายโดย บริษัท แมคโครฟาร์แลบ จำกัด

28/8 ซอยพัฒนาการ 20 แยก 4 สวนหลวง กรุงเทพฯ 10250 ประเทศไทย

โทร (662)314-6671

## 8. เลขทะเบียนตำรับยา

1A 37/67

## 9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

5 เมษายน 2567

## 10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

18 มีนาคม 2567