

核准日期：2023 年 06 月 14 日

修改日期：2024 年

海德威®

Haidewei

骨化三醇口服溶液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：骨化三醇口服溶液

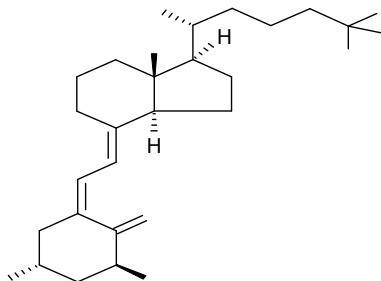
英文名称：Calcitriol Oral Solution

汉语拼音：Guhuasanchun Koufu Rongye

【成 份】 本品活性成份为骨化三醇。

化学名称为：(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

辅 料：丁基羟基苯甲醚、二丁基羟基甲苯、中链甘油三酸酯

【性 状】 本品为无色至淡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】 15ml:15 μ g

【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~

2750 μ mol/l) 1mg/100ml (250 μ mol/l) , 或血肌酐大于 120 μ mol/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。有高血钙倾向的患者, 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; 或每次 0.5 μ g, 每日一次。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。或遵医嘱。
4. 婴儿及儿童: 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。建议起始剂量明确从小剂量开始, 每日 0.01-0.1 μ g/kg, 根据血钙水平调整剂量, 新生儿、低出生体重儿等特殊人群遵医嘱。

【不良反应】据国外文献报道
临床试验

下表中所列的不良反应来自骨化三醇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($\geq 10\%$), 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 使用骨化三醇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恢复正常范围，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 年临床使用骨化三醇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. 高血钙同骨化三醇的治疗密切相关。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 μ mol/l）高出 1mg/100ml，或血肌酐升高到大于 120 μ mol/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（Ca $\times$ P）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。但必须考虑到骨化三醇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骨化三醇时必须避免脱水，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，推测骨化三醇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】如同成人一样，儿童应在测定血钙水平的基础上确定每日最佳剂量。

儿童患者长期使用骨化三醇治疗的耐受性良好。最常见的安全问题是轻度的、短暂的高钙血症、高磷血症，以及通过调整剂量或暂时停用维生素 D 衍生物有效控制的血清钙乘以磷酸盐（Ca $\times$ P）产品的增加。

【老年用药】其他报道的临床经验并没有发现老年人和年轻人之间反应的差异。一般情况下，对老年患者的剂量选择应谨慎，通常从剂量范围的低端开始，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骨化三醇进行治疗时，不能服用这类药物。

由于骨化三醇影响磷在肠道、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。

联用苯妥英钠或苯巴比妥不会影响血浆中骨化三醇浓度，但可通过加速代谢降低内源性血浆 25(OH)D₃ 水平。如同时服用这类制剂则应增加骨化三醇的药物剂量。

酮康唑可抑制骨化三醇的合成和分解代谢。对健康男性 300 mg/天至 1200 mg/天给药酮康唑一周，血清内源性骨化三醇浓度将会减少。但酮康唑与本品体内药物相互作用尚未研究。

【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。大剂量钙磷制剂与骨化三醇合用可能会导致相似的症状。血钙乘以磷酸（Ca×P）的乘积不可超过 70mg²/dl²。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。

【药理毒理】药理作用：骨化三醇是维生素 D₃（胆骨化醇）的活性形式。人体主要依靠紫外线照射皮肤将 7-脱氢胆固醇转化为维生素 D₃。维生素 D₃ 在其靶组织进行完全活化之前必须在肝脏和肾脏活化。首次转化需由肝脏的维生素 D₃-25-羟化酶催化，生成 25-(OH)D₃（骨化二醇）。后者在肾组织的线粒体中进行水解，通过肾的 25-羟化维生素 D₃-1-α-羟化酶激活，生成维生素 D₃ 的活性形式 1,25-(OH)₂D₃（骨化三醇）。

骨化三醇的作用部位是小肠、骨、肾和甲状旁腺。在维生素 D₃ 的衍生物中，以骨化三醇刺激小肠转运钙的作用力最强。在骨组织，骨化三醇与甲状旁腺激素结合后可刺激钙吸收；在肾脏，骨化三醇可直接抑制肾小管中钙的重吸收。体内外研究显示骨化三醇可直接抑制甲状旁腺激素的分泌和合成。

毒理研究

遗传毒性：骨化三醇 Ames 试验，小鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：在大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，大鼠经口给予骨化三醇剂量达 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （基于 mg/m^2 ，约为最大推荐剂量的 3 倍），未见对生育力的明显影响。

大鼠妊娠第 7-15 天经口给予骨化三醇剂量达 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （基于 mg/m^2 ，约为最大推荐剂量的 3 倍），可见母体体重增加轻微下降。兔妊娠第 7-18 天经口给予骨化三醇剂量达 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （基于 mg/m^2 ，约为最大推荐剂量的 6 倍），可见母体死亡发生率为 19%，以及胎仔体重下降和新生仔 24 小时存活数量减少。兔经口给予骨化三醇剂量为 0.08、0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （基于 mg/m^2 ，约为最大推荐剂量的 2 倍和 6 倍）时，可见胎仔畸形，3 窝中有 15 只胎仔可见外观及骨骼畸形。

大鼠围产期毒性试验，骨化三醇剂量为 0.08、0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ （基于 mg/m^2 ，约为最大推荐剂量的 1 倍和 3 倍）时，母体可见高钙血症、低磷血症以及血清尿素氮升高，幼仔可见高钙血症。致癌性：尚未开展致癌性试验。

【药代动力学】据国外文献报道

吸收：骨化三醇在肠道内被迅速吸收。口服单剂本品 0.25-1.0 μg ，3- 6 小时内达血药峰浓度。单剂口服 0.5 μg 后，2 小时后血药浓度从 40.0 ± 4.4 (SD) pg/mL 升至 60.0 ± 4.4 pg/mL ，4 小时后降至 53.0 ± 6.9 pg/mL ，8 小时后下降至 50 ± 7.0 pg/mL ，12 小时后为 44 ± 4.6 pg/mL ，24 小时后为 41.5 ± 5.1 pg/mL 。多次用药后，7 日内血清骨化三醇浓度达到稳态。

分布：约 99.9% 的骨化三醇将会进入血液，其与其他维生素 D 代谢产物在血液中通过与 α -球蛋白维生素 D 结合蛋白结合进行血液转运。有证据表明，产妇骨化三醇可能会进入胎儿血液循环。骨化三醇以低水平被转移到人类母乳(即 2.2 ± 0.1 pg/mL)。

代谢：体内外研究表明，骨化三醇的代谢主要由两步完成。第一步主要涉及到 24-羟化酶，作为分解代谢骨化三醇的第一步。24-羟化酶存在于肾脏及许多具有维生素 D 受体的目标组织中，如肠道。该步骤形成的最终产物为侧链缩短代谢物——降钙酸。第二步为骨化三醇的转换，主要通过 26C、23C 逐步羟基化，最终成环形成 1α ，25R-二羟维生素 D_3 -26，23S-内酯，该内酯为主要代谢物，血清浓度为 131 ± 17 pg/mL 。此外,其他一些骨化三醇的代谢物也已确定： 1α ，25-二羟-24-氧代-维生素 D_3 ， 1α ，23，25-三羟-24-氧代-维生素 D_3 ， 1α ，24R，25-三羟基维生素 D_3 ， 1α ，25S-26-三羟基维生素 D_3 ， 1α ，25-二羟-23-氧代-维生素 D_3 ， 1α ，25R-26-三羟-23-氧代-维生素 D_3 和 1α -羟基-23-羧基-24，25，26，27-四去甲维生素 D_3 。

排泄：主要方式为肝肠循环和胆汁排泄。骨化三醇代谢物的排泄主要通过粪便。正常受试者静脉注射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% 的放射活性在尿液中发现。正常受试者口服 1 μg 放射标记的骨化三醇，24 小时内，大约 10% 的放射活性在尿液中发现。静脉使用放射标记的骨化三醇后第六天，尿液中和粪便中平均累积排泄量分别为 16% 和 49%。正常受试者单剂量口服本品后，骨化三醇的消除半衰期为 5 至 8 个小时。

特殊人群

儿科药物动力学：口服骨化三醇稳态药物动力学的测定是在接受腹膜透析的一小群儿科患者(年龄范围:1.8 到 16 岁)内。骨化三醇给药 2 个月以平均剂量 10.2 ng /kg(SD 5.5 ng/kg)。在儿科人群中，最大浓度是 116 pmol/L，血清半衰期 27.4 小时，清除是 15.3ml/hr/kg。

老年病人：未研究考察骨化三醇在老年患者中的药物动力学。

性别：未研究考察性别对骨化三醇的影响。

肝功能不全：未研究考察肝脏疾病对骨化三醇的影响。

肾功能不全：肾病综合征患者和血液透析患者与健康受试者相比，血清中骨化三醇的预剂量和峰值水平较低。与健康受试者相比，慢性肾功能衰竭和血液透析患者骨化三醇的半衰期至少增加了两倍。肾病综合征患者的血清水平在 4 小时内达到峰值。对于需要血液透析的患者，血清水平在 8 至 12 小时内达到峰值；半衰期分别为 16.2 小时和 21.9 小时。

【贮藏】遮光，密封，不超过 25℃ 保存。

【包装】棕色低硼硅玻璃管制螺纹口瓶、口服药用聚丙烯压旋盖，附带一次性使用注射器。15ml/瓶，1 瓶/盒。

【有效期】12 个月

【执行标准】YBH08052023

【批准文号】国药准字 H20233715

【上市许可持有人】

名称：青岛国信制药有限公司

注册地址：青岛经济技术开发区团结路 3601 号

【生产企业】

企业名称：青岛国信制药有限公司

生产地址：青岛经济技术开发区团结路 3601 号

邮政编码：266426

电话号码：400-080-0001

网址：www.zy.qdgxjt.com

邮箱：gxxy@qdgxjt.com