

核准日期:2023年01月19日  
修改日期:2023年02月01日  
2023年03月03日  
2023年03月08日

## 艾地骨化醇软胶囊说明书

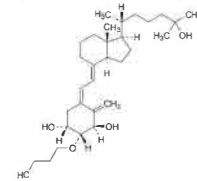
请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称:艾地骨化醇软胶囊  
英文名称:Eldecalcitol Soft Capsules  
汉语拼音:Aidiguhuachun Ruanjiaonang

### 【成份】

本品活性成分为艾地骨化醇。  
化学名称:(1R,2R,3R,5Z,7E)-2-(3-羟基丙氧基)-9,10-开环胆甾-5,7,10(19)-三烯-1,3,25-三醇  
化学结构式:



分子式: C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>  
分子量: 490.72

辅料:中链甘油三酸酯、消旋α-生育酚、胶囊用明胶、山梨醇、焦糖

### 【性状】

本品为软胶囊,内容为无色至微黄色的澄清油状液体。

### 【适应症】

治疗绝经后女性骨质疏松症

### 【规格】

0.75μg。

### 【用法用量】

通常,成人口服艾地骨化醇0.75 μg,一日一次。可根据症状适当减量为0.5μg,一日一次。

### 关于用法用量的使用注意事项

定期监测血清钙值,发生高钙血症时,应立即停止服用。停药后,当血清钙值恢复至正常范围后,可恢复给予艾地骨化醇软胶囊0.5μg,一日一次。此外,由于给予本药0.5μg一日一次时对骨折的预防效果尚未确立,因此,不要盲目地持续给药,应根据患者的病情,考虑增加用量至0.75μg一日一次,或考虑改用其他药物进行治疗。

### 【不良反应】

本品在日本完成的临床试验中,安全性评价对象802例中,出现309例(38.5%)456件不良反应,主要为尿钙上升163件(20.3%)、血钙上升120件(15.0%<sup>[21])</sup>、血中尿酸上升(包括高尿酸血症)15件(1.9%)以及高钙血症12件(1.5%<sup>[22])</sup>等。

### 1.严重不良反应

(1) **高钙血症**(1.5%<sup>[22])</sup>:血清钙的升高可能导致高钙血症,因此,当发现异常时,要立即停止给药,并给予适当处置。同时,还要注意高钙血症相关症状(倦怠、烦躁不安、恶心、口渴、食欲减退、意识等级低下等)的发生。

(2) **急性肾衰竭**(频率不明):由于血清钙的升高可能出现急性肾衰竭,因此,应定期观察血清钙值和肾功能,发现异常时,应中止给药,并给予适当的处置。

(3) **尿路结石**(0.9%):由于有可能会发生尿路结石,因此,应充分观察,发现异常时采

取中止给药等适当处置。

### 2.其他不良反应

当发现以下不良反应时,应根据症状给予适当处置。

	频率不明	2%以上	小于2%
消化系统	恶心、痢疾、腹痛		便秘、胃部不适、口渴、胃炎
精神神经系统	浮动性眩晕、味觉异常		
肝脏			γ-GTP升高、AST(GOT)升高、ALT(GPT)升高、LDH升高
肾脏			肌酐升高、BUN升高、尿蛋白阳性、尿蛋白阳性
代谢		尿钙升高(20.3%)、血钙升高(15.0% <sup>[21])</sup>	血尿酸升高、Al-P升高
血液			血红蛋白减少、白细胞数减少、贫血、血细胞比容减少、红细胞数减少
皮肤			发疹、瘙痒症
其他	浮肿		耳鸣

注1)对校正后血清钙值大于10.4mg/dl不大于11.0 mg/dl的情况进行统计。  
注2)当校正后血清钙值大于11.0 mg/dl时,作为高钙血症进行统计。

### 【禁忌】

孕妇、有可能已妊娠的妇女及哺乳期患者(见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

### 【注意事项】

(1) 给药期间,应定期(约每3~6个月一次)测定血清钙值,发现异常应立即停止给药,并进行适当处置。对肾功能障碍、恶性肿瘤、原发性甲状旁腺功能亢进症等可能有高钙血症的患者,在给药初期应特别注意多次测定血清钙值等。(见“严重不良反应”)。

(2) 发生高钙血症相关症状(倦怠、烦躁不安、恶心、口渴、食欲减退、意识等级低下等)时,应测定血清钙值等,严密观察患者病情。(见“严重不良反应”)。

(3) 可能患有高钙血症的患者应谨慎给药(如肾功能障碍患者、恶性肿瘤患者、原发性甲状旁腺功能亢进症患者等),本品可能使血清钙值进一步升高。

(4) 由于本品在重度肝功能障碍患者中安全性尚未确立,应谨慎给药。

(5) 尿路结石患者和存在尿路结石既往史的患者应谨慎给药,因为高钙尿症可能使病情恶化。对于尿路结石患者和有既往史的患者等,应定期测定尿钙值,发现有高钙尿症时,应给予适当处置,如停止给药或减少用量。(参考“严重不良反应”)。

(6) 合用用药注意事项

药物名称等	临床症状	机理-危险因素
洋地黄制剂:地高辛等	可能出现高钙血症伴随的心律不齐。	当发生高钙血症时,洋地黄制剂的作用增强。
钙制剂:乳酸钙、碳酸钙等	可能发生高钙血症。	本药促进肠道对钙的吸收。
维生素D及其衍生物:阿法骨化醇、骨化三醇等	可能发生高钙血症。	累加效应。
PTH制剂:特立帕肽	可能发生高钙血症。	累加效应。
含有镁的制剂:氧化镁、碳酸镁等	可能发生高钙血症。	和其他的维生素D衍生物一样,能促进肠道对镁的吸收。

(7) 对于铝塑板包装的药物,应指导患者将其从铝塑板中取出后,再服用。有报道,由于误吞铝塑板,坚硬的锐角部分刺入食道粘膜,甚至引起穿孔,并发生纵膈炎等严重的并发症。【孕妇及哺乳期妇女用药】

(1) 孕妇和有可能已妊娠的妇女禁止用药。使用本品前应通过问诊和妊娠检查确认患者未妊娠,并向患者充分说明本药有可能对胎儿造成不良的影响,在给药期间应进行避孕。在服用本药的过程中,当确认有妊娠时,应立即停止服用。

(2) 哺乳期妇女禁止用药。

### 【儿童用药】

在儿童患者的有效性及安全性尚未确立。

### 【老年用药】

由于老年人通常生理功能低下,因此建议监测患者血钙、肌酐及状态等,谨慎给药。

### 【药物相互作用】

给予健康成年男性口服艾地骨化醇0.75μg(n=10)或安慰剂(n=10),一日一次,持续14日,CYP3A4的基质辛伐他汀及其代谢物的药代动力学参数的几何平均值之比(多次给药后/多次给药前)和90%置信区间如下所示。

### 艾地骨化醇对辛伐他汀及其代谢物的药代动力学的影响

试验药	给药组	几何平均值之比(多次给药后/多次给药前)[90%置信区间]	
		AUClast	C <sub>max</sub>
辛伐他汀	安慰剂	0.964 [0.6903-1.3468]	1.158 [0.8766-1.5306]
	艾地骨化醇	0.848 [0.6743-1.0654]	0.809 [0.6669-0.9826]
辛伐他汀代谢物(开环羧型物)	安慰剂	0.874 [0.7535-1.0136]	0.958 [0.7526-1.2185]
	艾地骨化醇	0.929 [0.7178-1.2029]	0.894 [0.6302-1.2684]

### 【药物过量】

本品是活性维生素D<sub>3</sub>衍生物,由于其升高血清钙的作用有可能导致高钙血症,所以如出现异常应立即停药,采取适当的处置。此外,如出现高钙血症导致的症状(倦怠、烦躁不安、恶心、口渴、食欲减退、意识等级低下等),应采取测定血清钙值等措施,并严密观察患者病情。

在临床试验中,对受试者给予临床用量上限的每日0.75μg的2倍剂量,7例受试者给药1天,1例受试者给药2天,所有受试者均未出现临床检查值异常,没有需要采取处置的受试者。此外,没有超过2倍剂量的临床使用信息。

### 药代动力学

#### 吸收

健康成年男性单次口服艾地骨化醇0.75 μg时,3.4±1.2h达到最大血药浓度,C<sub>max</sub>约为99.8±12.7pg/ml,AUClast约为3,947±580pg·h/ml(Mean±SD,n=31)。多次给药时,口服艾地骨化醇0.75μg,一日一次,给药14日,6.0±2.8h后血清中艾地骨化醇的浓度达到C<sub>max</sub>243.5±28.2pg/ml,AUC<sub>0-24h</sub>为4,964±597pg·h/ml(Mean±SD,n=10)。

另外,健康成年男性口服艾地骨化醇0.1~1.0 μg,一日一次,给药15日<sup>[23]</sup>,结果显示,各服用剂量下,血清中艾地骨化醇的浓度均在服药后第13日时达到稳态。

#### 分布

对健康成年男性、绝经后女性和原发性骨质疏松症患者,共882例实施群体药代动力学分析。表观分布容积为10.5L。此外,将艾地骨化醇添加到人血清中,使其浓度范围为1~100ng/ml。此时的蛋白结合率为94.2~96.2%,不受浓度影响,为定值。蛋白结合率无性别

差异(体外)。

### 代谢·排泄

人的肝微粒体试验中,艾地骨化醇的主要代谢产物为2位的脱3-羟丙氧基物和3-羟丙氧基的醇氧化物,未发现种属间的差异(体外)。艾地骨化醇不被肝脏的CYP所代谢(体外)。未发现艾地骨化醇引起临床药物相互作用的CYP诱导或抑制作用(体外)。

对健康成年男性一日一次口服给予艾地骨化醇0.75 μg,给药14日,未发现艾地骨化醇及其代谢物从尿液排泄。

### 消除

健康成年男性单次口服艾地骨化醇0.75 μg时,t<sub>1/2</sub>约为53.0±11.4h。健康成年男性口服艾地骨化醇0.75 μg,一日一次,给药14日,t<sub>1/2</sub>约为48.7±4.9h。

### 线性

稳态时的药代动力学参数C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub>、AUC<sub>24h</sub>均与服用剂量成比例增加,t<sub>1/2</sub>不受服用剂量的影响,在0.1~1.0μg的服用剂量范围内,艾地骨化醇的药代动力学呈线性。

原发性骨质疏松症患者口服艾地骨化醇0.5、0.75、1.0μg,一日一次,48周后<sup>[23]</sup>,稳态血药浓度随服用剂量的增加成比例增加。

### 饮食影响

健康成年男性单次口服0.75μg艾地骨化醇时,未发现饮食对药代动力学的影响。

### 特殊人群药代动力学

#### 肝功能障碍患者的药代动力学

肝功能障碍患者10例(Child-Pugh分类A级:8例;B级:2例)单次口服给予艾地骨化醇0.75 μg时,药代动力学参数如下所示。

肝功能障碍患者和健康成年男性  
单次口服给药时的药代动力学参数

	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)
肝功能障碍患者 (Child-Pugh分类A级)	99.7±19.1	3622±731
肝功能障碍患者 (Child-Pugh分类B级)	73.9 (63.1, 84.6)	2936 (2622, 3250)
健康成年男性	99.8±12.7	3947±580

Child-Pugh分类A级:n=8,健康成年男性:n=31(Mean±SD)

Child-Pugh分类B级:n=2(Mean[Min,Max])

注5)在原产国被批准的用法用量为“通常,成人口服艾地骨化醇0.75μg,一日一次。但可根据症状适当减量为0.5μg,一日一次。”

### 肾功能和因素对药代动力学的影响

从临床试验中得到的不同肌酐清除率(CLcr)、年龄、性别的受试者的血清中艾地骨化醇血药谷浓度如下所示。

群体药代动力学分析的结果表明,CLcr、体重、年龄及性别不是全身清除率的影响因素。

从临床试验中得到的不同CLcr、年龄、性别  
分类的血通虫艾地骨化醇血药谷浓度

因素	艾地骨化醇 给药量、给药期间	血清中艾地骨化醇的谷浓度(pg/ml) (n=例数、N=测定点数)
CLcr(ml/min)* 10以上,小于30 30以上,小于60 60以上,小于70 70以上	0.75μg 144周	384.3±145.7(N=17) 322.9±114.8(N=331) 304.8±89.4(N=19) 254.2±81.6(N=15)

年龄	0.75μg 144周	302.3±101.0(N=232) 352.5±129.1(N=150)
性别	1.0μg <sup>[23]</sup> 、15日 1.0μg <sup>[23]</sup> 、14日 1.0μg <sup>[23]</sup> 、12周	316.1±96.3**(n=6) 289.6±114.1**(n=22) 260.4±55.6*** <sup>[23]</sup> (N=80)

(Mean±SD)

\*:采用血清肌酐值,通过Cockcroft-Gault法计算  
\*\*:根据给药第13,14,15日以及第15日给药后24小时的血药谷浓度计算  
\*\*\*:根据给药第13,14日以及第14日给药后24小时的血药谷浓度计算  
\*\*\*\*:根据2,4,8,12周后的血药谷浓度计算出

### 【临床试验】

对1054例原发性骨质疏松症患者(艾地骨化醇组528例、阿法骨化醇组526例)实施的随机双盲对照试验中,主要评价指标即三年间非外伤性新发椎体骨折发生率分别为:艾地骨化醇组(一日一次0.75μg)13.4%,阿法骨化醇组(一日一次1.0μg)17.5%(相对风险降低率为26%),证实了艾地骨化醇相对于阿法骨化醇的优越性[分层log-rank检验:P=0.0460(单侧)]。此外,三年间的非外伤性前臂骨折发生率分别为:艾地骨化醇组1.1%,阿法骨化醇组3.6%(相对风险降低率为71%),两组间存在显著性差异[分层log-rank检验:P=0.0048(单侧)]。三年后的腰椎骨密度平均变化率为:艾地骨化醇组(一日一次0.75μg)3.4%,阿法骨化醇组(一日一次1.0μg)0.1%。证实本品与阿法骨化醇组相比,骨密度显著增加[Student t检验:P<0.001(双侧)]。三年后的股骨骨密度平均变化率为:艾地骨化醇组0.4%、阿法骨化醇组-2.3%,本品的骨密度增加效果显著[Student t检验:P<0.001(双侧)]。

### 骨折发生率和相对风险降低率

	骨折发生率(三年间) (n=有效性评价病例数)		相对风险降低率 (P值 <sup>[24])</sup>
	艾地骨化醇组 (n=526)	阿法骨化醇组 (n=523)	
新发椎体骨折	13.4%	17.5%	26% (p=0.0460)
前臂骨折	1.1%	3.6%	71% (p=0.0048)

注3)采用Kaplan-Meier法的推算值

注4)分层log-rank检验(单侧)

### 【药理毒理】

#### 药理作用

艾地骨化醇是活性维生素D<sub>3</sub>(骨化三醇)衍生物,可通过抑制骨代谢转换,改善骨密度和骨强度。

#### 毒理研究

##### 遗传毒性

Ames试验、中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果阴性。

##### 生殖毒性

生育力及早期胚胎发育毒性试验:大鼠经口给药0.004、0.02、0.1μg/kg/天,0.02μg/kg/天以上剂量组亲代动物的体重增加缓慢,饮水量增加,多尿。0.1μg/kg/天剂量组观察到肾脏肿大和褐色,眼膜混浊,但雌雄亲代动物的生育力和胚胎发育未受影响。

胚胎-胎仔发育生殖毒性试验:大鼠于妊娠第7~17天经口给予艾地骨化醇0.032、0.125、0.5μg/kg/天,0.125μg/kg/天剂量可见胎仔骨骼异常及肾脏发生变化。0.5μg/kg/天剂量可

见胎仔体重减轻,哺乳期内的存活率下降,至离乳前全部死亡,以及外形异常(四肢、腕骨异常)。

免于妊娠6~18天经口给予艾地骨化醇0.012、0.06、0.3μg/kg/天,≥0.06μg/kg/天剂量可见胎仔体重减轻和骨化延迟。0.3μg/kg/天剂量可见胎仔外形异常(颅裂、髌裂、短小仔)。

围产期毒性试验:大鼠经口给药0.008、0.032、0.125μg/kg/天,母体动物的血清钙浓度升高,0.125μg/kg/天的子代离乳前有动物死亡,肾脏钙质沉着及肾小管扩张。

大鼠试验结果显示艾地骨化醇可泌入乳汁。

#### 致毒性

小鼠连续2年经口给予艾地骨化醇0.03、0.06、0.1μg/kg/天,未见致毒性。大鼠连续2年经口给予艾地骨化醇0.005、0.02、0.05/0.03μg/kg/天,可见肾上腺嗜铬细胞瘤、肾脏肾小管肿瘤和甲状腺C细胞肿瘤的增加。这些症状被认为是血钙浓度长期维持高值所致。

### 【贮藏】

常温保存。

### 【包装】

聚氯乙烯固体药用硬片/药用铝箔,外加聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜、袋,10粒/板×2板/袋×1袋/盒,10粒/板×1板/袋×1袋/盒。

### 【有效期】

24个月。

【执行标准】国家药品监督管理局YBH15492022

【批准文号】国药准字H20233063

### 【生产企业】

企业名称:四川国为制药有限公司

生产地址:眉山市经济开发区新区

### 【药品上市许可持有人】

企业名称:四川国为制药有限公司

注册地址:眉山经济开发区新区

邮政编码:620000

电话号码:028-86180098-603(销售)

028-38662609(质量与药物警戒)

传真号码:028-85125108-810

邮箱:scgwzlb@cdgowell.com

网址:http://www.cdgowell.com



立加达®

艾地骨化醇软胶囊  
Eldecalcitol Soft Capsules