

LEAFLETS GUIDE

170mm

1cm

1cm

FREE TEXT AREA

衛部藥輸字第 028455 號

本藥限由醫師使用

一成優腎注射液 (5 微克/毫升)

Paricalcitol solution for injection 5 mcg/mL

1. 性狀

1.1 有效成分及含量 Paricalcitol 5 mcg/mL

1.2 甌形劑 Ethanol absolute (dehydrated alcohol) 、 Macrogol 15 Hydroxystearate (Solutol HS 15®) 、 Water for injection

1.3 劑型：注射劑

1.4 藥品外觀：注射劑係以 1 和 2 毫升單一劑量玻璃安瓿裝

2. 適應症

用於伴隨慢性腎功能衰竭 (慢性腎臟疾病第五期) 的次發性副甲狀腺機能亢進的預防與治療。

3. 用法及用量

3.1 用法用量：本藥限由醫師使用

3.2 劑量與給藥途徑：Paricalcitol 的給藥途徑通常是於血液透析時經血液通路 (blood tubing) 注射給予。對於未接受血液透析的病患應緩慢地給予靜脈注射，不少於 30 秒，以降低注射疼痛。

成人 初始劑量

Paricalcitol 的起始劑量有兩種方式制定，分述如下，臨床試驗中曾使用過之最高安全劑量為 40 微克。

依據體重制定起始劑量

於進行透析時的任何期間均可投藥，paricalcitol 起始注射建議劑量為 0.04 mcg/kg 到 0.1 mcg/kg (2.8-7 mcg)，頻率不應超過每兩天一次。

依據完整型副甲狀腺素 (intact PTH) 基準值制定初始劑量

第二代副甲狀腺素測量 (完整型副甲狀腺素) 已被用於評估副甲狀腺素於慢性腎功能衰竭 (慢性腎臟疾病第五期) 病患的生理活性。起始注射劑量可用下列公式計算，以靜脈一次投與方式給藥其頻率不應超過每兩天一次，可於進行血液透析過程中的任何時期投藥：起始劑量 (mcg) = 完整型副甲狀腺素基準值 (pg/mL) / 80

3.3 特殊族群用法用量

目前對於末期腎臟疾病之洗腎病患，可接受的副甲狀腺素值應不超過非尿毒症病患正常值上限的 1.5 到 3 倍 (完整型副甲狀腺素：150-300 pg/mL)。為達到適當的生理功能目標，緊密監控與劑量調整是必需的。於任何劑量調整期間，血清鈣與血清磷值應緊密監控。若發現換算後之血清鈣值上升 (大於 11.2 mg/dL) 或血清磷值持續上升 (大於 6.5 mg/dL)，藥物劑量就須調整，直到這些指數正常為止。同樣地，若發現高血鈣或換算後之鈣磷乘積持續上升 (大於 75)，藥物劑量就須降低或中斷，直到這些指數正常為止。接下來，paricalcitol 的給予須從較低劑量重新開始。若病人正在使用含鈣磷酸鹽結合劑，劑量可能要調降或停止用藥，或將病人轉成非含鈣磷酸鹽結合劑。此外，若副甲狀腺素值因治療降低，則劑量也必須降低。因此，劑量的增加必須依病人個別反應而定。若未調整到滿意的反應，可以在 2 至 4 週的時間間隔，增加 2 至 4 mcg 之劑量。

若於任何時間點，完整型副甲狀腺素降低到小於 150 pg/mL，則投與劑量應該降低。右表為劑量調整建議：在溶液及包裝容許的情況下，於給藥前仍應以肉眼檢查注射劑是否有異物或顏色異常。未使用部份請丟棄。

劑量調整建議

完整型副甲狀腺素值	Paricalcitol 劑量	Paricalcitol 劑量
一樣或增加		增加 2 至 4 mcg
減少小於 30%		增加 2 至 4 mcg
減少高於 30% 至小於 60%		維持
減少大於 60%		減少 2 至 4 mcg
小於 150 pg/mL		減少 2 至 4 mcg
正常值上限的 1.5 到 3 倍維持 (150-300 pg/mL)		維持

4. 禁忌 (依文獻記載)

Paricalcitol 注射劑禁用於維生素 D 中毒、高血鈣或對本產品任何成分過敏的病患 (詳見 5. 警語及注意事項)。

5. 警語及注意事項 (依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

警語及注意事項：急性 paricalcitol 過量可能導致高血鈣且需要緊急處理。於劑量調整過程，血清鈣與磷值需密切監控，如果發生具臨床意義的高血鈣，劑量需降低或中斷用藥。長期使用 paricalcitol 可能使病患高血鈣、鈣磷乘積升高或異位性鈣化之風險增加。慢性高血鈣可能會導致泛發性血管鈣化及其它軟組織鈣化。對於臨床有意義之高血鈣的治療包括立刻降低 paricalcitol 劑量或中斷 paricalcitol 治療，以及低鈣飲食，停止鈣的補充，鼓勵病患活動，注意體液與電解質是否不平衡，注意是否有心電圖不正常 (特別是服用毛地黃的病患)，必要時，使用無鈣的透析液進行血液透析或腹膜透析。血清鈣值需密切地監控直到血鈣回復正常。磷酸鹽和維生素 D 相關化合物不應與 paricalcitol 併用。任何原因的高血鈣可能加強毛地黃之毒性，因此當毛地黃與 paricalcitol 一起使用時需特別注意。當完整型副甲狀腺素降低至不正常值時，可能會發生再生不良性骨病變 (低迴轉率骨病變)。

5.4 實驗室檢測

在 paricalcitol 劑量調整過程中與劑量確定之前，實驗室檢驗也許需要更頻繁。當劑量確定後，血清鈣值與血清磷值至少應該一個月檢測一次。血清或血漿副甲狀腺素建議每三個月檢測一次 (詳見 3. 用法及用量)。對於慢性腎臟疾病第五期病患的副甲狀腺素生理活性評估，建議使用可靠的第二代或近期發展的副甲狀腺素測量分析法。

6. 特殊族群注意事項 (依文獻記載)

6.1 懷孕

當給予兔子每日人類劑量 0.24 mcg/kg 的一半 (依據體表面積，mcg/m²) 以及給予大鼠每日人類劑量 0.24 mcg/kg 的兩倍 (依據血漿濃度) 時，paricalcitol 會些許降低其胎兒之存活率約 5%，給予大鼠最高劑量 (20 mcg/kg，每週三次，依據體表面積計算，相當於人類劑量 0.24 mcg/kg 之 13 倍)，新生大鼠的死亡率則有顯著增加，同時亦有因高血鈣所致之母體毒性。對後代的發育並未觀察到其他影響。在試驗過的劑量下，paricalcitol 未顯示致畸性。因為無適合與具完整對照的試驗於懷孕婦女，paricalcitol 應僅於對母親益處多於胎兒危險時，方能於懷孕時使用。

6.2 哺乳

大鼠的試驗已顯示 paricalcitol 會分泌至乳汁，目前無法得知 paricalcitol 是否會分泌至人類乳汁。對於哺乳病患，應針對藥物對母親的重要性，決定停止哺乳或停止藥物。

6.4 小兒 - Paricalcitol 使用於年齡小於 18 歲病患的安全性及療效尚未建立。

6.5 老人 - 在三個第三期安慰劑對照、慢性腎功能衰竭 (慢性腎臟疾病第五期) 的臨床試驗，40 個接受 paricalcitol 治療的病患中有十位超過 65 歲。這些試驗中，超過 65 歲病患與較年輕的病患相較，其有效性或安全性整體而言，並未有明显差異。

7. 交互作用 (依文獻記載)

Paricalcitol 注射劑與特定藥物間之交互作用試驗尚未進行。在一多劑量的 ketoconazole 與 paricalcitol 膠囊藥物交互作用研究中，在 ketoconazole 存在下，paricalcitol 的濃度時間曲線下面積 AUC_{0-∞} 約增為原來的兩倍 (請見 11. 藥物動力學特性，藥物交互作用)。因為 paricalcitol 部份經由 CYP 3A 代謝，且 ketoconazole 已知是一種 CYP450 3A 酵素強烈抑制劑，當投與 paricalcitol 且併用 ketoconazole 或其他 P450 3A 強烈抑制劑時，需要特別注意。Paricalcitol 不應與磷或維生素 D 相關藥品一起服用，因為會增加高血鈣及鈣磷乘積升高的風險。併用高劑量的含鈣製劑或 thiazide 利尿劑可能會增加高血鈣的風險。含鎂製劑 (如制酸劑) 不應與維生素 D 製劑併服，因為可能會發生高血鎂症。含鋁製劑 (含制酸劑、磷結合劑) 不應長期與維生素 D 藥物製劑併服，可能會增加血中鋁濃度及骨中鋁的毒性。Paricalcitol 不被預期會抑制經由細胞色素 P450 酵素 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 或 CYP3A 所代謝的藥物的清除。也不會誘導經由 CYP2B6, CYP2C9 和 CYP3A4 代謝的藥物的清除。

8. 副作用/不良反應 (依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

請參閱 8.2 臨床試驗經驗敘述

8.2 臨床試驗經驗

第二期與第三期安慰劑對照臨床試驗的不良事件在以安慰劑或活性藥物進行對照的第 2-4 期臨床試驗中，有 290 位患者使用 Zemlar 治療。在和使用 Zemlar 治療有關的不良反應中，最常見者為高血鈣，其發生率為 4.1 %。高血鈣的現象取決於副甲狀腺素 (PTH) 過度受到抑制的程度，且只要適當調整劑量即可使影響降至最低。可能與 paricalcitol 有關的不良反應皆依 MedDRA 系統器官類別、常用詞彙及發生頻率列於下表。發生頻率的分類方式如下：極罕 (≥ 1/10)；常見 (≥ 1/100，< 1/10)；不常見 (≥ 1/1000，< 1/100)；罕見 (≥ 1/10,000，< 1/1000)；極罕見 (< 1/10000)；不明 (無法從現有的資料中估算其發生頻率)。

8.3 上市後經驗

來自第四期臨床試驗、其它臨床研究或上市後使用經驗的其他不良事件

・ 感染：敗血症、陰道感染

・ 血液與淋巴系統異常：淋巴結病變

・ 免疫系統異常：過敏、血管水腫、咽喉水腫

・ 內分泌異常：副甲狀腺機能亢進

・ 代謝與營養異常：高血鉀

・ 神經系統異常：對刺激無反應

・ 眼睛疾患：青光眼、眼睛充血

・ 耳朵與迷路異常：耳朵不適

・ 心臟異常：心律不整

・ 呼吸道、胸腔與縱膈膜異常：喘鳴

・ 胃腸道異常：吞嚥困難、胃炎、噁心

・ 皮膚與皮下組織異常：多毛症、夜汗、皮疹、蕁麻疹

・ 一般性異常與注射部位狀況：胸部不適、胸痛、水腫、感覺異常、注射部位外滲、周邊水腫、疼痛、口渴

・ 實驗室數據：出血時間延長、心跳速率不規則

9. 過量 (依文獻記載)

Paricalcitol 使用過量可能導致高血鈣、高尿鈣、高磷酸血症、以及副甲狀腺素 (PTH) 的過度抑制 (詳見 5. 警語及注意事項)。

Paricalcitol 不容易藉由透析移除。對臨床顯著之高血鈣患者，處置的方式主要為立即降低劑量或停用 paricalcitol。另外還包括採用低鈣飲食、停用鈣補充劑、要患者多活動、注意避免水份及電解質失衡、評估心電圖異常現象 (正在使用 digitalis 的患者尤其重要)、以及於必要時以無鈣透析液進行血液透析或腹膜透析。當血鈣濃度回復到正常範圍內時，或可以較低的劑量重新開始使用 paricalcitol。如果出現血鈣濃度持續升高或明顯升高的現象，或可考慮採用各種不同的替代治療方案。這些方案包括使用如磷酸鹽與皮質類固醇這類的藥物，以及採取可誘發利尿作用的措施。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Paricalcitol 係經由修飾 calcitriol 結構中的支鏈 (D₂) 與 A (19-nor) 環合成、具有生物活性的維生素 D 相似物。臨床前與體外試驗已顯示 paricalcitol 的生物活性是經由與維生素 D 接受器結合而選擇性活化維生素 D 相關的生物途徑。維生素 D 與 paricalcitol 是經由抑制副甲狀腺素的生成與分泌而降低副甲狀腺荷爾蒙值。在慢性腎臟疾病 (CKD) 初期病患已觀察到 1,25 (OH)₂D₃ 濃度的降低。Paricalcitol 是 paricalcitol 注射液的有效成份，是一種合成製造的維生素 D 之活性代謝物 calcitriol 的相似物，修改支鏈 (D₂) 和 A ring (19-nor)。Paricalcitol 注射液為無菌、澄清、無色水溶液，供予靜脈注射使用。每一毫升溶液包含 5 微克 paricalcitol。Paricalcitol 為白色結晶粉末，分子式為：C₂₇H₄₄O₃，分子量為 416.64。Paricalcitol 化學名為 19-nor-1α,3β,25-trihydroxy-9,10- secoergosta-5 (Z),7 (E), 22 (E)-triene。

10.2 藥效藥理特性 (依文獻記載)

次發性副甲狀腺機能亢進的特徵係因活性維生素 D 荷爾蒙的濃度不夠而導致副甲狀腺荷爾蒙增高。體內維生素 D 的來源為自皮膚合成 (如維生素 D₃) 與飲食攝取 (如維生素 D₂或 D₃)。維生素 D₂或 D₃皆需要於肝臟與腎臟連續兩次氫氧化 (hydroxylation)，與維生素 D 接受器結合並活化維生素 D 接受器。內生性維生素 D 接受器活化物，calcitriol [1,25 (OH)₂D₃]，為一種荷爾蒙，能與存在於副甲狀腺體、小腸、腎臟與骨髓的維生素 D 接受器結合，以維持副甲狀腺素功能與鈣磷體內平衡。亦能與存在於其他組織，包括攝護腺、表皮與免疫細胞之維生素 D 接受器結合。維生素 D 接受器的活化對於一般骨骼的功能與維持十分重要。在有疾病的腎臟中，維生素 D 的活化減少，導致副甲狀腺素上升，接著引起次發性副甲狀腺機能亢進與鈣、磷的不平衡。1,25 (OH)₂D₃ 的降低與所導致之副甲狀腺素上升，兩者均經常產生血清鈣與磷的不正常。影響骨骼的汰換率與可能導致腎臟性骨發育異常 (renal osteodystrophy)。在慢性腎臟疾病病患，降低副甲狀腺素對骨轉異性鹼性磷酸酯酶、骨骼代謝率及骨骼纖維化均有正面的影響。除了降低副甲狀腺素及改善骨骹代謝率，活性維生素 D 的治療可用於預防或治療其他因維生素 D 缺乏所引起的後果。

10.3 臨床前安全性資料 (依文獻記載)

致癌性：在皮下注射劑量 1, 3, 10 mcg/kg 於 CD-1 小白鼠 (相當於人類劑量 14 mcg 之曲線下面積的 2 到 15 倍，依據曲線下面積，等於 0.24 mcg/kg) 的 104 週致癌性試驗中，觀察到子宮平滑肌瘤與平滑肌肉瘤的發生率均有增加。其中於最高劑量 10 mcg/kg 組，子宮平滑肌瘤的發生率，相對於對照組，有顯著的不同。皮下注射劑量 0.15、0.5、1.5 mcg/kg 於大鼠 (相當於人類劑量 14 mcg 之 1 至 7 倍，依據曲線下面積，等於 0.24 mcg/kg) 的 104 週致癌性試驗，觀察到良性腎上腺嗜鉻細胞瘤的發生率增加。嗜鉻細胞瘤於大鼠的發生率增加可能與 paricalcitol 改變鈣質的體內平衡有關。

突變性：Paricalcitol 於體外試驗，包括無論是否有代謝活化的微生物突變性試驗 (Ames Assay)、老鼠淋巴瘤突變性試驗 (L5178Y) 或人類淋巴瘤細胞染色體突變試驗，均未顯示基因毒性。於老鼠微核體內試驗亦未有證據顯示基因毒性。

生育力受損：靜脈注射高達 20 mcg/kg/dose 於大鼠 (依據體表面積 mcg/m²，相當於人類劑量 14 mcg (0.24 mcg/kg) 之 13 倍，顯示 paricalcitol 對生育力沒有影響 (雄性或雌性)。

11. 藥物動力學特性 (依文獻記載)

以靜脈注射給予 paricalcitol 劑量 0.04-0.24 mcg/kg 後，paricalcitol 的濃度在兩個小時內快速下降，因此，paricalcitol 的濃度係以對數線性下降。在給予多劑量時，並未觀察到 paricalcitol 之蓄積。

分佈：Paricalcitol 廣泛地與血漿蛋白質結合 (>99%)。健康人的穩定狀態分佈體積約為 23.8 公升。在需要血液透析與腹膜透析 (洗腎) 的慢性腎臟疾病第五期病患，給予 paricalcitol 劑量 0.24 mcg/kg 後，其平均擬似分佈體積介於 31 到 35 公升。Paricalcitol 的藥物動力學已於需血液透析 (洗腎) 之慢性腎臟疾病第五期病患中研究。Paricalcitol 是以靜脈注射方式投與。

代謝：在尿液及糞便中可測到數種代謝物，但尿液中並未測得 paricalcitol。根據體外試驗的資料推測 paricalcitol 是由多個肝臟酵素與非肝臟酵素代謝，包括粒腺體 (mitochondrial) CYP24、CYP3A4 和 UGT1A4。已知的代謝物包括經由 24 (R)-hydroxylation (於血漿中存在的濃度很低)，以及 24, 26-和 24, 28-dihydroxylation，及直接 glucuronidation 之產物。Paricalcitol 於濃度達 50 nM (21 ng/mL) 時並非 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 或 CYP3A 的抑制劑。相似濃度下的 paricalcitol 對於 CYP2B6, CYP2C9 和 CYP3A4 有小於兩倍的誘發。

排除：Paricalcitol 主要排除途徑為經肝膽排泄，糞便中發現約 63% 的放射劑量，尿液中僅 19%。於健康人，在 0.04 到 0.16 mcg/kg 的劑量範圍，paricalcitol 的平均排除半衰期約為 5 到 7 小時。

在給予靜脈注射單一劑量 0.24 mcg/kg，paricalcitol 於慢性腎臟疾病第五期病患之藥物動力學參數平均值 ± 標準偏差		
參數	慢性腎臟疾病第五期需接受血液透析病患 (個數=14)	慢性腎臟疾病第五期需接受血液透析病患 (個數=8)
C _{max} (最大濃度) (ng/mL)	1.680 ± 0.511	1.832 ± 0.315
AUC _{0-∞} (曲線下面積) (ng·h/mL)	14.51 ± 4.12	16.01 ± 5.98
β (1/h)	0.050 ± 0.023	0.045 ± 0.026
t _{1/2} (半衰期) (h) +	13.9 ± 7.3	15.4 ± 10.5
CL (廓清率) (L/h)	1.49 ± 0.60	1.54 ± 0.95
Vdβ (L)	30.8 ± 7.5	34.9 ± 9.5
: harmonic mean ± pseudo standard deviation.		

FREE TEXT AREA

1cm

400mm

FREE TEXT AREA

FREE TEXT AREA

PHARMACODE

PHARMACODE

LEAFLETS GUIDE

170mm

1cm

1cm

FREE TEXT AREA

1cm

1cm

FREE TEXT AREA

PHARMACODE

PHARMACODE

12.臨床試驗資料（依文獻記載）

成人病患：於慢性腎功能衰竭（慢性腎臟疾病第五期）病患所進行之研究顯示，paricalcitol可以抑制副甲狀腺素，但對於高血鈣或高磷酸血症的發生率，相較於安慰劑，未有顯著差異。但是使用 paricalcitol仍有可能增加血中磷、鈣及鈣磷乘積（CaxP）。在三個為期十二週、安慰劑對照、對象為需血液透析（洗腎）的慢性腎功能衰竭（慢性腎臟疾病第五期）病患之第三期臨床試驗，paricalcitol的起始劑量為0.04mcg/kg，一週投予三次。Paricalcitol劑量每兩週增加0.04mcg/kg，直到相較於基準值，完整型副甲狀腺素降低至少30%，或劑量已上調五次至0.24mcg/kg，或完整型副甲狀腺素降至100pg/mL，或於任何兩週內，鈣磷乘積（CaxP）大於75或於任何時間內血清鈣值大於11.5mg/dL。接受paricalcitol治療的病患於六週內，完整型副甲狀腺素平均降低30%。在這些臨床試驗中，使用 paricalcitol或安慰劑治療的病患，發生高血鈣或高磷酸血病的機率，未有顯著差異。

參數	組別（病人數）	平均基準值（範圍）	自基準點到最後一次評估點之平均差
完整型副甲狀腺素（pg/mL）	Paricalcitol（n=40）	783（291-2076）	-379（43.7）
	安慰劑（n=38）	745（320-1671）	-69.6（44.8）
鹼性磷酸酶（U/L）	Paricalcitol（n=31）	150（40-600）	-41.5（10.6）
	安慰劑（n=34）	169（56-911）	+2.6（10.1）
鈣（mg/dL）	Paricalcitol（n=40）	9.3（7.2-10.4）	+0.47（0.1）
	安慰劑（n=38）	9.1（7.8-10.7）	+0.02（0.1）
磷（mg/dL）	Paricalcitol（n=40）	5.8（3.7-10.2）	+0.47（0.3）
	安慰劑（n=38）	6.0（2.8-8.8）	-0.47（0.3）
鈣磷乘積	Paricalcitol（n=40）	54（32-106）	+7.9（2.2）
	安慰劑（n=38）	54（26-77）	-3.9（2.3）

於一個第四期、雙盲、隨機、多中心、十二週試驗，paricalcitol使用於需血液透析（洗腎）的慢性腎功能衰竭（慢性腎臟疾病第五期）病患，paricalcitol的起始劑量為0.04mcg/kg或完整型副甲狀腺素基準值除以80，一週投予三次。Paricalcitol劑量每兩週增加2mcg，直到相較於基準值，完整型副甲狀腺素降低30%到60%或完整型副甲狀腺素降至100pg/mL或連續兩次測量鈣磷乘積（CaxP）大於75或於任何時間內血清鈣值大於11.5mg/dL。若病患於連續四次測量，完整型副甲狀腺素均降低大於等於30%或發生一次高血鈣或完成十二週治療則完成試驗。未有任何高血鈣發生於這兩組病患，兩種劑量方法都顯示有效，然而鈣磷乘積>75之發生率以IPTH/80組較高。結果如下表：

參數	完整型副甲狀腺素基準值/80（個數=64）	0.04mcg/kg（n=61）
高血鈣發生率	0	0
自投藥開始至連續四次測量到完整型副甲狀腺素降低大於等於30%的首次測量日之天數的中位數	31*	45
劑量調整次數之中位數**	2	3
鈣磷乘積（CaxP）大於75發生率	5（7.8%）	2（3.3%）

* 具統計意義（p=0.0306）
** 在到達連續四次測量到完整型副甲狀腺素降低大於等於30%之首次測量日之前，所需經歷之劑量調整次數之中位數。

於164位慢性腎功能衰竭（慢性腎臟疾病第五期）病患的長期、開放性、安全試驗（平均劑量為7.5mcg，每週三次），顯示隨副甲狀腺素降低的同時（在13個月時，平均降低319pg/mL），其平均血清鈣、磷、鈣磷乘積仍均維持於臨床適當範圍。

13.包裝及儲存

13.1 包裝：1毫升玻璃、2毫升玻璃安瓿100支以下盒裝

13.2 效期：2年效期

13.3 儲存條件：請貯存於25°C以下及避光保存

製造廠：PHARMATHEN S.A.

廠 址：Dervenakion 6, Pallini Attiki, 15351, Greece

藥 商：一成藥品股份有限公司

地 址：新北市汐止區新台五路一段 77 號 19 樓之 8

電 話：（02）2698 - 1567

400mm

FREE TEXT AREA

FREE TEXT AREA

1cm

1cm

FREE TEXT AREA

Month	Calcium (mg/dL)	IPTH (pg/mL)	Phosphorus (mg/dL)
0	10.5	550	5.8
1	9.5	500	6.2
2	8.8	450	6.1
3	8.2	350	6.3
4	7.8	300	6.4
5	7.8	300	6.3
6	7.8	300	6.3
7	7.8	300	6.2
8	7.8	300	6.2
9	7.8	300	6.2
10	7.8	300	6.1
11	7.8	300	6.1
12	7.8	300	6.1
13	7.8	300	6.2