

核准日期: 2021 年 02 月 02 日
2022 年 02 月 15 日
修改日期: 2021 年 10 月 13 日 2024 年 07 月 31 日
2022 年 02 月 28 日
2022 年 04 月 13 日

海德威®
Haidewei

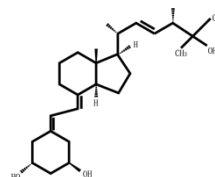


帕立骨化醇注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】 通用名称: 帕立骨化醇注射液
英文名称: Paricalcitol Injection
汉语拼音: Paliguhuachun Zhusheye

【成份】 本品主要成份为帕立骨化醇。
辅料为: 乙醇、丙二醇和注射用水。
化学名称: 19-去甲-1 α , 25-二羟维生素 D₂
化学结构式:
分子式: C₂₇H₄₄O₃
分子量: 416.64



【性状】 本品为无色的澄明液体。

【适应症】 本品用于治疗接受血液透析的慢性肾功能衰竭患者的继发性甲状旁腺功能亢进。

【规格】 1ml: 5 μ g

【用法用量】 本品经由血液透析通路给药。

成人 (1) 起始剂量基于体重: 本品推荐的起始剂量为 0.04-0.1 μ g/kg (2.8-7 μ g), 单次注射, 给药频率不超过隔日一次, 在透析过程中的任何时间给药。

(2) 剂量调整: 目前在接受透析治疗的终末期肾功能衰竭患者中, 可接受的 PTH 水平目标范围不超过非尿毒症正常范围上限的 1.5 到 3 倍, 即全段 PTH (iPTH) 15.9-31.8 pmol/l (150-300 pg/ml)。密切监测及个体化剂量调整对于达到合适的生理终点是必要的。如果出现高钙血症或校正后钙磷乘积持续高于 5.2 mmol²/l² (65 mg²/dl²), 应减少剂量或中止用药, 直到这些参数恢复正常。随后, 帕立骨化醇的给药量应从较低剂量重新开始。如果 PTH 水平由于治疗而下降, 药物剂量可能需要随之减少。

下表为建议的剂量调整方法:

推荐的剂量调整指导原则 (以 2-4 周为间隔进行剂量调整)	
相对于基线的 iPTH 水平*	帕立骨化醇的剂量调整
不变或上升	增加 2-4 μ g
下降 < 30%	
30% $\leq$ 下降 $\leq$ 60%	维持原剂量
下降 > 60%	减少 2-4 μ g
iPTH < 15.9 pmol/l (150 pg/ml)	

*基线 iPTH 水平指最近一次实验室检查的 iPTH 水平。

一旦确定了剂量, 血清钙和磷应该至少每月检测一次。推荐每三个月检测一次血清 iPTH。在帕立骨化醇剂量调整期间, 可能需要更加频繁地进行实验室检查。

肝功能不全 在轻度和中度肝功能不全患者体内, 未结合的帕立骨化醇浓度与健康受试者相似, 因此在这些患者人群中无需进行剂量调整。尚无在重度肝功能不全患者中的应用经验。

儿童患者 (0-18 岁) 中国儿童患者使用本品的安全性和有效性尚未确立。

老年患者 (>65 岁) 在帕立骨化醇的 III 期临床研究中, 在 65 岁或超过 65 岁的患者中应用帕立骨化醇的临床经验有限。在这些研究中, 65 岁或超过 65 岁的老年患者与年轻患者相比, 在总

体安全性和有效性方面未发现差异。

【不良反应】 据国外文献报道：

大约 600 名患者在 II/III/IV 期临床研究中接受了本品治疗。总的来说，接受本品治疗的患者中有 6% 报告了不良反应。

与本品治疗有关的最常见的不良反应为高钙血症，约在 4.7% 的患者中发生。高钙血症与过度抑制的 PTH 的程度有关，能通过适当的剂量调整将其发生风险降至最低。

按 MedDRA 系统器官分类、首选术语及频率列出了至少是可能与帕立骨化醇有关的临床及实验室检查方面的不良事件。采用了以下频率分组：十分常见 ($\geq 1/10$)；常见 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)；偶见 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)；罕见 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)；十分罕见 ($< 1/10000$)，未知 (根据现有数据无法进行估计)。

系统器官分类	首选术语	频率
实验室检查	出血时间延长，天冬氨酸氨基转移酶升高，实验室检查异常，体重减轻	偶见
心脏异常	心脏骤停，心律不齐，房扑	偶见
血液和淋巴系统异常	贫血，白细胞减少，淋巴结病	偶见
神经系统异常	头痛，味觉障碍	常见
	昏迷，脑血管意外，短暂性脑缺血发作，晕厥，肌阵挛，感觉减退，感觉异常，眩晕	偶见
眼部异常	青光眼，结膜炎	偶见
耳部和迷路异常	耳部异常	偶见
呼吸、胸廓及纵隔异常	肺水肿，哮喘，呼吸困难，鼻出血，咳嗽	偶见
胃肠道异常	直肠出血，结肠炎，腹泻，胃炎，消化不良，吞咽困难，腹痛，便秘，恶心，呕吐，口干，胃肠功能紊乱	偶见
	胃肠道出血	未知
皮肤和皮下组织异常	瘙痒	常见
	大疱性皮炎，脱发，多毛症，皮疹，多汗	偶见
肌肉骨骼和结缔组织异常	关节痛，关节僵硬，背痛，肌肉颤搐，肌痛	偶见
内分泌异常	甲状旁腺功能减退	常见
	甲状旁腺功能亢进	偶见
代谢和营养异常	高钙血症，高磷血症	常见
	高钾血症，低钙血症，食欲减退	偶见
感染和传染	败血症，肺炎，感染，咽炎，阴道感染，流感	偶见
良性、恶性及未明确诊断的肿瘤(包括囊肿和息肉)	乳腺癌	偶见
血管异常	高血压、低血压	偶见
全身性异常和给药部位情况	步态障碍，水肿，周围性水肿，疼痛，注射部位疼痛，发热，胸痛，病情恶化，虚弱，不适，口渴	偶见
免疫系统异常	过敏	偶见
	喉部水肿，血管性水肿，荨麻疹	未知
生殖系统和乳房异常	乳房疼痛，勃起功能障碍	偶见
精神异常	精神混乱状态，谵妄，人格解体，烦躁，失眠，	偶见

神经过敏

【禁忌】 对本品活性成份或任何辅料过敏者。维生素 D 中毒。高钙血症。

【注意事项】 过度地抑制甲状旁腺激素可能导致血清钙水平升高并可能引起代谢性骨病。需对患者进行监测并进行个体化剂量调整，以达到合适的生理终点。如果出现具有临床显著意义的高钙血症，而患者正在接受某种含钙的磷结合剂，则应减少含钙的磷结合剂的剂量或中止使用含钙的磷结合剂。

慢性高钙血症可能与全身性的血管钙化和其他软组织钙化的发生有关。任何原因导致的高钙血症均有引起洋地黄中毒的潜在危险，因此，当开具洋地黄与本品合用的处方时应予以谨慎(参见**【药物相互作用】**)。

如果联合应用帕立骨化醇与酮康唑，应予以谨慎(参见**【药物相互作用】**)。

本品含有 20%v/v 乙醇(酒精)。每次给药的乙醇含量最高可达 1.3g。可对酒精中毒患者造成损害。对孕妇或哺乳期妇女、儿童和高危人群(如肝病或癫痫患者)应予以重视。

对驾驶和操纵机器能力的影响:未进行本品对驾驶和操纵机器能力影响的研究。

在无相容性研究的情况下，不应将本品与其它药物混合。

丙二醇与肝素会发生相互作用并中和其效应。本品辅料中含丙二醇，故应与肝素采取不同的注射部位给药。

给药前应检查注射液是否有可见微粒及色泽变化。该溶液为无色的澄明液体。

仅供一次性使用。应将未使用完的液体丢弃。

对于未使用完的产品或废弃物，应根据相应的管理办法进行处理。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 **妊娠:**尚未获得有关帕立骨化醇在妊娠妇女中应用的充足数据。动物研究中已经显示了生殖毒性(参见**【药理毒理】**)。对于人类的潜在风险尚不明确。除非有明确的必要性，否则本品不应用于妊娠妇女。

哺乳期:动物研究结果显示少量帕立骨化醇或其代谢产物经乳汁排泄。

应综合考虑哺乳对儿童的益处以及帕立骨化醇治疗对妇女的益处以决定是否继续/停止哺乳，或继续/停止帕立骨化醇治疗。

【儿童用药】 中国儿童患者使用本品的安全性和有效性尚未确立。

【老年用药】 参见**【用法用量】**

【药物相互作用】 目前尚未对帕立骨化醇注射液进行过药物相互作用的研究。不过,对本品的胶囊制剂进行过酮康唑与帕立骨化醇的相互作用研究。

由于高钙血症和钙磷乘积增高的发生风险可能会增高，磷或维生素 D 类药物不应与帕立骨化醇合用。

高剂量的含钙制剂或噻嗪类利尿剂可能会增加高钙血症的风险。

由于可能会出现血铝水平增高和铝相关的骨毒性，含铝制剂(如抗酸剂，磷结合剂)不应与维生素 D 类药物长期联用。

由于可能会发生高镁血症，含镁的制剂(如抗酸剂)不应与维生素 D 类药物合用。

酮康唑是一种已知的针对数种细胞色素 P450 酶的非特异性抑制剂。

现有的体内和体外数据提示酮康唑可能与一些参与帕立骨化醇和其它维生素 D 类似物的代谢的酶之间存在相互作用。因此，在帕立骨化醇给药期间应慎用酮康唑(参见**【注意事项】**)。在健康受试者中进行了为期 5 天、每天两次(BID)、每次 200mg 的多剂量的酮康唑对帕立骨化醇胶囊药代动力学影响的研究。在使用酮康唑的情况下，帕立骨化醇的 C_{max} 几乎不受影响，但 AUC_{0-∞} 约增加了一倍。在使用酮康唑的情况下，帕立骨化醇的平均半衰期为 17.0 小时，而单独给予帕立骨化醇时则为 9.8 小时。这项研究结果显示，口服帕立骨化醇之后，由帕立骨化醇与酮康唑药物相互作用导致的帕立骨化醇 AUC_{0-∞} 最大增幅不太可能超过两倍。任何原因引起的高

钙血症都可引起洋地黄中毒，因此，当开具洋地黄与帕立骨化醇合用的处方时应予以谨慎(参见【注意事项】)。

【药物过量】 尚未报道药物过量的病例。

过量使用帕立骨化醇可能导致高钙血症，高钙尿症，高磷血症，以及甲状旁腺激素过度抑制(参见【注意事项】)。

一旦出现药物过量，应监测高钙血症(血钙水平)的症状和体征并向医生报告。必要时应给予治疗。

透析对帕立骨化醇并无显著的清除作用。对伴有临床显著意义的高钙血症的患者的治疗包括：立即减少帕立骨化醇的治疗剂量或中止用药，同时接受低钙饮食、停用钙补充剂、鼓励患者活动、注意有无液体和电解质失衡、评估心电图异常(对于接受洋地黄药物的患者极为重要)，并在必要时采用不含钙的透析液进行血液透析和腹膜透析。

当血清钙水平已恢复至正常范围内时，可以较低剂量重新开始使用帕立骨化醇。如果出现持续性的血清钙水平显著升高，则需考虑采用其他疗法。包括使用磷酸盐类药物、皮质激素和利尿。本品含 30% v/v 的丙二醇作为辅料。曾有与大剂量丙二醇给药有关的毒性反应的个案报告，包括中枢神经系统抑制、溶血和乳酸酸中毒。鉴于丙二醇可在透析过程中被清除，使用本品过程中预期不会出现这些事件，但仍需考虑到在药物过量情况下的毒性反应风险。

【药理毒理】 药理作用：帕立骨化醇是一种人工合成的具有生物活性的维生素 D 类似物，对骨化三醇侧链(D2)和 A 环(19-nor)进行了修饰。临床前研究及体外试验研究显示，帕立骨化醇需通过与维生素 D 受体(VDR)结合，引发维生素 D 反应通路的选择性活化产生生物学作用。维生素 D 与帕立骨化醇可以通过抑制甲状旁腺激素(PTH)的合成与分泌，降低 PTH 水平。

毒理研究：

遗传毒性：帕立骨化醇 Ames 试验、小鼠淋巴瘤致畸试验、人类淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：兔每日一次给予人剂量 0.24 μg/kg 的 0.5 倍(按体表面积 mg/m² 计算)的帕立骨化醇，或以人剂量 0.24 μg/kg 的 2 倍(按血浆暴露水平计算)，胎儿的生存率出现轻微下降(5%)。大鼠在 20 μg/kg(每周 3 次，按体表面积计算，相当于人剂量 0.24 μg/kg 的 13 倍)，由于母体高钙血症导致新生大鼠死亡率明显增加。未观察到对后代发育的影响。在试验剂量下未见致畸作用。

致癌作用：

小鼠皮下注射 1、3、10 μg/kg 帕立骨化醇(以 AUC 计相当于 0.24 μg/kg)104 周，子宫肌瘤及平滑肌肉瘤的发生率增加。10 μg/kg 组的子宫肌瘤的发生率与对照组相比出现了显著升高。大鼠皮下注射 0.15、0.5、1.5 μg/kg 帕立骨化醇(以 AUC 计相当于 0.24 μg/kg)104 周，良性肾上腺嗜铬细胞瘤发生率增加。大鼠嗜铬细胞瘤发生率增加可能与帕立骨化醇所致的血钙动态平衡有关。

【药代动力学】据国外文献报道

分布 在需要接受血液透析的慢性肾功能衰竭(CRF)患者中对帕立骨化醇的药代动力学进行了研究。帕立骨化醇的给药方式为静脉推注。在以 0.04-0.24 μg/kg 的剂量范围给药后两个小时内，帕立骨化醇的浓度迅速下降；随后，帕立骨化醇的浓度呈对数-线性下降，平均半衰期约为 15 个小时。帕立骨化醇多次给药之后未观察到蓄积现象。

消除 在健康受试者中进行了一项研究，该研究采用单次静脉推注剂量为 0.16 μg/kg 的 ³H-帕立骨化醇(n=4)，血浆放射活性源于母体化合物。帕立骨化醇主要经肝胆系统排泄途径消除，在粪便中测得 74%的放射活性剂量，而尿液中仅有 16%。

代谢 在尿液和粪便中检测到几种未知代谢产物，尿液中未检测到帕立骨化醇。尚未对代谢产

物进行特性描述和鉴别。总体上，这些代谢产物约占尿液放射活性的 51%和粪便放射活性的 59%。帕立骨化醇的体外血浆蛋白结合率很高(>99.9%)，在 1 至 100ng/ml 的浓度范围内未出现饱和。

帕立骨化醇在 CRF 患者体内的药代动力学特征(0.24 μg/kg 剂量)		
参数	N	数值(均数±标准偏差)
C _{max} (推注后 5 分钟)	6	1850±664 (pg/ml)
AUC _{0-∞}	5	27382±8230 (pg·hr/ml)
CL	5	0.72±0.24 (l/hr)
V _{ss}	5	6±2 (l)

【贮藏】 不超过 30℃ 保存，避免冷冻。

【包装】 中硼硅玻璃安瓿，5 支/盒。

【有效期】 24 个月。

【执行标准】 YBH01662022

【批准文号】 国药准字 H20213094

【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

邮政编码: 266426

电话号码: 400-080-0001

网 址: www.zy.qdgxjt.com

邮 箱: gxyy@qdgxjt.com

【生产企业】 企业名称: 北京泰德制药股份有限公司

生产地址: 北京市北京经济技术开发区荣京东街 8 号

邮政编码: 100176

电话号码: 010-67880648

传真号码: 010-67863609

邮 箱: www.tidepharm.com