

სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქცია

როკალტროლი®

Rocaltrol®

კალციტრიოლი

Calcitriol

1. აღწერილობა

1.1 წამლის თერაპიულ/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

ვიტამინ DD₃-ის ბიოლოგიურად აქტიური ფორმა

ათქ კოდი: A11CC04

1.2 გამოშვების ფორმა

კალციტრიოლის 1 მკგ/მლ შემცველი ხსნარი

კალციტრიოლის 0.25 მკგ და 0.5 მკგ შემცველი კაფსულები

1.3 მიღების გზა

პერორალური

1.4 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: სინთეზური კალციტრიოლი (ვიტამინ D₃-ის ბიოლოგიურად აქტიური ფორმა)

ქიმიური სახელწოდება: 1 α , 25-დიჰიდროქსიქოლეკალციფეროლი;

(5Z-/E)-9, 10-სექოქოლესტა - 5, 7, 10 (19) - ტრიენი- 1 α , 3 β , 25-ტრიოლი.

ხსნარი 1 მკგ/მლ

კაფსულები 0.25 მკგ და 0.5 მკგ

ექსციპიენტები:

კაფსულები: ბუთილირებული ჰიდროქსიანიზოლი, ბუთილირებული ჰიდროქსიტოლუენი, საშუალო ზომის ჯაჭვის მქონე ტრიგლიცერიდები, ჟელატინი, გლიცერინი 85%, ნაწილობრივ ჰიდროლიზებული სახამებლის ჰიდროგენიზებული პროდუქტები, ტიტანის დიოქსიდი (E171), რკინის წითელი და ყვითელი ოქსიდი (E172).

ხსნარი: ბუთილირებული ჰიდროქსიანიზოლი, ბუთილირებული ჰიდროქსიტოლუენი, საშუალო ზომის ჯაჭვის მქონე ტრიგლიცერიდები.

2. კლინიკური მონაცემები

2.1 თერაპიული ჩვენებები

- დადასტურებული პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზი
- რენალური ოსტეოდისტროფია თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში, კერძოდ ჰემოდიალიზზე მყოფი პირები
- იდიოპათიური ჰიპოპარათირეოზი

- ფსევდოჰიპოპარათირეოზი
- ვიტამინ D₃-ზე დამოკიდებული რაქიტი
- ვიტამინ D₃-რეზისტენტული ჰიპოფოსფატემიური რაქიტი

2.2 დოზირება და მიღების წესი

როკალტროლის ოპტიმალური სადღეღამისო დოზა სიფრთხილით უნდა შეირჩეს თითოეული პაციენტისთვის შრატში კალციუმის დონის შესაბამისად. როკალტროლით მკურნალობა ყოველთვის უნდა დაიწყოს რაც შეიძლება დაბალი დოზით და არ უნდა გაიზარდოს შრატში კალციუმის დონის მკაცრი კონტროლის გარეშე (*იხ. ქვემოთ პაციენტების მონიტორინგი*).

როკალტროლის ოპტიმალური ეფექტიანობის აუცილებელი პირობაა კლაციუმის ადექვატური და არა ჭარბი რაოდენობის (მოზრდილებში: დაახლოებით 800 მგ დღეღამეში) მიღება მკურნალობის დაწყებისას. შეიძლება საჭირო იყოს კალციუმის პრეპარატების მიღება.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში კალციუმის შეწოვის გაუმჯობესების გამო ზოგიერთ პაციენტს, რომლებიც მკურნალობენ როკალტროლით, შეუძლიათ ნაკლები კალციუმი მიიღონ საკვებთან ერთად. პაციენტებში, რომლებშიც აღინიშნება ტენდეცია ჰიპერკალციემიისადმი, კალციუმის პრეპარატები უნდა დაინიშნოს მხოლოდ დაბალ დოზებში ან სულ არ დაინიშნოს.

კლაციუმის სადღეღამისო მოხმარება (საკვებით ან მედიკამენტებით) საშუალოდ უნდა შეადგენდეს 800 მგ და არ უნდა აღემატებოდეს 1000 მგ.

პაციენტების მონიტორინგი

როკალტროლით მკურნალობის სტაბილიზაციის ფაზის დროს, კალციუმის დონე შრატში უნდა მოწმდებოდეს სულ მცირე კვირაში ორჯერ. როკალტროლის ოპტიმალური დოზის შერჩევის შემდეგ, შრატში კალციუმის დონე უნდა მოწმდებოდეს თვეში ერთხელ (ან ინდივიდუალური ჩვენებების მიხედვით). სისხლი კალციუმის ანალიზისათვის აღებულ უნდა იქნას დამჭერის გარეშე.

როგორც კი შრატში კალციუმის დონე 1მგ/100მლ-ით (250 μ მოლ/ლ) გადააჭარბებს ნორმას (9-11 მგ/100 მლ, ან 2250-2750 μ მოლ/ლ), ან თუ შრატში კრეტინინის დონე აიწევს >120 μ მოლ/ლ, მკურნალობა როკალტროლით დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს ნორმოკალცემიის აღდგენამდე.

ჰიპერკალციემიისას შრატში კალციუმისა და ფოსფატის დონეები უნდა ყოველდღიურად ისაზღვრებოდეს. ნორმალური დონეების აღდგენის შემდეგ მკურნალობა როკალტროლით შეიძლება განახლდეს წინა დოზაზე 0.25 μ გ-ით ნაკლები დოზით. აუცილებელია შეფასდეს საკვებთან ერთად კლაციუმის მოხმარების დონე და შესაბამისი კორექტივები გაკეთდეს საჭიროების შემთხვევაში.

2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ შემთხვევებში

- პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზი:

როკალტროლის რეკომენდებული დოზაა 0.25 მკგ დღეში ორჯერ.

შრატში კალციუმის და კრეატინინის დონე უნდა განისაზღვროს 1, 3 და 6 თვეებზე, ამის შემდგომ 6-თვიანი ინტერვალებით.

- **რენალური ოსტეოდისტროფია (დიალიზზე მყოფი პაციენტები):**

საწყისი სადღელამისო დოზა შეადგენს 0.25 მკგ. შრატში კალციუმის ნორმალური ან ოდნავ შემცირებული დონის მქონე პაციენტებში 0.25 მკგ დღეგამოშვებით სავსებით საკმარისია. თუ დამაკმაყოფილებელი პასუხი ბიოქიმიური პარამეტრების და დაავადების კლინიკური მანიფესტაციის მხრივ არ აღინიშნება 2-4 კვირის ფარგლებში, მაშინ სადღელამისო დოზა შეიძლება გაიზარდოს 0.25 მკგ-ით 2-4 კვირიანი ინტერვალებით. ამ პერიოდის განმავლობაში, შრატში კალციუმის დონე უნდა ისაზღვრებოდეს სულ მცირე კვირაში ორჯერ. პაციენტთა უმრავლესობა დადებითად პასუხობს მკურნალობაზე 0.5 მკგ და 1.0 მკგ შორის დოზის გამოყენებისას.

პულს-თერაპია პ/ო როკლატროლით, საწყისი დოზა 0.1 მკგ/კგ/კვირაში გაყოფილი ორ ან სამ თანაბარ დოზად და მიღებული ღამ-ღამობით, ეფექტიანი აღმოჩნდა იმ პაციენტებშიც კი, რომლებიც რეფრაქტერულნი იყვნენ მკურნალობის მუდმივი რეჟიმისადმი. მაქსიმალური კუმულატიური დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 12 მკგ/კვირაში.

- **ჰიპოპარათირეოზი, რაქიტი:**

როკალტროლის რეკომენდებული საწყისი დოზა – 0.25 მკგ/დღეში/დილაობით. თუ არ აღინიშნება დამაკმაყოფილებელი პასუხი ბიოქიმიური პარამეტრების და დაავადების კლინიკური მანიფესტაციის მხრივ, მაშინ დოზა შეიძლება გაიზარდოს 2-4 კვირიანი ინტერვალებით. ამ პერიოდის განმავლობაში, შრატში კალციუმის დონე უნდა განისაზღვროს სულ მცირე კვირაში ორჯერ. ჰიპერკალციემიის შემთხვევაში, მკურნალობა უნდა შეჩერდეს ნორმოკალციემიის აღდგენამდე. ყურადღება უნდა მიექცეს საკვებთან ერთად კალციუმის მიღების შემცირებას.

პაციენტებში ჰიპოპარათირეოზით იშვიათად აღინიშნება მალაბსორბცია, შესაბამისად შეიძლება საჭირო გახდეს როკლატროლის მაღალი დოზების გამოყენება.

თუ ექიმი როკალტროლს დაუნიშნავს ჰიპოპარათირეოზის მქონე ორსულს, მაშინ ორსულობის მეორე ნახევარში შეიძლება საჭირო გახდეს დოზის გაზრდა, ხოლო მშობიარობის შემდგომ და ლაქტაციისას – მისი შემცირება.

- **ხანდაზმული პაციენტები:**

ხანდაზმულ პაციენტებში დოზის სპეციფიური კორექცია საჭირო არ არის. გათვალისწინებული უნდა იქნას ზოგადი რეკომენდაცია შრატში კალციუმისა და კრეატინინის მონიტორინგთან დაკავშირებით.

- **ჩვილები და უმცროსი ასაკის ბავშვები:**

ჩვილებისა და უმცროსი ასაკის ბავშვების სამკურნალოდ, ხელმისაწვდომია როკალტროლი ხსნარის სახით. ისევე როგორც მოზრდილებში, ოპტიმალური დოზა ბავშვებისათვის უნდა განისაზღვროს შრატში კალციუმის დონის საფუძველზე.

როკალტროლის ხსნარის თითოეული კოლოფი შეიცავს გრადუირებულ პიპეტს ინდივიდუალური დოზების შესაყვანად. როკალტროლის ხსნარის შეყვანილი დოზა შეიძლება გამოიხატოს როგორც მლ-ებში, ასევე წვეთებში: ხსნარის 0.1მლ შეესაბამება აქტიური ინგრედიენტის (კალციტრიოლი) 0.1 მკგ-ს, ხოლო ხსნარის 1 წვეთი კალციტრიოლის 0.02 მკგ-ს შეიცავს. ხსნარი ჯერ უნდა გადმოღებული იქნას კოვზზე და შემდეგ აირიოს ბავშვის საკვებში (მაგ., ფორთოხლის წვენი).

გამოყენების შემდეგ ფლაკონი მჭიდროდ უნდა დაიხუროს. სახრახნისიანი თავსახური შეიძლება შეიცვალოს პიპეტის თავსახურით გახსნილი ფლაკონის ვარგისიანობის პერიოდის განმავლობაში (6 კვირა).

ცხოვრების პირველი ორი წლის მანძილზე, რეკომენდებული დოზა არის – 0.01-0.1 მკგ/სხეულის მასის კგ-ზე.

2.3. წინააღმდეგჩვენებები

ყველა დაავადება, რომელსაც თან სდევს ჰიპერკალციემია. მომატებული მგრძნობელობა როკალტროლისადმი (ან იმავე კლასის პრეპარატებისადმი) ან მისი შემადგენელი კომპონენტებისადმი.

როკალტროლი უკუნაჩვენებია ვიტამინის D-ს მიმართ დადასტურებული ტოქსიურობის შემთხვევაში.

2.4. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

2.4.1 ზოგადი

არსებობს მჭიდრო კავშირი როკალტროლით მკურნალობასა და ჰიპერკალციემიის განვითარებას შორის. კვების რაციონის შეცვლის შედეგად კალციუმის მოხმარების უეცარმა ზრდამ (მაგ., რძის პროდუქტების ჭარბი რაოდენობით მოხმარება) ან კალციუმის პრეპარატების უკონტროლო მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპერკალციემია. საჭიროა ავადმყოფებისა და მათი ოჯახების გაფრთხილება დანიშნული დიეტის ზუსტად შესრულების აუცილებლობაზე, ასევე მათ უნდა ჩაუტარდეთ ინსტრუქტაჟი, თუ როგორ ამოიცნონ ჰიპერკალციემიის სიმპტომები. როგორც კი შრატში კალციუმის დონე 1მგ/100მლ-ით (250 μ მოლ/ლ) გადააჭარბებს ნორმას (9-11 მგ/100 მლ, ან 2250-2750 μ მოლ/ლ), ან თუ შრატში კრეტინინის დონე აიწევს >120 μ მოლ/ლ, მკურნალობა როკალტროლით დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს ნორმოკალციემიის აღდგენამდე (იხ. ქვეთავი 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

იმობილიზებული პაციენტები, მაგ. პაციენტები, რომლებსაც გადატანილი აქვთ ოპერაცია, ჰიპერკალციემიის განვითარების განსაკუთრებული რისკის ქვეშ იმყოფებიან. კალციტრიოლი ზრდის არაორგანული ფოსფატების დონეს შრატში. მაშინ როდესაც ეს ეფექტი სასურველია ჰიპოფოსფატემიის მქონე პაციენტებში, სიფრთხილეა საჭირო თირკმლის უკმარისობის მქონე ავადმყოფებში ექტოპური კალციფიკაციის განვითარების საშიშროების გამო. ასეთ შემთხვევებში, აუცილებელია შრატში ფოსფატის დონის შენარჩუნება ნორმის ფარგლებში (2-5 მგ/100 მლ ან 0.65-1.62 μ მოლ/ლ) ფოსფატების შემაკავშირებელი პ/ო პრეპარატების მიღებით ან დაბალ-ფოსფატური დიეტით.

შრატში კალციუმის და ფოსფატის შემცველობა ($\text{Ca} \times \text{P}$) არ უნდა აღემატებოდეს 70 მგ²/დლ².

D-რეზისტენტული რაქიტის (ოჯახური ჰიპოფოსფატემია) მქონე პაციენტებმა, რომლებიც მკურნალობენ როკალტროლით, უნდა გააგრძელონ პერორალური ფოსფატ-თერაპია. თუმცა, გასათვალისწინებელია როკალტროლის მიერ ნაწლავებში ფოსფატების შეწოვის სტიმულირება, რამეთუ ამ ეფექტმა შეიძლება შეცვალოს ფოსფატების დამატებითი შეყვანის მოთხოვნილება.

ვინაიდან კალციტრიოლი ვიტამინ D-ს ყველაზე ეფექტური მეტაბოლიტია, D ჰიპერვიტამინოზის თავიდან ასაცილებლად მიზანშეწონილი არ არის როკალტროლით მკურნალობისას ვიტამინ D-ს სხვა პრეპარატების დანიშვნა.

თუ პაციენტი ერგოკალციფეროლიდან (ვიტამინი D₂) გადაჰყავთ კალციტრიოლზე, მაშინ შრატში ერგოკალციფეროლის დონის ნორმალიზაციას შეიძლება თვეები დასჭირდეს (*იხ. ქვეთავი 2.7 ჭარბი დოზირება*).

თირკმლის ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებმა, რომლებიც როკალტროლს ღებულობენ, თავიდან უნდა აიცილონ დეჰიდრატაცია. შენარჩუნებული უნდა იყოს სითხეების ადეკვატური მოხმარება.

2.4.2 გავლენა ავტომობილის მართვასა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე
ფარმაკოლოგიური პროფილიდან და დადგენილი უარყოფითი ეფექტებიდან გამომდინარე, ეს პროდუქტი ავტომობილის მართვასა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობაზე უარყოფით ზეგავლენას არ მოახდენს.

2.4.3 ლაბორატორიული მაჩვენებლები

რეგულარულად ჩასატარებელი ლაბორატორიული გამოკვლევების ნუსხას მიეკუთვნება: შრატში კალციუმის, ფოსფორის, მაგნიუმის და ალკალინ ფოსფატაზას დონის განსაზღვრა, კალციუმისა და ფოსფატის შემცველობის კონტროლი სადღეღამისო შარდში. როკალტროლით მკურნალობის სტაბილიზაციის პერიოდში, შრატში კალციუმის დონე უნდა ისაზღვრებოდეს სულ მცირე კვირაში ორჯერ (*იხ. ქვეთავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*). .

2.4.4 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები.

ვინაიდან კალციტრიოლი ვიტამინ D₃-ს ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მეტაბოლიტია, ადიტიური ეფექტებისა და ჰიპერკალციემიის თავიდან ასაცილებლად როკალტროლით მკურნალობისას უნდა შეწყდეს ვიტამინDD-ს და მისი წარმოებულების ფარმაკოლოგიური დოზების მიღება.

პაციენტებმა მკაცრად უნდა დაიცვან რეკომენდებული დიეტა, ეს განსაკუთრებით ეხება კლაციუმის პრეპარატების მიღებას, ასევე თავიდან უნდა იქნას აცილებული კალციუმის შემცველი დამატებითი პრეპარატების უკონტროლო მიღება.

თიაზიდური შრდმდენებს ერთდროული გამოყენება ზრდის ჰიპერკალციემიის განვითარების რისკს. პაციენტებში, რომლებიც რეზულობენ დიგიტალისის პრეპარატებს, კალციტრიოლის დოზა სიფრთხილით უნდა შეირჩეს, ვინაიდან ჰიპერკალციემიამ ამ პაციენტებში შეიძლება არითმიების პროვოცირება გამოიწვიოს (*იხ. ქვეთავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

არსებობს ფუნქციური ანტაგონიზმი ვიტამინ D-ს ანალოგებსა (რომლებიც ხელს უწყობენ კალციუმის შეწოვას) და კორტიკოსტეროიდებს შორის (რომლებიც თრგუნავენ კალციუმის შეწოვას).

მაგნიუმის შემცველმა პრეპარატებმა (მაგ., ანტაციდები) შეიძლება გამოიწვიონ ჰიპერმაგნიემია, ამიტომ არ უნდა დაინიშნოს დიალიზზე მყოფ პაციენტებში როკალტროლით მკურნალობის დროს.

ვინადიან როკალტროლი ზეგავლენას ახდენს ფოსფატების ტრანსპორტირებაზე ნაწლავებში, თირკმლებსა და ძვლებში, ფოსფატების შემზოჭავი პრეპარატების დოზა შერჩეული უნდა იქნას შრატში ფოსფატების კონცენტრაციის მიხედვით (ნორმა: 2-5 მგ/100 მლ, ან 0.65-1.62 μ მოლ/ლ).

ვიტამინ D-რეზისტენტული რაქიტის (ოჯახური ჰიპოფოსფატემია) მქონე პაციენტებმა უნდა გააგრძელონ ფოსფატების პერორალური მიღება. თუმცა, გასათვალისწინებელია როკალტროლის მიერ ნაწლავებში ფოსფატების შეწოვის სტიმულირება, რამეთუ ამ ეფექტმა შეიძლება შეცვალოს ფოსფატების დამატებითი შეყვანის მოთხოვნილება.

ფერმენტების ინდუქტორების გამოყენებამ – ფენიტიონი ან ფენობარბიტალი, შეიძლება გამოიწვიოს მეტაბოლიზმის გაძლიერება და ამით შეამციროს შრატში კალციტრიოლის კონცენტრაცია. შესაბამისად, შეიძლება აუცილებელი გახდეს კალციტრიოლის უფრო მაღალი დოზები თუ ეს პრეპარატები ერთდროულად გამოიყენება.

ქოლესტირამინმა შეიძლება შეამციროს ცხიმში ხსნადი ვიტამინების შეწოვა ნაწლავებიდან და შესაბამისად შეამციროს კალციტრიოლის შეწოვაც.

2.5 გამოყენება განსაზღვრულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულობა

ორსულ ბოცვრებში ვიტამინ D-ს სუბლეტალური დოზების გამოყენებამ ნაყოფში აორტის სარქველზედა სტენოზი გამოიწვია. ადამინებში ვიტამინDD-ს ტერატოგენობის დამადასტურებელი მონაცემები არ არსებობს მისი მაღალ დოზებში გამოყენების დროსაც კი. როკალტროლის გამოყენება ორსულობის დროს მხოლოდ მაშინაა დასაშვები, თუ პოტენციური სარგებელი დედისათვის გადაწონის პოტენციურ რისკს ნაყოფისათვის.

2.5.2. მეძუპური დედები

სავარაუდოდ, ეგზოგენური კალციტრიოლი აღწევს დედის რძეში. დედებში შესაძლო ჰიპერკალციემიისა და ჩვილებში შესაძლო გვერდითი მოვლენების გათვალისწინებით, დედებს, რომლებიც ღებულებენ როკალტროლს, შეუძლიათ ბავშვის ძუძუთი კვება გააგრძელონ დედისა და შვილის შრატში კალციუმის კონცენტრაციის მონიტორინგის პირობებში.

2.5.3 პედიატრიაში გამოყენება

იხ. ქვეთავი 2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ შემთხვევებში

2.5.4 გერიატრიაში გამოყენება

იხ. ქვეთავი 2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ შემთხვევებში

2.5.5 თირკმლების დაზიანება

იხ. ქვეთავი 2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ შემთხვევებში

2.6 არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

იმის გათვალისწინებით, რომ კალციტრიოლი იყენებს D ვიტამინის აქტივობას, შესაძლოა გამოვლინდეს უარყოფითი ეფექტები, რომლებიც მსგავსია D ვიტამინის გადაჭარბებით მიღებისას გამოვლენილი უარყოფითი ეფექტებისა, ანუ – ჰიპერკალცემიის სინდრომი ან კალციუმის ინტოქსიკაცია (იმის-და მიხედვით, თუ როგორი სიმწვავისა და ხანგრძლივობისაა ჰიპერკალცემია) (იხ. ქვეთავები 2.2 დოზირება და მიღების წესი და 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები). ამგვარი მწვავე სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს ანორექსიას, ტავის ტკივილს, თავბრუსხვევას, გულისრევას, მუცლის ტკივილს, შეკრულობას კალციტრიოლის ხანმოკლე ბიოლოგიური ნახევარდაშლის პერიოდის გამო, ფარმაკოკინეტიკური გამოკვლევებით დადგინდა, რომ შტატში კალციუმის გაზრდილი ოდენობა მკურნალობის დასრულებიდან რამდენიმე დღეში ნორმალიზდება, ანუ ბევრად უფრო სწრაფდ, ვიდრე D₃ ვიტამინით მკურნალობისას.

ქრონიკული ეფექტები შეიძლება მოიცავდეს დისტროფიას, მგრძნობელობით გართულებებს, ციებას, კანკალს, პოლიდიპსიას, პოლიურიას, გაუწყლოვნებას, აპათიას, კუჭნაწლავის ტაქტის დარღვევებს

თუ ჰიპერკალცემია და ჰიპერფოსფატემია შესაბამისად არის >6მგ/100მლ ანუ >1.9 მმოლ/ლ, შესაძლოა მოხდეს რბილი ქსოვილების კალციფიცირება, რაც შეიძლება დადგინდეს რადიოგრაფიით.

ნორმალური რენალური ფუნქციის პაციენტებში, ჰიპერკალცემია შეიძლება უკავშირდებოდეს კრეატინინის მატებას შრატში.

ჰიპერმგრძნობელობითი რეაქციები: სავარაუდოდ, ალერგიულ პაციენტებს შეიზლება გამოუვლინდეს პრურიტი, გამონაყარი, ურტიკარია, და ძალზე იშვიათად – კანის მწვავე ერითემია.

2.6.1.1 ლაბორატორიული მაჩვენებლების ცვლილებები

როკალტროლის გამოყენების 15-წლიან პერიოდში წარმოებული გამოკვლევებით, უარყოფითი ეფექტების რიცხვი მათი ყველა გამოვლინებისას, ძალზე მცირეა, ჰიპერკალცემიის ჩათვლით, რომელიც შეადგენს შემთხვევათა მხოლოდ 0,001%-ს.

2.7 ჭარბი დოზირება

ასიმპტომური ჰიპერკალცემიის მკურნალობა: იხ. ქვეთავი 2.2 დოზირება და მიღების წესი.

იმის გამო, რომ კალციტრიოლი არის D ვიტამინი D-ს დერივატი, მისი გადაჭარბებული დოზით მიღებისას განვითარებული სიმპტომები ისეთივეა, როგორიც D ვიტამინი D-ს

ჭარბი დოზით მიღების დროს. კალციუმისა და ფოსფატის მაღალი დოზით მიღებამ როკალტროლთან ერთად, შეიძლება ასევე წარმოშვას მსგავსი სიმპტომები. შრატში კალციუმისა და ფოსფატის პროდუქტის ($\text{Ca} \times \text{P}$) შემცველობამ არ უნდა გადააჭარბოს $70\text{მგ}^2/\text{დღ}^2$ -ს. დიალიზზე მყოფი პაციენტების შემთხვევაში, კალციუმის მაღალმა დონემ შეიძლება ხელი შეუწყოს ჰიპერკალცემიის განვითარებას.

D ვიტამინით ინტოქსიკაციის მწვავე სიმპტომებია: ანორექსია, თავის ტკივილი, გულისრევა, ყაზხოზა.

ქრონიკული სიმპტომები: დისტროფია (სისუსტე, წონაში კლება) მგრძნობელობის დარღვევები, შესაძლოა ცხელება წყურვილის შეგრძნება, პოლიურია, გაუწყლოვნება, აპათია, ზრდის შეფერხება, საშარდე გზების ინფექციები. ჰიპერკალცემია იწვევს თირკმლის ქერქული ზონის, მიოკარდიუმის, ფილტვებისა და პანკრეასის კალციფიკაციას.

ჭარბი დოზის შემთხვევით მიღებისას უნდა მიმართოთ შემდეგ ზომებს: კუჭნაწლავის დაუყოვნებლივ ამორეცხვა ან გულის არევა შემდგომი აბსორბციის თავიდან ასაცილებლად, თხევადი პარაფინის მიღება ფეკალური გამოყოფის ხელშეწყობისათვის. უნდა განისაზღვროს კალციუმის შემცველობა შრატში. თუ მისი დონე კვლავ რჩება მომატებული, პაციენტს უნდა მიეცეს ფოსფატები, კორტიკოსტეროიდები და უზრუნველყოფილი იქნას ადეკვატური დიურეზი.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

კალციტრიოლის მოქმედების ორი ცნობილი ადგილია ნაწლავი და ძვლოვანი სისტემა. დადგენილია, რომ კალციტრიოლის რეცეპტორთან შეკავშირებული ცილა არსებობს ადმინის ნაწლავის ლორწოში. ასევე, დადგენილია, რომ კალციტრიოლი ზემოქმედებს თირკმელებზე და პარათიროიდულ ჯირკვალზე. ცნობილია, რომ იგი არის D_3 ვიტამინის ყველაზე აქტიური ფორმა, რომელიც ასტიმულირებს კალციუმის ტრანსპორტს ნაწლავებში და აბსორბციას.

ურემიულ პაციენტების თირკმელებს არ შეუძლიათ ადეკვატურად მოახდინონ კალციტრიოლის – D ვიტამინის პროკურსორში ფორმირებული აქტიური ჰორმონის სინთეზი. რენალური დარღვევების დროს მეტაბოლური ძვლის დაავადებებს უმთავრეს მიზეზს წარმოადგენენ შედეგობრივი ჰიპერკალცემია და მეორადი ჰიპერპარათიროიდიზმი. მაგრამ, ამის მიზეზი შეიძლება ასევე იყოს სხვა ტოქსიკური ნივთიერებები, რომლებიც შარდში აკუმულირდებიან, (მაგ. ალუმინი).

რენალური ოსტეოდისტროფიისას, როკალტროლის დადებითი ეფექტი ვლინდება ჰიპოკალცემიისა და მეორადი ჰიპერპარათიროიდიზმის კორექციაში. როკალტროლის როლი სხვა დამოუკიდებელი დადებითი ეფექტების წარმოშობაში, ცნობილი არ არის.

3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის შემსწავლელი კვლევები

კალციტრიოლი ვიტამინ D₃-ს ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი აქტიური მეტაბოლიტია. ჩვეულებრივ, იგი წარმოიქმნება თირკმელში, მისი პრეკურსორებიდან - 25-ჰიდროქსიქოლეკალციფეროლიდან (25-HCC). ფიზიოლოგიურად, დღეში წარმოიქმნება 0,5-1,0 მკგ, ძვლის სინთეზის (მაგ. ორსულობისას) პერიოდებში კი – უფრო მეტი ოდენობითაც. კალციტრიოლი ხელს უწყობს კალციუმის აბსორბციას კუჭში და არეგულირებს ძვლების მინერალიზაციას. კალციტრიოლის ერთი დოზის ფარმაცოლოგიური ეფექტი გრძელდება 3-5 დღის განმავლობაში.

კალციტრიოლის ძირითადი ფუნქციაა კალციუმის ჰომეოსტაზის რეგულაცია, რაც მოიცავს სხეულის ჩონჩხის ოსტეობლასტიკურ მასტიმულირებელ ეფექტებს და ქმნის მყარ ფარმაცოლოგიურ ბაზისს ტერაპიული ზემოქმედებისათვის ოსტეოპოროზში.

რენალური დარღვევების მქონე პაციენტებში, ენდოგენური კალციტრიოლის სინთეზი შესაბამისად შეზღუდულია ან შეიძლება არც მიმდინარეობდეს. ეს უკმარისობა ძირითად როლს ასრულებს რენალური ოსტეოდისტროფიის განვითარებაში.

რენალური ოსტეოდისტროფიის მქონე პაციენტებში, როკალტროლის ორალური გზით მიღება ნორმალურ დონემდე ამალავს კალციუმის შემცირებულ აბსორბციას კუჭ-ნაწლავში, არეგულირებს ჰიპოკალცემიას, ზედის ალკალინის ფოსფატიზაციას შრატში და შრატის პარათროიდული ჰორმონის კონცენტრაციას. იგი ხსნის სახსრებისა და კუნთების ტკივილს, აკორექტირებს ფიბროზულ ჰისტოლოგიურ გადახრებს და მინერალიზაციის სხვა დეფექტებს.

პოსტ-ქირურგიული ჰიპოპარათიროიდიზმის, იდიოპათური ჰიპოპარათიროიდიზმისა და ფსევდოჰიპოპარათიროიდიზმის მქონე პაციენტებში, ჰიპოკალცემია და მისი კლინიკური გამოვლინებები დადებითად უმჯობესდება რეკალტროლით მკურნალობისას.

D-ვიტამინზე დამოკიდებულ პაციენტებში, შრატში კალციტრიოლის დონეები უფრო დაბალია, ან საერთოდ არ არის. რამდენადაც კალციტრიოლის ენდოგენური წარმოება თირკმელში არასაკმარისია, შემცვლელ თერაპიად რეკალტროლი მოიაზრება

D-ვიტამინის მიმართ რეზისტანტულ და ჰიპოფოსფატემიის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც შემცირებული აქვთ პლაზმაში კალციტრიოლის დონე, როკალტროლით მკურნალობა ამცირებს ფოსფატების ტუბულარულ ელიმინაციას და არეგულირებს ძვლების განვითარებას.

რაქიტის სხვა ფორმების მქონე პაციენტებში, მაგ. ნეონატალური ჰეპატიტის, ბილიარული ათრეზიის, კისტინოზის დროს და დიეტური კალციუმისა და DD ვიტამინის უკმარისობისას, როკალტროლით მკურნალობა ასევე დადებითადაა ნაჩვენები.

3.2 ფარმაცოკინეტიკური თვისებები

3.2.1 შეწოვა

კალციტრიოლი სწრაფად აბორბირდება ნაწლავებიდან. შრატში მისი პიკური კონცენტრაცია ერთჯერადი დოზის მიღების შემდეგ, შეადგენს 0,25-1,0 მკგ-ს, 3-6 საათში. მრავალჯერადი მიღების შემდეგ, შრატში კალციტრიოლის დონე მდგრად მდგომარეობას აღწევს 7 დღეში, რაც დამოკიდებულია დოზებზე.

3.2.2 განაწილება

როკალტროლის ერთჯერადი 0,5 მკგ დოზის მიღების შემდეგ, კალციტრიოლის საშუალო კონცენტრაცია შრატში, 40,0+/-4,4 პკგ/მლ ბაზისური დონიდან 60,0+/-4,6 პკგ/მლ-მდე გაიზარდა 2 საათში, და შემდეგ შემცირდა 53,0+/-6,9 პკგ/მლ-მდე, ოთხ საათში, 50,0+/-7,0 პკგ/მლ-მდე რვა საათში, 44+/-4,6 პკგ/მლ-მდე თორმეტ საათში და 41,5+/-5,1 პკგ/მლ-მდე 24 საათში. სისხლში გადასვლის შემდეგ, კალციტრიოლი და DD ვიტამინის სხვა მეტაბოლიტები აღმოჩენილი იქნა პლაზმის ზოგიერთ ცილაში.

შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ეგზოგენური კალციტრიოლი დედის სისხლიდან გადადის ნაყოფის სისხლში და დედის რძეში.

3.2.3 მეტაბოლიზმი

განსაზღვრულია კალციტრიოლის რამდენიმე მეტაბოლიტი, რომლებიც ვიტამინის სხვადასხვა აქტივობას იწვევენ. ესენია: 1 α ,25-დიჰიდროქსი-24-ოქსო-ქოლეკალციფეროლი, 1 α ,23,25-ტრიჰიდროქსი-24-ოქსო-ქოლეკალციფეროლი, 1 α ,24R25-ტრიჰიდროქსიქოლეკალციფეროლი, 1 α ,24R25-დიჰიდროქსიქოლე-კალციფეროლ-26, 23S-ლაქტონი, 1 α ,25S26-ტრიჰიდროქსიქოლეკალციფეროლი, 1 α ,25R-ტრიჰიდროქსი-23-ოქსო-ქოლეკალციფეროლი და 1 α -დიჰიდროქსი-23-კარბოქსი-24,25,26-ტეტრანორქოლეკალციფეროლი,

3.2.4. ელიმინაცია

კალციტრიოლის ელიმინაციური ნახევარდაშლის პერიოდი შრატში შეადგენს 9-10 საათს. მაგრამ, კალციტრიოლის ერთჯერადი დოზის ფარმაკოლოგიური ეფექტი გრძელდება 7 დღე. კალციტრიოლი გამოიყოფა ნაღველში და ექვემდებარება ენტეროჰეპატურ ცირკულაციას.

ჯანმრთელ ორგანიზმში რადიოაქტიური კალციტრიოლის ვენური შეყვანის შემდეგ 24 საათში, რადიოაქტიურობის დაახლოებით 27% აღმოჩნდა ფეკალურ მასებში, დაახლოებით 7% კი Aშარდში

ჯანმრთელ ორგანიზმში რადიოაქტიური კალციტრიოლის 1 მკგ-ს ორალური მიღებიდან 24 საათში, შარდში აღმოჩნდა მთლიანი რადიოაქტიურობის დაახლოებით 10%. რადიოაქტიური კალციტრიოლის ვენური გზით შეყვანიდან მეექვსე დღეს, შარდსა და განავალში აღმოჩნდა რადიოაქტიურობის დაახლოებით 16% და 49%, შესაბამისად.

3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში

ნეფრიტული სინდრომის მქონე ან ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში, შრატში კალციტრიოლის დონე შემცირებულია, პიკური კონცენტრაცია გახანგრძლივებული.

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

თაგვებსა და ვირთაგვებში მწვავე ტოქსიკურობაზე ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ ორალური მიღებისას, კალციტრიოლის სასიკვდილო დოზაა 1,35-დან 3,9 მგ/კგ-მდე. ეს მონაცემები რამდენიმეჯერ აღემატება კლინიკურ დოზას - 0,25 მკგ დღეში ორჯერ (დაახლოებით 8-10 ნგ/კგ/დღეში).

საცდელ ვირთაგვებსა და ძაღლებზე სუბ-ქრონიკულ ტოქსიკურობაზე ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ კალციტრიოლის 20 ნგ/კგ/დღეში დოზა (ორჯერ მეტი ადამიანის მიერ მისაღებ დოზასთან შედარებით) 6 თვის განმავლობაში, არ იწვევს ან ძალზე უმნიშვნელოდ იწვევს გვერდით მოვლენებს, ხოლო 80 ნგ/კგ/დღე დოზა (რვაჯერ მეტი ადამიანის მიერ მისაღებ დოზასთან შედარებით) 6 თვის განმავლობაში, იწვევს ზომიერად გამოხატულ გვერდით მოვლენებს. ეს ცვლილებები პირველ რიგში დაკავშირებულია ჰიპერკალცემიის გახანგრძლივებასთან.

3.3.1 გავლენა ფერტილობაზე

ვირთაგვებში ჩატარებულმა რეპროდუქციული ტოქსიკურობის შემსწავლელმა კვლევებმა, გვიჩვენა, რომ კალციტრიოლის დოზის გაზრდა 300 ნგ/კგ/დღეში (ოცდაათჯერ მეტი ადამიანის მიერ მისაღებ დოზასთან შედარებით), რეპროდუქციულობაზე გავლენას არ ახდენს. ბოცვრებზე ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ კალციტრიოლის 300 ნგ/კგ/დღეში დოზის ორალური მიღებისას, იგი წარმოშობს ერთგვარ ტოქსიკურ ეფექტებს დედისა და ნაყოფისათვის, მაგრამ, 20 ნგ/კგ/დღეში და 80 ნგ/კგ/დღეში დოზები არანაირ გვერდით მოვლენებს არ იწვევენ.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვა

ხსნარი სტაბილური რჩება პირველი გახსნიდან 6 კვირის განმავლობაში.

ბლისტერი: არ შეინახოთ 25°C მეტი ტემპერატურის პირობებში, შეინახეთ თავისივე მუყაოს კოლოფში, დაიცავით სინათლისა და ნესტისგან.

შუშის ბოთლი: არ შეინახოთ 30°C მეტი ტემპერატურის პირობებში, თავსახური მჭიდროდ ჰქონდეს დახურული, შეინახეთ თავისივე მუყაოს კოლოფში, დაიცავით სინათლისა და ნესტისგან.

5.2. განსაკუთრებული შენიშვნები

ნატურალური ფერმიმცემი აგენტის გამოყენების გამო, შესაძლოა ადგილი ექნეს კაფსულის გაუფეროვნებას. მაგრამ, პროდუქტის ხარისხზე ეს გავლენას არ ახდენს

არ გამოიყენოთ პაკეტზე მითითებული ვარგისიანობის ვადის გასვლის შემდეგ.

4.2 სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, მოხმარების და განადგურების შესახებ

შეინახეთ ბავშვებისათვის ხელმიუწვდომელ ადგილზე

4.3 შეფუთვა

ხსნარი 1 მკგ/მლ (პიპეტთან ერთად)	10მლ
კაფსულები (წითელი და თეთრი) 0.25 მკგ	30, 100
კაფსულები (წითელი) 0.5 მკგ	30, 100

ვერსია: დეკემბერი 2007

კაფსულები:

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd-სათვის, ბაზელი შვეიცარია
R. P. Scherer GmbH & Co. KG-ს მიერ, ებერბახი, გერმანია

ხსნარი:

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd-სათვის, ბაზელი შვეიცარია
Roche S.p.A. Milan-ს მიერ, წარმოების ადგილი სეგრატე, იტალია