

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
2013 年 05 月 09 日
2014 年 05 月 28 日
2015 年 02 月 03 日
2016 年 05 月 17 日
2017 年 04 月 24 日
2019 年 06 月 24 日
2020 年 11 月 11 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®

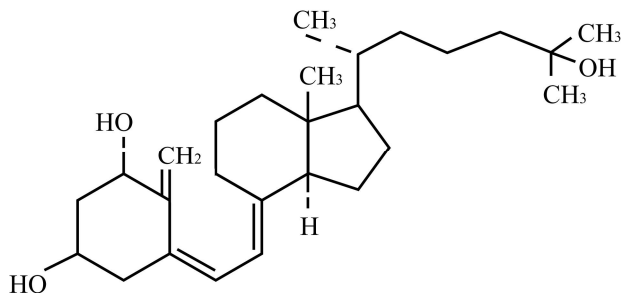
英文名称: Calcitriol Soft Capsules

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患者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 μg/粒

【用法用量】

应根据每个患者血钙水平谨慎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（9~11mg/100ml或2250~2750μmol/l）1mg/100ml（250μmol/l），或血肌酐大于120μmol/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 μ 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800mg），治疗开始时，补钙是必要的。

因为胃肠道对钙吸收的改善，有些患者可能宜保持较低的钙摄入量。有高血压倾向的患者，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 μ 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（包括透析患者）：起始阶段的每日剂量为0.25 μ g。血钙正常或略有降低的患者隔日0.25 μ g即可。如2~4周内生化指标及病情未见明显改善，则每隔2~4周将本品的每日用量增加0.25 μ g，在此期间至少每周测定血钙两次。大多数患者最佳用量为每日0.5至1.0 μ 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 μ g，晨服。如生化指标和病情未见明显改善，则每隔2~4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，因此这种患者需要较大剂量。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。

【不良反应】

临床试验

下表中所列的不良反应来自本品临床研究的经验和上市后经验。

所报告的最常见的不良反应为高钙血症。

表1中所列的不良反应是依照器官系统和发生频率进行划分的，发生频率采

用国际医学科学组织委员会（CIOMS）以下分类：十分常见（≥10%），常见（1%~10%，含1%），偶见（0.1%~1%，含0.1%），罕见（0.01%~0.1%，含0.01%），十分罕见（<0.01%）。在每个频率组中依照严重程度递减列出不良反应。

表 1 使用本品患者中发生的不良反应总结

器官系统分类	十分常见	常见	偶见	未知
免疫系统疾病				超敏荨麻疹
代谢及营养类疾病	高钙血症		食欲减退	烦渴 脱水
精神病类				情感淡漠
各类神经系统疾病		头痛		肌无力 感觉障碍
胃肠系统疾病		腹痛 恶心	呕吐	便秘 上腹痛
皮肤及皮下组织类疾病		皮疹		红斑 瘙痒
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				发育迟缓
肾脏及泌尿系统疾病		泌尿道感染		多尿
全身性疾病及给药部位各种反应				钙质沉着 发热，口渴
各类检查			血肌酐升高	体重降低

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，如高血钙综合征或钙中毒（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、恶心、呕吐、腹痛或上腹部痛和便秘。慢性症状包括肌无力、体重降低、感觉障碍、发热、口渴、烦渴、多尿、脱水、情感淡漠、发育迟缓以及泌尿道感染。

并发高钙和高磷血症的患者（浓度大于6mg/100ml或1.9mmol/l）可能发生钙质沉着，这些表现可通过放射学检查而观察到。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，这一过程比维生素D₃快许多。

对敏感体质的患者可能会发生过敏反应包括皮疹、红斑、瘙痒和荨麻疹。

实验室检查异常

肾功能正常的患者，慢性高钙血症可能与血肌酐升高有关。

上市后

长达15年临床使用本品治疗的所有适应症后报告的不良反应中，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。

【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患者；

禁用于有维生素D中毒迹象的患者。

【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患者的研究表明，高达40%使用骨化三醇治疗的患者中发现高血钙。饮食改变（例如增加奶制品的摄入）引起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。应告知患者及其家属，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（9~11mg/100ml，或2250~2750 μmol/l）高出1mg/100ml，或血肌酐升高到大于120μmol/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。

卧床患者，如术后卧床患者发生高血钙机会更大些。

2. 骨化三醇能增加血无机磷水平，这对低磷血症的患者是有益的，但对肾功能衰竭的患者来说则要防止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（2~5mg/100ml

或0.65~1.62mmol/l)。

血钙乘以磷酸 (CaxP) 的乘积不可超过70mg² / dl²。

患维生素D抵抗性佝偻病患者 (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。

如果患者由服用维生素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。

6. 未使用/过期药品处置

尽量避免药品在环境中的释放。药品不应经废水处置，应避免经家用垃圾方式处置。如果当地有条件，可使用有效的收集系统处置。

【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，胎儿可发生主动脉瓣膜狭窄。孕妇使用本品，需权衡利弊。

推测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】

本品在儿童中的安全性和疗效尚未得到充分的研究，因此不推荐使用。

【老年用药】

老年患者无需特殊剂量，但建议监测血钙和血肌酐浓度。

【药物相互作用】

要对患者进行饮食指导，特别是应观察钙质的摄入情况并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患者，应谨慎制定骨化三醇的用量，因为这类患者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，故长期接受透析的患者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2~5mg/100ml，或0.65~1.62mmol/l）调节磷结合性制剂的用量。

维生素D对抗型佝偻病患者（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的磷吸收，因为该影响可能改变磷的需要量。

胆汁酸螯合剂（包括消胆胺和司维拉姆）能降低脂溶性维生素在肠道的吸收，故可能削弱骨化三醇在肠道的吸收。

【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。血钙乘以磷酸（ $\text{Ca} \times \text{P}$ ）的乘积不可超过 $70\text{mg}^2 / \text{dl}^2$ 。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，可能会发生发热伴口渴、多尿、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。

【临床试验】

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患者中的组织学改变。

维生素D依赖性佝偻病患者，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抵抗性佝偻病患者和低磷血症的患者中，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。

【药理毒理】

药理作用

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0.5~1.0μg，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。单次给予骨化三醇的药理作用大约可持续3~5天。

毒理研究

大鼠和犬重复给药毒性研究结果显示：经口给予骨化三醇20ng/kg/天（2倍人体剂量）6个月，未见明显不良反应。80ng/kg/天的剂量（8倍人体剂量）6个月会产生中度不良反应，这些改变主要表现为持续的高钙血症。

生殖毒性

大鼠生殖毒性研究表明：经口给予骨化三醇 300ng/kg/天（30 倍人体剂量），未见对生育力的不良影响。兔经口给予骨化三醇 300ng/kg/天和 80ng/kg/天时，2组分别观察到 2 窝和 1 窝胎仔异常，但在 20ng/kg/天（2 倍人体剂量）时未见该异常。虽然给药治疗组和对照组之间在异常的幼仔或胎仔数量上未见统计学显著性差异，但不能排除与骨化三醇给药的相关性。

【药代动力学】

a) 活性成分的一般性质

吸收

口服单剂本品0.25~1.0 μ g，2~6小时内达血药峰浓度。

分布

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。

代谢

骨化三醇在肾脏和肝脏中被特定的细胞色素P450同工酶：CYP24A1羟基化和氧化。

已鉴别出数种代谢产物，各有不同的维生素D活性。

排泄

血浆中骨化三醇的清除半衰期为5~8小时。

骨化三醇的清除和吸收动力学在一个非常宽泛的剂量范围（高达单剂量165 μ g）内呈线性曲线。

单剂量骨化三醇的药理作用大约可持续3~5天。骨化三醇被分泌进入胆汁并且可能参与肠肝循环。b) 患者的特性

肾病综合征或接受血液透析的患者中，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 $^{\circ}$ 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，30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：H20140598；H20140597

分包装批准文号：国药准字J20150011

【上市许可持有人】

名称：Roche Pharma (Schweiz) AG

注册地址：Schoenmattstrasse 2 4153 Reinach BL, Switzerland

【生产企业】

企业名称：Catalent Germany Eberbach GmbH

生产地址：Gammelsbacher Straße 2, 69412 Eberbach, Germany

【包装厂】

名称：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

包装厂地址：Wurmisweg 4303 Kaiseraugst Switzerland

【境内联系机构】

名称：上海罗氏制药有限公司

地 址: 上海市龙东大道1100 号

【分装企业】

名称: 上海罗氏制药有限公司

地址: 上海市浦东新区龙东大道1100 号

电 话: 021—28922888

免费咨询电话: 400-820-8780, 800-820-8780