

核准日期:2006年10月16日

修改日期:2010年03月04日

2011年10月08日

骨化三醇胶丸说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

【药品名称】

通用名称:骨化三醇胶丸

商品名称:罗盖全® Rocaltrol®

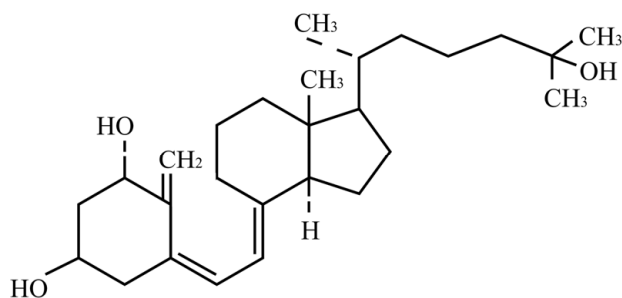
英文名称: Calcitriol Soft Capsules

汉语拼音: Guhuasanchun Jiaowan

【成份】

化学名称: (5Z, 7E)-9, 10-开环胆甾-5, 7, 10(19)-三烯-1 α , 3 β , 25-三醇

化学结构式:



分子式: C₂₇H₄₄O₃

分子量: 416.6

【性状】

本品为胶丸, 内容物为无色至淡黄色或淡棕色或淡棕黄色的澄清油状液体。

【适应症】

1. 绝经后骨质疏松;
2. 慢性肾功能衰竭尤其是接受血液透析病人之肾性骨营养不良症;
3. 术后甲状旁腺功能低下;
4. 特发性甲状旁腺功能低下;
5. 假性甲状旁腺功能低下;
6. 维生素D依赖性佝偻病;
7. 低血磷性维生素D抵抗型佝偻病等。

【规格】

0.25微克/粒

【用法用量】

应根据每个病人血钙水平小心制定本品的每日最佳剂量。开始以本品治疗时，应尽可能使用最小剂量，并且不能在没有监测血钙水平的情况下增加用量。

确定了本品的最佳剂量后，应每月复查一次血钙水平（或参照下面有关个别适应症之详细说明）。采集血钙标本时，不能使用止血带。若血钙超过正常范围（ $9\sim 11\text{mg}/100\text{ml}$ 或 $2250\sim 2750\mu\text{mol}/\text{l}$ ） $1\text{mg}/100\text{ml}$ （ $250\mu\text{mol}/\text{l}$ ），或血肌酐大于 $120\mu\text{mol}/\text{l}$ ，则必须减少剂量或完全中止治疗直至血钙正常。

在血钙增高期间，必须每日测定血钙及血磷水平。血钙正常后可服用本品，但日剂量应低于前剂量 $0.25\mu\text{g}$ 。每日应估计钙摄入量并酌情进行调整。

本品最佳疗效的先决条件是足够但不过量的钙摄入量（成人：每日约800毫克），治疗开始时，补钙是必要的。

因为胃肠道对钙吸收的改善，有些病人可能宜保持较低的钙摄入量。有高血钙倾向的病人，可能只需要小剂量补钙或完全不需要补钙。

每日钙总摄入量（如从食物和药物）平均大约为800mg，不应超过1000mg。

口服，具体方法如下：

1. 绝经后骨质疏松：推荐剂量为每次 $0.25\mu\text{g}$ ，每日二次。服药后分别于第4周、第3个月、第6个月监测血钙和血肌酐浓度，以后每六个月监测一次。
2. 肾性骨营养不良（包括透析病人）：起始阶段的每日剂量为 $0.25\mu\text{g}$ 。血钙正常或略有降低的病人隔日 $0.25\mu\text{g}$ 即可。如 $2\sim 4$ 周内生化指标及病情未见明显改善，则每隔 $2\sim 4$ 周将本品的每日用量增加 $0.25\mu\text{g}$ ，在此期间至少每周测定血钙两次。大多数病人最佳用量为每日 0.5 至 $1.0\mu\text{g}$ 之间。
3. 甲状旁腺功能低下和佝偻病：推荐起始剂量为每日 $0.25\mu\text{g}$ ，晨服。如生化指标和病情未见明显改善，则每隔 $2\sim 4$ 周增加剂量。在此期间，每周至少测定血钙浓度两次。甲状旁腺功能低下者，偶见吸收不佳现象，因此这种病人需要较大剂量。如果医生决定对患有甲状旁腺功能低下的孕妇用本品治疗时，在妊娠后期应加大剂量，在产后及哺乳期应减小剂量。
4. 老年患者：老年病人无需特殊剂量，但建议监测血钙和血肌酐浓度。
5. 婴儿及儿童：本品的溶液剂型适用于婴儿和儿童。如同成人一样，应在测定血钙水平的基础上确定每日最佳剂量。

2岁以内的儿童，推荐的每日参考剂量为 $0.01\sim 0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。包装内所配备的测量管可准确地量出每个病人所需的剂量。给药体积可以以毫升或滴计： 0.1ml 溶液相当于 $0.1\mu\text{g}$ 的活性成分（骨化三醇），或1滴溶液含有 $0.02\mu\text{g}$ 骨化三醇。溶液可以先放入汤匙然后混入儿童的饮料中（如橙汁等）。

用后应拧紧瓶盖。在开盖有效期内（6星期），可用滴管的盖子代替原始的螺旋盖。

或遵医嘱。

【不良反应】

由于骨化三醇能产生维生素D的作用，所以可能发生的不良反应与维生素D过量相似，如高血钙综合症或钙中毒（取决于高血钙的严重程度及持续时间）。偶见的急性症状包括食欲减退，头痛，呕吐和便秘。慢性症状包括营养不良，感觉障碍，伴有口渴的发热，尿多，脱水，情感淡漠，发育停止以及泌尿道感染。

长达15年临床使用本品治疗所有适应症，结果显示不良反应的发生率很低，包括高钙血症在内的发生率为 0.001% 或更低。

并发高钙和高磷血症的病人（浓度大于 $6\text{mg}/100\text{ml}$ 或 $1.9\text{mmol}/\text{l}$ ）可能发生软组织钙化，这些表现可通过放射学检查而观察到。肾功能正常的病人，慢性高钙血症也许与血肌酐增高有关。由于骨化三醇的生物半衰期较短，其药代动力学研究表明，停药或减量数天后升高的血钙即回复正常范围，这一过程要比维生素D3快许多。

对敏感体质的病人可能会发生过敏反应。

【禁忌】

本品禁用于与高血钙有关的疾病，亦禁用于已知对本品或同类药品及其任何赋形剂过敏的病人；禁用于有维生素D中毒迹象的病人。

【注意事项】

1. 高血钙同本品的治疗密切相关。对尿毒症性骨营养不良病人的研究表明，高达40%使用骨化三醇治疗的病人中发现高血钙。饮食改变（例如增加奶制品的摄入）以至钙摄入量迅速增加或不加控制地服用钙制剂均可导致高血钙。应告知病人及其家属，必须严格遵守处方饮食，并教会他们如何识别高钙血症的症状。一旦血钙浓度比正常值（ $9\sim 11\text{mg}/100\text{ml}$ ，或 $2250\sim 2750\ \mu\text{mol}/\text{l}$ ）高出 $1\text{mg}/100\text{ml}$ ，或血肌酐升高到大于 $120\ \mu\text{mol}/\text{l}$ ，应立即停止服用本品直至血钙正常。（详见“【用法用量】”）

肾功能正常的患者，慢性高血钙可能与血肌酐增加有关。

卧床病人，如术后卧床病人发生高血钙机会更大些。

2. 骨化三醇能增加血无机磷水平，这对低磷血症的病人是有益的，但对肾功能衰竭的病人来说则要小心不正常的钙沉淀所造成的危险。在这种情况下，要通过口服适量的磷结合剂或减少磷质摄入量将血磷保持在正常水平（ $2\sim 5\text{mg}/100\text{ml}$ 或 $0.65\sim 1.62\text{mmol}/\text{l}$ ）。

患维生素D抵抗性佝偻病人（家族性低磷血症），以本品治疗时应继续口服磷制剂。但必须考虑到本品可能促进肠道对磷的吸收，这种作用可能使磷的摄入需要量减少。因此需要定期进行血钙、磷、镁、碱性磷酸酶以及24小时内尿中钙，磷定量等实验室检查。本品治疗的稳定期，每周至少测定血钙两次。（详见“【用法用量】”）

3. 由于骨化三醇是现有的最有效的维生素D代谢产物，故不需其他维生素D制剂与其合用，从而避免高维生素D血症。

如果病人由服用维生素D₂改服骨化三醇时，则可能需要数月时间才能使血中维生素D₂恢复至基础水平。（详见“【药物过量】”）

4. 肾功能正常的患者服用本品时必须避免脱水，故应保持适当的水摄入量。

5. 对驾驶车辆和操作机器的影响

基于所报道的不良反应的药效学特性，推测本品对驾驶车辆及操作机器是安全的或者说影响很小。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

怀孕兔子口服将近致死剂量的维生素D，胎儿中产生主动脉瓣膜狭窄。孕妇使用本品，需权衡利弊。

猜想外源性骨化三醇可以分泌进入乳汁。考虑到母亲发生高钙血症的潜在性和本品对受乳婴儿的不良影响，如果监测母亲和婴儿血钙浓度，母亲在服用本品期间可以哺乳。

【儿童用药】

详见“【用法用量】”。

【老年用药】

详见“【用法用量】”。

【药物相互作用】

由于骨化三醇是维生素D₃的最重要的代谢产物之一，因此在骨化三醇治疗期间禁止使用药理学剂

量的维生素D及其衍生物制剂，以避免可能发生的附加作用和高钙血症。

要对病人进行饮食指导，特别是要观察钙质的摄入情况并要对含钙质制剂的使用进行控制。

与噻唑类利尿剂合用会增加高钙血症的危险。对正在进行洋地黄类药物治疗的病人，应谨慎制定骨化三醇的用量，因为这类病人如发生高钙血症可能会诱发心律失常。

在维生素D类似物和激素之间存在功能性拮抗的关系。维生素D类制剂能促进钙的吸收，而激素类制剂则抑制钙的吸收。

含镁药物（如抗酸药）可能导致高镁血症，故长期接受透析的病人使用本品进行治疗时，不能服用这类药物。

由于本品影响磷在肠道、肾脏及骨骼内的输送，故应根据血磷浓度（正常值 $2\sim 5\text{mg}/100\text{ml}$ ，或 $0.6\sim 1.6\text{mmol}/\text{l}$ ）调节磷结合性制剂的用量。

维生素D对抗型佝偻病人（家族性低磷血症）应继续口服磷制剂。但应考虑骨化三醇可能刺激肠道磷吸收，因为该影响可能改变磷的需要量。

使用二苯乙内酰胺或苯巴比妥等酶诱导剂可能会增加骨化三醇的代谢从而使其血浓度降低。如同时服用这类制剂则应增加骨化三醇的药物剂量。

消胆胺能降低脂溶性维生素在肠道的吸收，故可能诱导骨化三醇在肠道的吸收不良。

【药物过量】

无症状的高钙血症的治疗：详见“用法用量”。

由于骨化三醇是维生素D的衍生物，所以其药物过量的症状也与维生素D相似。大剂量钙磷制剂与本品合用可能会导致相似的症状。透析液中钙浓度的增加也可能是因为发生了高钙血症。

维生素D急性中毒的症状：食欲减退，头痛，呕吐，便秘。

慢性症状：营养失调（虚弱，体重减轻），感觉障碍，可能会发生伴有口渴的发热，尿多，脱水，情感淡漠，发育停止及泌尿道感染等。

高钙血症还可能导致肾皮质、心肌、肺和胰腺等组织的转移性钙化。

以下方法应考虑作为药物过量的治疗措施：立刻停药，并洗胃或催吐以防进一步吸收。以液体石蜡促进粪便排泄。建议重复测定血钙，如血钙持续增高可使用磷制剂和皮质类固醇，并采取措施以适当利尿。

【药理毒理】

骨化三醇是维生素D3的最重要活性代谢产物之一。通常在肾脏内由其前体25-羟基维生素D3(25-HCC)转化而成，正常生理性每日生成量为 $0.5\sim 1.0\mu\text{g}$ ，并在骨质合成增加期内(如生长期或妊娠期)其生成量稍有增加。骨化三醇促进肠道对钙的吸收并调节骨的矿化。单剂量骨化三醇的药理作用大约可持续3~5天。

骨化三醇在调节钙平衡方面的关键作用，包括对骨骼中成骨细胞活性的刺激作用，为治疗骨质疏松症提供了充分的药理学基础。

肾性骨营养不良的患者，口服本品使肠道吸收钙的能力恢复正常，纠正低血钙，及过高的血碱性磷酸酶和血甲状旁腺素浓度。本品能减轻骨与肌肉疼痛，并矫正发生在纤维性骨炎和其他矿化不足病人中的组织学改变。

维生素D依赖性佝偻病人，血中骨化三醇水平降低或缺失。由于肾脏内生产骨化三醇不足，可考虑本品作为一种替代性治疗。

维生素D抵抗性佝偻病人和低磷血症的病人中，血钙水平降低，本品治疗能降低磷的管式清除，并结合磷制剂的治疗，恢复骨的生长。

即使在很高剂量，无证据表明维生素D对人具有致畸作用。

【药代动力学】

a) 活性成分的一般性质

吸收

骨化三醇在肠道内被迅速吸收。口服单剂本品0.25~1.0μg，3~6小时内达血药峰浓度。

多次用药后，在7日内血清骨化三醇浓度达到稳态，同给药剂量有关。

分布

单剂量口服本品0.5μg，2小时后，骨化三醇平均血药浓度从基础值40.0±4.4pg/ml升高到60.0±4.4pg/ml，4小时后降至53.0±6.9pg/ml，8小时后降至50.0±7.0pg/ml，12小时后降至44±4.6pg/ml，24小时后降至41.5±5.1 pg/ml。

在血液转运过程中，骨化三醇和其他维生素D代谢产物同特异血浆蛋白结合。

可以设想，外源性骨化三醇能通过母体血液进入到胎儿的血和乳汁中。

代谢

已鉴别出数种骨化三醇的代谢产物，各有不同的维生素D活性。1a, 25-二羟-24-氧代-维生素D3, 1a, 23, 25-三羟-24-氧代-维生素D3, 1a, 24R, 25-三羟基维生素D3, 1a, 25R-二羟维生素D3-26, 23S-内酯, 1a, 25S-26-三羟维生素D3, 1a, 25-二羟-23-氧代-维生素D3, 1a, 25R-26-三羟-23-氧代-维生素D3和1a-羟基-23-羧基-24, 25, 26, 27-四去甲维生素D3。

排泄

血中骨化三醇的清除半衰期为3~6小时，但单剂量骨化三醇的药理学作用大约可持续3~5天。骨化三醇被分泌进入胆汁并参与肝肠循环。健康志愿者静脉使用放射标记的骨化三醇后，24小时内，大约27%的放射活性在粪便中发现，大约7%的放射活性在尿中发现。健康志愿者口服1μg放射标记的骨化三醇，24小时内大约10%的放射活性在尿中发现。静脉使用放射标记的骨化三醇后第6天，尿中和粪便中平均累积排泄量分别是16%和49%。

b) 病人的特性

肾病综合征或接受血液透析的病人中，骨化三醇血药浓度降低，达峰时间延长。

【贮藏】

铝塑泡罩：遮光，密闭，25°C以下干燥处保存。

药品应存放于小孩接触不到处。

【包装】

10粒/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准JX20110084

【批准文号】

进口药品注册证号：H20091084；H20100159

分包装批准文号：国药准字J20100056

【生产企业】

公司名称：Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地 址: Schoenmattstrasse 2, 4153 Reinach, Switzerland
生 产 厂: R. P. Scherer GmbH & Co. KG
地 址: Gammelsbacher Stra ß e 2, 69412 Eberbach, Germany
分装企业 :上海罗氏制药有限公司
地 址: 上海市龙东大道1100号
邮政编码: 201203
电话号码: 021-28922888
免费咨询电话: 400-820-8780
传真号码: 021-50801800

罗盖全[®]与 Rocaltrol[®]为瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司的注册商标

由于说明书更新较快, 如需参阅最新批准的中文说明书, 请访问罗氏中国网站:
www.rocche.com.cn。