

核准日期: 2017年03月22日
修改日期: 2017年04月12日
2019年10月31日

注射用重组特立帕肽说明书

Recombinant Teriparatide for Injection Prescribing Information

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告: 骨肉瘤的潜在风险

详细的警告信息请参见说明书

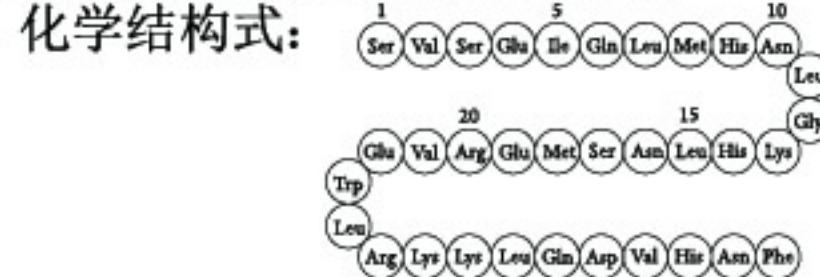
- 在大鼠研究中显示, 使用本品可使骨肉瘤(一种恶性肿瘤)的发病率增加。
- 因为目前大鼠发生骨肉瘤与人类的关联性尚不明确, 所以本品仅用于那些潜在获益大于潜在风险的患者。
- 本品不应用于基线骨肉瘤风险增加的患者(例如, Paget骨病或不明原因的碱性磷酸酶升高, 骨骼未闭合的儿童和青年患者, 或之前骨骼接受过外部射线或植入放射治疗的患者)。

【药品名称】

通用名称: 注射用重组特立帕肽
英文名称: Recombinant Teriparatide for Injection
汉语拼音: Zhusheyong Chongzu Telipatai

【成分】

主要成份名称: 重组特立帕肽



分子式: C₁₈H₂₉N₅₅O₅₁S₂

分子量: 4117.8 道尔顿

辅料名称: 甘氨酸, 甘露醇, 磷酸二氢钠, 磷酸氢二钠

【性状】

本品为白色冻干块状物或粉末。

【适应症】

适用于有骨折高发风险的绝经后妇女骨质疏松症的治疗。

【规格】

200U(20 μg)

【用法用量】

使用前将1ml注射用水沿瓶壁缓慢加入本品中, 轻微摇转使之全部溶解, 切勿剧烈震荡。配制后的溶液应为无色透明液体。

本品推荐剂量为200U(20 μg)/次, 每日1次, 皮下注射于腹壁或大腿。

本品总共治疗的最长时间为24个月。病人终身仅可接受一次为期24个月的治疗。

如果膳食不能满足需要, 患者应当补充钙和维生素D。停止使用本品治疗后, 患者可以继续其它骨质疏松治疗方法。

肾功能不全患者: 本品不得用于严重肾功能不全患者。有中度肾功能不全患者应慎用本品。

肝功能不全者: 未在肝功能不全患者中进行研究, 应在医生指导下慎用。

儿童及开放性骨骺的青少年: 尚无本品在小于18岁的青少年中应用的经验。本品不得用于小于18岁的青少年和开放性骨骺的青年。

老年用药: 无需根据年龄调整剂量。

【不良反应】
据国外文献报道, 在临床试验中, 重组特立帕肽和安慰剂组中分别有82.8%和84.5%的患者报告至少一种不良反应。在接受重组特立帕肽治疗的患者中最常报告的不良反应有恶心、肢体疼痛、头痛和眩晕。

下表所列是在治疗骨质疏松的临床研究和产品上市后, 与使用重组特立帕肽相关的不良反应。不良反应发生频率的定义如下: 非常常见(≥1/10), 常见(≥1/100且<1/10), 不常见(≥1/1,000且<1/100), 罕见(≥1/10,000且<1/1,000), 非常罕见(<1/10,000)和未知(尚不能从已有数据估计)。

【检查】

不常见: 体重增加、心脏杂音、碱性磷酸酶升高

【心脏异常】

常见: 心悸

不常见: 心动过速

【血液和淋巴系统异常】

常见: 贫血

【神经系统异常】

常见: 眩晕, 头痛, 坐骨神经痛

未知: 昏厥

【耳和迷走神经异常】

常见: 眩晕

【呼吸、胸廓和纵隔异常】

常见: 呼吸困难

不常见: 肺气肿

【胃肠道异常】

常见: 恶心、呕吐、食管裂孔疝, 胃食管返流疾病

不常见: 痢疾

【肾脏及泌尿系统异常】

不常见: 尿失禁, 多尿症, 尿频, 尿急

未知: 肾衰竭 / 肾损害

【皮肤及皮下组织异常】

常见: 出汗增加

【肌肉骨骼和结缔组织异常】

非常常见: 肢体疼痛

常见: 肌肉痛性痉挛

不常见: 肌痛, 关节痛

未知: 背部痉挛 / 疼痛 *

【代谢及营养异常】

常见: 高胆固醇血症

不常见: 血钙高于2.76mmol/L, 高尿酸血症

罕见: 血钙高于3.25mmol/L

【血管病症】

常见: 低血压

【全身性和注射部位异常】

常见: 疲乏、胸痛、无力, 注射部位一过性轻微反应, 包括: 疼痛、肿胀、红斑、局部擦伤、瘙痒和注射部位轻微出血。

不常见: 注射部位红斑、注射部位反应

罕见: 注射后短时间内可能发生的过敏反应; 急性呼吸困难 / 面部水肿、全身性荨麻疹、胸痛、水肿(主要为外周)

【神经系统异常】

常见: 抑郁

* 曾有在注射后数分钟内发生严重背部痉挛或疼痛的报告

在临床试验中, 下列反应的报告率与安慰剂相比≥1%: 眩晕、恶心、肢体疼痛、头晕、抑郁、呼吸困难。

重组特立帕肽升高血清尿酸浓度。在临床试验中, 使用重组特立帕肽组中有2.8%的患者血清尿酸浓度高于正常水平的上限, 安慰剂组中有0.7%的患者高于上限。然而, 高尿酸血症没有导致痛风、关节痛或尿石症发生率的增加。在一項大型的临床试验中, 接受重组特立帕肽治疗的患者中, 在2.8%的女性中检测到与重组特立帕肽有交叉反应的抗体。通常情况下, 在接受重组特立帕肽治疗12个月后初次检测到抗体并在治疗停止后抗体消失。没有超敏反应和过敏反应发生的证据, 并且对血钙和骨矿物质密度(BMD)的反应也没有影响。

在临床试验研究中出现一例可能与药物有关的心肌梗死, 该项临床试验研究是一项III期的开放、多中心、活性药对照、随机的非住院患者的临床研究, 在24周的治疗期中对重组特立帕肽(20 μg/天)和降钙素(200IU/天)治疗男性和绝经后妇女骨质疏松症进行比较, 共入选364名患者(女性329名, 男性35名)。

【禁忌】

• 对本品或本品任何辅料过敏者。

• 妊娠及哺乳期妇女。

• 高钙血症患者。

• 严重肾功能不全患者。

• 除原发性骨质疏松和糖皮质激素诱导的骨质疏松以外的其他骨骼代谢疾病(包括甲状腺功能亢进和Paget's病)。

• 不明原因的碱性磷酸酶升高。

• 之前接受过外照射或骨骼植入放射性治疗的患者。

• 本品的治疗范围应排除骨恶性肿瘤或伴有骨转移的患者。

【注意事项】

血钙正常的患者注射本品后发现血钙浓度有一过性的轻微升高。血钙浓度在注射每剂重组特立帕肽后4到6小时之间达到峰值并在16到24小时内回到基线水平。在治疗过程中不需要进行血钙的常规监测。

因此如果需要从患者中采集血样, 应在本品最近一次注射16小时后进行。

本品可能导致尿钙排泄量的轻微升高, 但在临床试验中高钙尿的发生率与安慰剂相比没有差异。

尚未进行本品在活动性尿石症患者中应用的研究。因为本品有加重这种症状的可能, 所以在活动性或新发尿石症患者中应慎用本品。

在本品的短期临床研究中, 有独立偶发的一过性直立性低血压发作的报告。典型的报告为在注射4小时后发生并在几分钟至数小时后自行恢复。一过性直立性低血压发生于最初几次给药时, 患者处于俯卧位后可缓解并且不妨碍继续治疗。

中度肾功能不全的患者应慎用本品。

肝功能不全患者应在医生指导下慎用。

包括绝经前妇女在内的青年人群中应用本品的经验有限。在这类患者中只有获益明显大于风险时才考虑使用本品。有生育能力的妇女应在使用本品时采取有效的避孕措施。如果怀孕则应停止使用本品。

对大鼠的研究提示重组特立帕肽长期给药会使骨肉瘤发生率增加。在上市后的阶段, 发生骨肿瘤和骨肉瘤的病例报道很少。其与重组特立帕肽使用的因果关系尚不清楚。骨肉瘤的长期监测研究正在进行。在获得更多的临床资料之前给药时间不应超过推荐的24个月。

对驾驶和操作机器的影响

未进行本品对驾驶和操作机器影响的研究。然而, 在部分患者中观察到瞬时的直立性低血压或眩晕。这些患者应在症状消失后开车或操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

一般建议

家兔的研究显示本品具有生殖毒性。尚未进行本品对人类胎儿发育影响的研究。对人的潜在风险尚不明了。

不清楚是否会在人类乳汁中分泌。

妊娠及哺乳期妇女禁用本品。

对有可能生育的妇女

应在使用本品时采取有效的避孕措施。如果怀孕则应停止使用本品。

【儿童用药】

尚未在任何儿童人群中确定本品的安全性和有效性。在基线骨肉瘤风险增加的患者中不应该使用本品, 其中包括骨骼未闭合的儿童和青年人。因此, 本品不适用于骨骼未闭合的儿童和青年患者。

【老年用药】

在接受本品治疗的1637例绝经后女性骨质疏松症患者的试验中, 75%是65岁以上的老年人, 23%为75岁以上的老年人。在这些受试者和年轻受试者之间, 没有观察到安全性和有效性的总体差异, 其他临床经验报告也没有发现老年患者和年轻患者之间的不同反应, 但不能排除一些老年人对该药的敏感性更高。

未观察到本品药代动力学在年龄方面的差异(31至85岁), 无需根据年龄调整剂量。

【药物相互作用】

已进行本品与双氢氯噻嗪的药效相互作用研究, 未发现有临床意义的相互作用。

本品与雷洛昔芬或激素替代治疗合用不会改变本品对血钙或尿钙的作用, 也不改变其临床不良反应。

在一項对15位每天使用地高辛至稳态水平的健康受试者的研究中, 本品单剂量不会改变地高辛对心脏的作用。然而, 有零星病例报告提示, 高血钙可能导致患者洋地黄中毒。由于本品能瞬时提高血钙水平, 因此使用洋地黄的患者应慎用本品。

【药物过量】

在临床试验中没有药物过量的报告。本品曾单次给药高达100微克和重复给药高达60微克/天长达6星期。

药物过量的效应可能包括迟发性高血钙症和直立性低血压风险。也可能发生恶心、呕吐、头晕和头痛。

基于上市产品报告的药物过量经验

在上市产品报告中, 曾有数例给药错误—一次性注射高达800微克的重组特立帕肽报告的一过性反应包括恶心、虚弱 / 精神萎靡和低血压。在一些病例中, 药物过量没有导致不良反应。没有本品过量而导致死亡的报告。

药物过量处置

没有本品的特异性解毒药。对于可疑的药物过量包括暂停使用本品, 检测血钙和给予适当的治疗性治疗, 例如水化治疗。

【药理毒理】

药理毒理部分内容来自文献资料。

药理作用

内源性甲状腺激素(PTH, 84氨基酸)是骨骼和肾脏中钙及磷代谢的主要调节者。PTH的生理功能包括调节骨代谢、肾小管钙和磷重吸收以及小肠钙吸收。重组特立帕肽是重组的人甲状腺激素N末端1-34氨基酸残基的多肽[rhPTH(1-34)]。PTH和重组特立帕肽的生理功能需通过与特殊高亲和力细胞表面受体的结合来实现调节的作用。重组特立帕肽和PTH的N-末端34个氨基酸与这些具有相同亲和力的受体相结合, 对骨骼和肾脏具有相同的生理功能。重组特立帕肽无法实现在骨骼或者其他组织中的积聚。

重组特立帕肽对于骨骼的作用取决于全身暴露形式。每天给予重组特立帕肽能够通过刺激成骨细胞, 使成骨细

胞的活性优于破骨细胞的活性来刺激小梁骨和皮质骨(骨膜和 / 或骨内膜)表面的骨质形成。在猴试验中, 重组特立帕肽通过刺激皮质骨和松质骨中新骨质的形成, 改善骨小梁微结构, 增加骨量和强度。在人体中重组特立帕肽的合成作用表现在能够增加骨骼积聚, 增加骨质形成和吸收, 以增加骨强度。与此相反, 内源性PTH的持续性过量(当发生在甲状腺功能亢进时)对于骨骼可能是有害的, 刺激骨吸收超过骨质形成。

毒理研究</h3