

PA673FSCN07

核准日期: 2011年03月04日 修改日期: 2013年08月29日 2013年10月10日 2014年08月01日 2015年03月22日 2017年05月08日 2017年05月24日 2019年02月19日 2020年09月02日

特立帕肽注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用 对特立帕肽及其它成份过敏者禁用



警告: 骨肉瘤的潜在风险

详细的警告信息请参见说明书

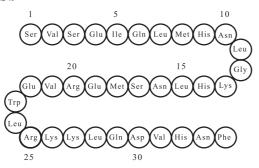
- 在大鼠研究中显示,使用特立帕肽可使骨肉瘤(一种恶性骨肿瘤)的发病率增加。
- 因为目前大鼠发生骨肉瘤与人类的关联性尚不确定,所以本品仅用于那些潜在获益大于潜在风 险的患者。
- 本品不应用于基线骨肉瘤风险增加的患者(例如,Paget骨病或不明原因的碱性磷酸酶升高, 骨骺未闭合的儿童和青年患者,或之前骨骼接受过外部射线或植入放射治疗的患者)。

【药品名称】

通用名称: 特立帕肽注射液 商品名称: 复泰奥® FORSTEO® 英文名称: Teriparatide Injection 汉语拼音: Telipatai Zhusheye

本品主要成份为特立帕肽。

化学结构式:



分子式: C₁₈₁H₂₉₁N₅₅O₅₁S₂

分子量: 4117.8道尔顿

辅料: 冰醋酸、醋酸钠(无水)、甘露醇、间甲酚(2.4mg/ml-3.3mg/ml)、盐酸、氢氧化钠、注射用水,可能 加入盐酸和/或氢氧化钠调节pH值。

【性状】

本品为无色澄明液体。

【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。本品可显著降低绝经后妇女椎骨和非椎骨骨 折风险, 但对降低髋骨骨折风险的效果尚未证实。

20µg:80µl, 2.4ml/支。

【用法用量】

本品推荐剂量为每日皮下注射20微克,注射部位应选择大腿或腹部。

应指导患者使用正确的注射方法。患者也可参阅本品所附的使用手册来正确的使用注射笔。

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。

肝功能不全患者: 未在肝功能不全患者中进行研究, 应在医生指导下慎用。

<u>儿童及开放性骨骺的青少年</u>:尚未确定本品在儿童及未满18周岁的青少年中的安全性和有效性。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。

注射笔使用指南

注射笔的详细操作图示和注射指导请参见本品包装盒中所附"注射笔使用手册"。

重要提示

使用本注射笔前请仔细阅读 "注射笔使用手册", 如果不完全按照使用手册操作可能会出现剂量错误、 注射笔损坏或者发生感染。

本品为预装笔式注射器,每支笔仅限一名患者使用。每次注射需使用新的无菌注射针头。包装盒内附有 注射笔的使用手册。本品不含针头。可以使用胰岛素注射笔用针头。每次注射后,本品应放回冰箱内保存。 如果溶液混浊、有色或有颗粒则不得使用。

注射笔的使用请参见注射笔使用手册。

未使用过的产品和废弃物的处置请遵循当地规定。

【不良反应】

不良反应总结

在接受本品治疗的患者中最常报告的不良反应有恶心, 肢体疼痛, 头痛和头晕。

不良反应列表

在特立帕肽临床试验中,本品和安慰剂组中分别有82.8%和84.5%的患者报告至少一例不良事件。

下表所列为在治疗骨质疏松的临床研究中和产品上市后,与使用特立帕肽相关的不良反应。不良 反应发生频率的定义如下: 十分常见(≥1/10), 常见(≥1/100且<1/10), 偶见 (≥1/1,000且<1/10), 罕见 (≥1/10,000且<1/1,000), 十分罕见(<1/10,000)

检查

偶见: 体重增加、心脏杂音、碱性磷酸酯酶升高

心脏异常

常见: 心悸

偶见: 心动过速 血液和淋巴系统异常

常见: 贫血

免疫系统异常

罕见: 过敏反应 神经系统异常

常见: 头晕、头痛、坐骨神经痛、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

偶见: 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

偶见: 痔疾

肾脏及泌尿系统异常

偶见: 尿失禁、多尿症、尿频、尿急、肾结石

罕见: 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

十分常见: 肢体疼痛

常见: 肌肉痛性痉挛 偶见: 肌痛、关节痛、背部痉挛/疼痛*

代谢及营养异常

常见: 高胆固醇血症

偶见: 血钙高于2.76 mmol/L的高钙血症、高尿酸血症

罕见: 血钙高于3.25 mmol/L的高钙血症

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。

偶见: 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、口部/面部水肿、全身性荨麻疹、胸 痛、水肿(主要为外周)

精神疾病

常见: 抑郁

* 曾有在注射后数分钟内发生的严重背部痉挛或疼痛的报告

选定的不良反应描述

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。 本品升高血清尿酸浓度。在临床试验中,使用本品组中有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。

在一项大型的临床试验中,接受本品治疗的患者中,在2.8%的女性中检测到与特立帕肽有交叉反应的 抗体。通常情况下,在接受本品治疗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 敏性反应发生的证据, 并且对血钙和骨矿密度 (BMD) 的反应也没有影响。

在中国进行的临床试验是一项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 周的治疗期中对特立帕肽(20 μg/天)和降钙素(200 IU/天)治疗男性和绝经后妇女骨质疏松症进行比较, 共入 组364名患者(女性329名,男性35名)。出现一例与药物无关的心肌梗死。 疑似不良反应报告

在药品获得授权后报告疑似不良反应很重要。这样能够继续监测药品的收益/风险平衡。医疗专业人员 可以通过国家报告系统报告任何疑似不良反应。

- 对特立帕肽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(包括甲状旁腺功能亢进和 Paget's病)。
- 不明原因的碱性磷酸酯酶升高。 • 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】

血钙和尿钙

血钙正常的患者注射特立帕肽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。因此如果为了监测血钙而采集血样, 应在本品最 近一次注射至少16小时后进行。在治疗过程中不需要进行血钙的常规监测。

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小时内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。

肾功能不全

中度肾功能不全的患者应慎用本品。

肝功能不全

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FORSTEO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】

动物研究显示本品可能存在生殖毒性。尚未进行本品对人类胎儿发育影响的研究。对胎儿的潜在 风险尚不明了。

不清楚特立帕肽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。

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,其中包括骨骺未闭合的儿童和青年人。因此,本品不适用于骨骺未闭合的儿童和青年患者。

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。 在一项对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

【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

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。

基于上市后自发报告的药物过量经验

水平, 因此使用洋地黄的患者应慎用本品。

在上市后自发报告中,曾有数例给药错误——将注射笔中全部注射液(高达800微克)一次性注射 的报告。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。

没有本品的特异性解毒药。对于可疑的药物过量的处置包括暂停使用本品,检测血钙和给予适当 的支持性治疗, 例如水化治疗。

【临床试验】

本品的关键性研究包含了1637位绝经后妇女(平均年龄69.5岁)。90%的患者在基线时有一处或 多处椎骨骨折, 平均椎骨BMD为0.82g/cm² (相当于T值= - 2.6)。为所有的患者每天提供1000毫克钙和 至少400IU维生素D。采用本品治疗最长24个月 (中位期: 19个月) 表明骨折减少统计学显著 (见表1)。

表 1 绝经后妇女骨折发生率

W. OZERANEJIOZET			
	安慰剂 (N = 544) (%)	本品 (N = 541) (%)	相对风险 (95% CI) vs. 安慰剂
新发椎骨骨折 (≥1) ª	14.3	5.0 b	0.35 (0.22, 0.55)
多重椎骨骨折 (≥2) ª	4.9	1.1 b	0.23 (0.09, 0.60)
非椎骨脆性骨折。	5.5%	2.6% ^d	0.47 (0.25, 0.87)
主要非椎骨脆性骨折 [。] (髋骨, 桡骨, 肱骨, 肋骨和骨盆)	3.9%	1.5% ^d	0.38 (0.17, 0.86)

缩写: N = 随机分组的患者数: CI = 置信区间

⁸椎骨骨折发生率根据患者基线和随访的脊椎放射照片进行评估。安慰剂组448名患者, 本品治疗 组444名患者。

- ^b与安慰剂相比p≤0.001。
- °尚未证实本品能显著性降低髋骨骨折。
- ^d与安慰剂相比p≤0.025。

在经过19个月(中位期)治疗后,腰椎和全髋处BMD与安慰剂相比分别升高9%和4%(p<0.001)。 治疗期后处置: 在使用本品治疗后, 来自本品关键性研究的1262位绝经后妇女参加了一项治疗后 随访研究。这项研究的主要目的为收集本品的安全性数据。在观察期内允许使用其它的骨质疏松治疗 方法并且进行了椎骨骨折的附加评估。

在停止本品治疗后接下来的18个月(中位期)内,有一处新发骨折的患者数量相比安慰剂组减少了

在一项开放试验中,503名在近3年中患有严重骨质疏松症及脆性骨折的绝经后妇女(83%的患 者之前已经接受过骨质疏松症的治疗)接受了本品为期24个月的治疗。在这24个月中,与基线相比, 腰椎,全髋和股骨颈的平均BMD分别增加了10.5%,2.6%和3.9%。从第18个月到第24个月,腰椎,全髋 和股骨颈的平均BMD分别增加了1.4%, 1.2%和1.6%。

【药理毒理】

药理作用

内源性甲状旁腺激素(PTH)由84个氨基酸组成, 是骨骼和肾脏中钙和磷酸盐代谢的主要调节因子。 PTH的生理学作用包括调节骨代谢、调节肾小管钙和磷酸盐的重吸收,肠道钙的吸收。PTH和特立帕肽的生 物学效应是通过介导特异性高亲和力细胞表面受体结合。特立帕肽和PTH的34个N-端氨基酸相关受体结合 具有相同的亲和力, 对骨骼和肾脏产生相同的生理学作用。 预计特立帕肽在骨和其他组织中无蓄积。

特立帕肽对骨骼的作用依赖于其系统暴露模式。特立帕肽每日一次给药可通过优先刺激成骨细胞 活性(骨膜和/或骨内膜),增加新骨在松质骨和皮质骨表面的积聚。猴研究显示,特立帕肽通过刺激松 质骨和皮质骨中新骨形成,改善骨小梁微结构并增加骨量和骨强度。特立帕肽在人体中的促骨形成作 用表现为骨量增加、骨形成和吸收的标志物增加以及骨强度增加。与之相比,持续的过量的内源性PTH 如甲状旁腺功能亢进一样,可能对骨骼有损害,因为骨吸收可能比骨形成受到更多的刺激。

毒理研究

特立帕肽在以下试验中均未显示出遗传毒性: Ames诱变试验, 小鼠淋巴瘤哺乳动物细胞突变试验, 中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验及小鼠体内微核试验。

在雌雄大鼠交配前,皮下注射特立帕肽30、100或300µg/kg/日,雌性大鼠持续给药至妊娠第6天未 观察到对生育力的影响(以体表面积µg/m²计,为20µg人体剂量的16-160倍)。

妊娠小鼠在器官形成期皮下注射8-267倍于人体剂量的特立帕肽,在给药剂量≥60倍人体剂量时, 胎仔显示骨骼畸形或变异发生率增加 (肋骨中断、椎骨或肋骨多余生长)。 当妊娠大鼠在器官形成期皮 下注射16-540倍人体剂量的特立帕肽时, 胎仔未见异常。

在围产期/产后研究中,妊娠大鼠从器官形成期至哺乳期接受特立帕肽皮下给药,在剂量为120倍 人体剂量(以体表面积µg/m²计),雌性后代发生轻度发育迟缓;在母体剂量为540倍人体剂量时,雄性 后代轻度发育迟缓,雌雄后代均出现活动降低;小鼠或大鼠给药剂量分别为人体剂量8倍或16倍时,未 见对发育或繁殖影响。

在344只Fischer大鼠中进行了两项致癌性的生物学测定。在第一项研究中,雄性和雌性大鼠从 出生2个月开始, 每天皮下注射特立帕肽5、30或75µg/kg/天24个月(以AUC计, 该暴露量分别为人体 皮下注射20µg时全身暴露量的3倍、20倍和60倍),特立帕肽组可见雌雄大鼠出现剂量相关的骨肉瘤 (一种罕见恶性骨肿瘤)发病率显著增加,在各个剂量下均观察到骨肉瘤的发生,在高剂量组发病率达到 40%-50%。特立帕肽引起雌雄大鼠的骨母细胞瘤和骨瘤发病率出现剂量相关的增加,空白对照组未见 骨肉瘤、骨母细胞瘤或骨瘤的发生。在大鼠的骨肿瘤发生伴随着骨量和局部成骨细胞大量异常增生。

第二项为期2年的研究,以确定治疗时间和动物年龄对骨肿瘤发生的影响。2个月到26个月的雌 性大鼠皮下注射5μg/kg和30μg/kg (以AUC计, 该剂量相当于人体20μg暴露量的3倍和20倍)。该研究 显示, 骨肉瘤、骨母细胞瘤和骨瘤的发生是具有剂量和暴露时间的依赖性。2月龄的未成熟大鼠接受 30μg/kg/天24个月, 或5μg/kg/天、30μg/kg/天6个月, 均观察到骨肿瘤的发生。 当6月龄的成熟大鼠接 受30µg/kg/天治疗共6个月或20个月时,也观察到骨肿瘤的发生。6月龄的成熟大鼠接受5µg/kg/天治疗 6个月或20个月时均未发现肿瘤。结果显示,特立帕肽在成熟和未成熟大鼠中的治疗,未见存在骨肿瘤 形成的易感性差异。

这些动物研究的结果与人类的相关性尚未确定。

【药代动力学】

本品经肝脏消除并且可在肝外清除(女性约为62 L/hr, 男性约为94 L/hr)。分布容积约为1.7 L/kg。 皮下给药时本品的半衰期约为1小时,这反映了从注射部位吸收所需要的时间。尚未进行本品代谢和排泄 的研究, 但甲状旁腺激素的外周代谢主要是在肝脏和肾脏中进行。

产品应在2~8°C的冷藏条件下避光保存。注射笔应在使用后立即放回冰箱。不得冷冻。 不得将注射笔在安装有针头的状态下贮藏。

【包装】

每支注射笔芯含2.4ml注射液。笔芯由柱塞(卤化丁基橡胶),圆形封口(聚异戊二烯/溴丁基橡胶)/ 铝封口和I型硅化玻璃组成。笔芯安装于一次性注射笔中。

每支注射笔含28次, 每次20微克 (每次80微升) 的注射剂量。 包装规格为: 1支/盒, 3支/盒。

【有效期】

本品在使用期内的化学、物理及微生物稳定性试验的数据,支持在2~8°C贮藏,使用28天的有效期。 一旦开始使用, 本品于2~8°C最多可贮存28天。如超出上述储存时间和储存条件下使用本品, 由使用者负责。

【执行标准】

JS20160050

【进口药品注册证号】

S20170032

【上帀许可持有人】

名称: Eli Lilly Nederland B.V. 注册地址: Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands. (荷兰)

【生产企业】

生产厂: Lilly France

地址: 2 Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France (法国)

【境内联系机构】

名称: 礼来 (上海) 管理有限公司

地址:中国(上海)自由贸易试验区新灵路118号国际商贸大厦19层1903A室

联系方式: 4008282059

PA673FSCN07

