

得骨素軟膠囊 0.25 微克

Decostriol 0.25µg Soft Capsules

衛署藥輸字第 025868 號

本藥須由醫師處方使用

【主成分及其他賦形劑】

每一軟膠囊含主成分 calcitriol(合成鈣三醇) 0.25µg。賦形劑有 butylhydroxytoluol (E321)、butylhydroxyanisol (E320)、酒精、花生油、明膠、85%甘油、70%山梨醇溶液、氧化鐵(III)(E172)、二氧化鈦 (E171)。

【適應症】

佝僂症、軟骨症、維他命 D 缺乏症、停經後骨質疏鬆症。

【用法和用量】

標準劑量

Calcitriol 的每日最適當劑量必須根據各病患的血清鈣質濃度而小心決定。以 Calcitriol 進行治療時，通常都應由可能的最低劑量開始，同時必須仔細監測血清鈣質濃度後才能增加劑量。

在治療初期，洽當而不過量的攝取鈣質是 calcitriol 發揮最佳療效的先決條件(成人每日的鈣質攝取量大約 800mg)。適量的鈣質補充可能是需要的。

由於 Calcitriol 能促進胃腸道吸收鈣質，因此有些病患只要維持較低的攝取量即可。有高血鈣傾向的病人只需要低劑量的鈣質，甚或不需額外補充鈣質。

每日鈣質總攝取量(由食物以及由藥物而得)平均大約 800mg 左右，不應超過 1000mg。

病患監測

在 Calcitriol 的治療穩定期每週至少應監測血鈣二次，於決定 Calcitriol 的每日最適當劑量後，應每個月檢查一次血清鈣濃度(或依下欄各適應症指示進行檢查)。採血樣測定血清鈣質濃度時不可使用止血帶。當血清鈣濃度上升到較正常值(9-11mg/100ml，或 2250-2750µmol/l)高 1/100ml (250µmol/l) 時，或血清肌酸酐(creatinine)上升到超過 120µmol/l 時，應立即停止 Calcitriol 治療直到血鈣回復正常。在高血鈣時期，必須每日測定血清鈣量及血清磷酸鹽量。當二者回復正常範圍內，才可繼續以 Calcitriol 進行治療，但每日用量應較先前的治療減少 0.25 微克，應估計每日由飲食中攝取的鈣量，醫師若有所指示時，應調整鈣質攝取量。

特殊使用劑量

停經後的骨質疏鬆症：Calcitriol 的建議劑量為每次 0.25 微克，每日二次。服用 Calcitriol 一個月、三個月、六個月時及之後每隔六個月均須測定血清鈣量及肌酸酐量。

腎臟性骨發育不全症(血液透析病人)：開始時每日劑量為 0.25 微克，血清鈣濃度正常或稍微低下的病人，隔日服用 0.25 微克及足夠。若治療後 2-4 星期內，生化指標及疾病的臨床表現無滿意的改善時，則每日 calcitriol 量可增加 0.25 微克；每次增加用量的間隔期為二到四星期。在增加用量的期間，每星期必須至少測定兩次血清鈣量。大多數病人對每日 0.5 微克到 1.0 微克的治療劑量有良好的反應。

副甲狀腺機能低下和佝僂病：calcitriol 起始劑量為每日早晨服用 0.25 微克。若二至四星期治療期間，生化指標及疾病的臨床表現無滿意的改善時，則可增加劑量；再增加劑量前，每週至少必須測定血清鈣濃度兩次。如果出現高血鈣應立即停止 calcitriol 治療直到血鈣回復正常，另外也應謹慎考慮降低飲食中的鈣攝取量。

副甲狀腺機能低下的病患有時會出現吸收不良的現象，因此可能需要較高劑量的 calcitriol。甲狀腺機能低下的懷孕婦女，給予此藥時，於懷孕後期可視情況提高劑量，產後及哺乳期間則須減低劑量。

老年病患：老年病患服用 calcitriol 劑量上不須做特殊的改變，仍應遵照一般建議的定期檢測血清鈣濃度和肌酸酐濃度。

【禁忌】

對 calcitriol 或其同類產品、花生或黃豆、或其他賦形劑過度敏感的人。任何與高血鈣有關的疾病(如：副甲狀腺亢進)。

【警告及注意事項】

本品含最有效的維生素 D 代謝物，不能併服維生素 D 及其衍生物(例如 dihydrotachysterol)。若病人要從維生素 D2 (ergocalciferol)換成 calcitriol，ergocalciferol 血中的濃度可能需要數個月的時間才能回到原來的數值。鈣的攝取(成人大概每天 800 至 1000 mg，包括來自食物的鈣)對 calcitriol 適當的藥效是必須的，但不要攝取超過。必要的話應額外補充鈣質。沒有控制的攝取鈣會造成高血鈣症。因為胃腸道內鈣吸收的改善，部分服用 calcitriol 的病人其鈣攝取量可減少。

以 calcitriol 治療期間有發生高血鈣的風險。大約 40%的腎性骨病變病人服用 calcitriol 發生高血鈣症。病人及其家人被警告應嚴格遵守處方的食物。他們同時會被告知如何分辨高血鈣的症狀。

正以 thiazide 治療的病人、類肉瘤的病人、或有腎結石病史的病人，應避免發生鈣尿(> 300mg/day 或 7.5 mmol/day)。

臥床病人造成高血鈣的風險尤其高。

腎功能正常的病人服用 calcitriol 時要注意攝取足夠的水份，以避免脫水，脫水會增加高血鈣的風險。

維生素 D 抵抗性佝僂症及自發性低血磷(家族性低磷酸鹽血症佝僂症)的病人，應繼續口服的磷酸鹽療法。因為腸道內磷酸鹽吸收被 calcitriol 刺激，口服的磷酸鹽可減量。下列數據必須定期檢驗：血鈣、血磷、血鎂、鹼性磷酸酶及 24 小時尿液中的鈣及磷酸鹽。

Calcitriol 會增加血中無機磷酸鹽的量。這對低磷酸鹽血症的病人是有正面的效果，但對於慢性腎功能不良的病人則必須小心，因為有異位性鈣化的風險。這種情形之下，必須服用磷酸鹽結合劑配合低磷酸鹽的食物，將磷酸鹽維持在正常範圍(2 至 5 mg/100ml 或 0.65 至 1.65 mmol/l)。

本品每個劑量含低於 100mg 的酒精。

本品每個劑量含 6 mg 的 sorbitol，會產生 2mg 的果糖，因此有遺傳性果糖不耐症的病人不該服用本品。

【交互作用】

會強化本品效果

- 維生素 D 及其衍生物

此藥與維生素 D 及其衍生物(例如 dihydrotachysterol)併服，calcitriol 的藥效會被強化。所以二者不可併用。(見【警告及注意事項】)

會弱化本品效果

- Cholestyramine

二者併用，此藥的效果會被降低。cholestyramine 會限制腸內脂溶性維生素的吸收，也會干擾 calcitriol 自腸道的吸收。

- 皮質類固醇 corticosteroids

二者併用，此藥的效果會被降低。Calcitriol 會增加鈣的吸收，然而類固醇卻是抑制，二者有相反的功能。

- 抗痙攣劑 Anticonvulsives, Barbiturates

若併用酵素誘導劑，如：barbiturates 或抗痙攣劑，calcitriol 的劑量可能必須高一點。

其他可能的交互作用

- 鈣

飲食指導，特別是鈣的攝取必須嚴密觀察。尤其要避免沒有控制的攝取含鈣食品。

- 磷酸鹽結合劑
Calcitriol 也會影響磷酸鹽在腸道、腎臟及骨骼的傳送，磷酸鹽結合劑的劑量(含氫氧化鋁或碳酸鋁的藥物)必須根據血中磷酸鹽的濃度(正常範圍 2 至 5 mg/100ml 或 0.65 至 1.65 mmol/l)做調整。
- 鎂
含鎂的藥物(胃制酸劑)不應於腎功能不佳的病人，因為可能會升高血鎂濃度。
- Thiazides 及毛地黃製劑
Thiazide 類利尿劑會減少鈣離子的排除，因此與 calcitriol 併用時，高血鈣的風險會增加。與毛地黃製劑併用時，calcitriol 的劑量必須很小心，因為這些病人在高血鈣時會有心跳節律的問題。

【懷孕及授乳】

懷孕

懷孕時只有在經過審慎的評估利益及風險後才能使用。藥物過量會造成母體高血鈣，再通過胎盤將 calcitriol 傳給胎兒，本品有致畸胎的風險，如身體及智能的發育遲緩、副甲狀腺功能低下、特別型式的主動脈狹窄及視網膜病變。calcitriol 會通過胎盤，尚缺乏用於人體之臨床試驗。

授乳

應假設 calcitriol 會經由乳汁分泌。因為可能傷害嬰兒，母親在以 Calcitriol 治療期間不應該授乳。若母親還是授乳，因為高血鈣的風險，應該在 1 至 3 個月後檢查嬰兒的血鈣濃度。

【對開車及操作機器的影響】

本品對開車及操作機器的能力沒有不良影響。

【副作用】

經評估有下列副作用

副作用與劑量有關，也就是維生素 D 過量時觀察到的高血鈣症狀一樣。根據劑量及治療時間的長短，可能發生嚴重及持續較久的高血鈣症。急性症狀有：心律不整、噁心、嘔吐、便秘、精神上的症狀、意識的改變。慢性症狀有：多尿、常感覺口渴、食慾不好、體重減輕、形成腎結石、腎鈣化、軟組織鈣化。

當高血鈣及高血磷(> 9.6 mg/110 ml(2.4 mmol/l)及 5.6 mg/100ml (1.8 mmol/l))同時存在時，在軟組織會有鈣沉澱，X 光看得到。花生油很少引起嚴重的過敏反應。

【過量】

Calcitriol 是維生素 D 的衍生物，所以過量的症狀與維生素 D 過量相同。較高劑量的鈣與磷酸鹽與 calcitriol 併用時也會引起類似的症狀。透析液內高的鈣濃度也可能會造成高血鈣症。

- 過量的急性症狀：食慾不好、頭痛、金屬味覺、嘔吐、便秘、心律不整及精神上的症狀。
- 過量的慢性症狀：營養不良(虛弱、體重減輕)、感到異常、可能有發燒、多尿、脫水、冷漠、生長抑制及泌尿道感染。高血鈣也可能繼續造成腎皮質、心肌、肺臟及胰臟的轉移性鈣化。
- 過量的治療方法：停用 calcitriol、低鈣飲食、經常測血鈣濃度直到恢復正常。若血鈣持續偏高，可給予 corticoids 及強迫利尿。若發生嚴重的腎傷害可能需要洗腎。只有在急性攝取大量的時候為防止被再吸收，可採取以下措施：馬上洗胃、催吐或服用 paraffin oil 引導 calcitriol 自糞便排除。

【藥物藥效學】

Calcitriol 是維生素 D2 最主要的活性代謝物。正常情形下它是在腎臟從維生素 D 的代謝物(25-hydroxycholecalciferol)形成的。calcitriol 幫助鈣自腸道的吸收並調節骨骼的礦化。嚴重腎功能不良的病人，尤其是長期洗腎的病人，內發性 calcitriol

的形成愈來愈少甚至完全停止。calcitriol 的缺乏容易導致腎性骨病變。腎性骨病變的病人服用 calcitriol 可使低血鈣恢復正常、緩解骨骼及肌肉疼痛、使升高的血中鹼性磷酸酶及游離荷爾蒙濃度降低或回復正常。對於術後的副甲狀腺功能低下病人、特異性副甲狀腺功能低下病人、或偽副甲狀腺功能低下的病人，以此藥治療可改善低血鈣及其臨床症狀。在以磷酸鹽治療的低磷酸鹽性佝僂症(也就是所謂的維生素 D 抵抗性佝僂症)兒童，calcitriol 可提高腎小管內的磷酸鹽濃度進而改善骨骼的組織。

【藥物動力學】

- 吸收

Calcitriol 很快自腸道再吸收。口服 0.25 至 1.0mcg calcitriol 單次劑量後，3 至 6 小時可達最高血中濃度。若重覆給藥，7 天內可達到穩定狀態。劑量跟達到穩定狀態的時間有關。

- 分佈

口服 0.5mcg calcitriol 單次劑量 2 小時後，血漿中平均濃度從剛開始的約 40 pg/ml 升高至 60 pg/ml，4 小時後降至約 53 pg/ml，8 小時後降至約 50 pg/ml，12 小時後降至約 44 pg/ml，24 小時後降至約 41 pg/ml。在血液中運送時，calcitriol 及其他維生素 D 代謝物都與特定的血漿蛋白結合。

外來的 calcitriol 會自母體血液到達胎兒的血液，也會分泌至乳汁中。

- 代謝

Calcitriol 不同的代謝物有不同的效果。

- 排泄

Calcitriol 在血漿中的排除半衰期是 3 至 6 小時。單次劑量的 calcitriol 其藥效可維持 3 至 5 小時。Calcitriol 經由腸肝循環自膽囊排除。不論靜脈注射或口服，calcitriol 及其代謝物主要都是由糞便排除，部份經由尿液排出。

有腎臟疾病或洗腎的病人，血中 calcitriol 的濃度較低，所以要達到最高血中濃度的時間會較長。

【臨床前安全性資料】

曾觀察到的改變有體重減輕、食慾降低、血鈣濃度升高、其他化學參數及器官重量稍為改變。大鼠的組織學檢查發現腎小管、心肌纖維鈣化及骨骼的改變。軟骨細胞溶解造成生長板的改變、骨骼出現溶蝕作用(bone resorption)、因為結締組織生長造成的骨膜增厚都曾被觀察到。Calcitriol 以 Ames test 的試驗結果是 negative。未曾做過是否有致癌性。

- 對生殖力的毒性

以動物做生殖力的毒性試驗並無明顯的結果。尚未有外來的 calcitriol 對人類懷孕或胎兒發育影響之研究。

【有效期間】3 年

【貯存】25°C以下避光貯存

【包裝】4-1000 粒玻璃瓶裝、鋁箔盒裝

行銷授權持有者名稱：Jesalis Pharma GmbH

行銷授權持有者地址：Winzerlaer Straße 02 07745 Jena Germany

製造廠名稱：R.P. Scherer GmbH & Co. KG

製造廠地址：Gammelsbacher Straße 02 D-69412 Eberbach / Baden Germany

德國許可證持有者/包裝廠名稱：mibe GmbH Arzneimittel

德國許可證持有者/包裝廠地址：Münchener Straße 15 06796 Brehna Germany

藥商：台灣美強股份有限公司

地址：台北市南京東路 2 段 66 號 4 樓