20mm

扬子江®

核准日期：2012年05月11日　修改日期：2020年05月20日
修改日期：2015年07月03日　修改日期：2021年06月16日
修改日期：2015年12月01日　修改日期：2021年07月27日
修改日期：2017年06月02日　修改日期：2021年11月10日
修改日期：2018年09月05日

苏奇®

注射用唑来膦酸浓溶液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用唑来膦酸浓溶液

商品名称：苏奇

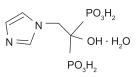
英文名称：Zoledronic Acid Concentrated Solution for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Zuolailinsuan Nongrongye

【成　份】

本品主要成份为唑来膦酸。其化学名称为：1－羟基－2－(咪唑－1－基)－亚乙基－1,1－二膦酸一水化物

化学结构式：



分子式：$C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$

分子量：290.11

辅料为：甘露醇、枸橼酸钠和注射用水。

【性　状】

本品为无色或微黄色的澄明液体。

【适 应 症】

与标准抗肿瘤药物治疗合用，用于治疗实体肿瘤骨转移患者和多发性骨髓瘤患者的骨骼损害。

用于治疗恶性肿瘤引起的高钙血症(HCM)

【规　格】

5ml：4mg(按$C_5H_{10}N_2O_7P_2$计)

【用法用量】

成人和老年人

推荐剂量为 4mg。用 100ml 0.9% 氯化钠或 5% 葡萄糖溶液进一步稀释注射用唑来膦酸浓溶液，进行不少于 15 分钟静脉输注(见【注意事项】)。

对于 HCM 患者(白蛋白校正的血清钙≥3.0mmol/l 或 12mg/dl)，应接受单次输注。有关高钙血症的再次治疗经验有限。再次治疗必须与前一次至少间隔 7－10 天，同时治疗前应检测血肌酐水平。

给药前必须检查患者的水化状态，应根据患者的临床状态进行给药。

对骨转移和多发性骨髓瘤患者，应每隔 3－4 周给予本品。此外，患者应每天口服 500mg 钙和 400IU 维生素 D。

肾功能不全

HCM

对于合并有严重肾功损害的 HCM 患者，需进行风险利益比的评估之后才可以考虑使用本品进行治疗。在以前的临床试验中，血清肌酐 >400μmol/L 或 >4.5mg/dl 的患者是被排除在外的；对于血清肌酐 <400μmol/L 或 <4.5mg/dl 的 HCM 患者，不需要调整本品的剂量。

已发生骨转移的患者

对于多发性骨髓瘤和已发生了骨转移的实体瘤患者，在开始使用本品治疗时，需检测患者的血清肌酐浓度和肌酐清除率(CrCl)。CrCl 值是使用 Cockcroft－Gault 公式从血清肌酐浓度值计算出来的。在使用唑来膦酸进行治疗之前，若患者已经出现了严重肾功能不全症状(其 CrCl<30ml/min)，此时，建议不要使用唑来膦酸进行治疗。在唑来膦酸的临床试验中，血清肌酐 >265μmol/L 或 3.0mg/dl 的患者是被排除在外的。

在使用唑来膦酸药物进行治疗之前，若骨转移患者已经出现了轻度至中度肾功能不全症状(CrCl=30－60ml/min)，此时，建议按照以下剂量给予唑来膦酸(见注意事项)：

CrCl>60ml/min，4.0mg；CrCl=50－60ml/min，3.5mg；CrCl=40－49ml/min，3.3mg；CrCl=30－39ml/min，3.0mg

此剂量是根据假设 AUC 目标值为 0.66(mg×h/L)(CrCl=75ml/min) 而进行计算的。使用这种减少剂量的用药方法，其目的是希望患有肾功能不全的患者能够达到与肌酐清除率为 75ml/min 患者一样的 AUC 值。

从开始用药治疗之后，在每次给予本品之前，均应对患者的血清肌酐浓度进行测定。一旦发现患者的肾功能出现恶化的情况，则需要停止用药。在临床试验中，对于肾功能恶化的定义如下：

血清肌酐浓度从基线正常值(<1.4mg/dl)升至≥0.5mg/dl 的患者；以及血清肌酐浓度从基线异常值(>1.4mg/dl)升至≥1.0mg/dl 的患者。

临床研究中，只有当肌酐水平恢复到基线值 10% 范围内时才继续本品的治疗(见【注意事项】)。重新使用唑来膦酸剂量应当是以前治疗中断时使用的药物剂量。

唑来膦酸减量的配制说明

按照下列方法抽取适量所需的溶液：

3.5mg 剂量抽取 4.4ml

3.3mg 剂量抽取 4.1ml

3.0mg 剂量抽取 3.8ml

将抽取的浓缩液再用 100ml 的 0.9% 氯化钠溶液或 100ml 的 5% 葡萄糖溶液进行进一步的稀释。该药物剂量必须采用单次静脉输注的给药方法，且不得少于 15 分钟。

肝功能不全者

由于在严重肝功能不全患者使用经验有限，因此，对于此类患者没有特别的建议。

儿童用药

尚未确认本品对于儿童和青少年的安全性和有效性。

使用说明

注射用唑来膦酸浓溶液(5ml：4mg)仅限于静脉给药。需从一个小瓶中取出 5.0ml 溶液或所需数量的溶液，应用 100ml 无钙输注溶液(0.9% 氯化钠溶液或 5% 葡萄糖溶液)稀释。

【不良反应】

本品的不良反应与其它双膦酸盐报告的不良反应相似，约在 1/3 患者中出现。最常出现的不良反应是流感样症状(约 9%)，包括骨痛(9.1%)，发热(7.2%)、疲乏(4.1%)、寒战(2.9%)、关节痛和肌痛(约 3%)。关节炎及继发的关节肿胀。这些反应通常发生于给药后 3 天内，为急性期反应，且通常在几天内缓解。

尿钙分泌减少常伴有不需要治疗的无症状的血浆磷酸盐水平降低(约 20% 的患者)。约 3% 的患者会出现无症状的低钙血症。

已经有报道，在静脉输注唑来膦酸后会出现胃肠道反应，如恶心(5.8%)和呕吐(2.6%)。也会有小于 1% 的患者在输液部位发生偶然性的局部反应，如发红或肿胀和／或疼痛

在约 1.5% 使用唑来膦酸 4mg 治疗的患者中报告有厌食。

观察到少量皮疹或瘙痒病例(低于 1%)。

与其它双膦酸盐类药物一样，在大约 1% 的患者中报告有结膜炎的症状。

根据安慰剂对照研究的综合性分析，唑来膦酸 4mg 治疗组的患者中约有 5.2% 的患者报告了重度贫血(Hb<8.0g/dl)，而安慰剂组中只有 4.2%。

临床试验的药物不良反应，按 MedDRA 系统器官分类列表。在各系统器官分类中，药物不良反应按频率分级，最常见的在先。采用下列发生率评估：

很常见：≥10%；常见：≥1% 和 <10%；不常见：≥0.1% 和 <1%；罕见：≥0.01% 和 <0.1%；非常罕见：<0.01%。

血液和淋巴系统

常见：贫血

不常见：血小板减少，白细胞减少症

罕见：全血细胞减少

免疫系统

不常见：过敏反应

罕见：血管神经性水肿

神经系统

常见：头痛，感觉错乱

不常见：头晕、昧觉障碍，感觉迟钝、感觉过敏和震颤

非常罕见：惊厥，感觉迟钝和抽搐(继发于低钙血症)

精神障碍

常见：睡眠失调

不常见：焦虑

罕见：精神混乱状态

眼部

常见：结膜炎

不常见：视力模糊

罕见：葡萄膜炎

胃肠道

常见：恶心、呕吐、食欲减退，便秘

不常见：腹泻，腹痛，消化不良，口腔炎，口干

呼吸，胸部和纵膈

常见：呼吸困难，咳嗽

罕见：间质性肺疾病(ILD)

皮肤和皮下组织

常见：多汗症

不常见：搔痒症，皮疹(包括红斑状和斑点状皮疹)

骨骼肌、结缔组织和骨

常见：骨痛，肌痛，关节痛、全身性疼痛，关节僵直

不常见：颌骨坏死(ONJ)、肌肉痉挛

心脏

罕见：心动过缓，心律失常(继发于低钙血症)

血管

常见：高血压

不常见：低血压

泌尿生殖系统

常见：肾功能损害

不常见：急性肾功能衰竭，血尿，蛋白尿

罕见：获得性范康尼综合征

全身和给药部位

常见：急性期反应、发热，流感样症状(包括疲劳、寒战、不适感和面部潮红)外周水肿、乏力

不常见：注射部位反应(包括疼痛、刺激、红肿、硬结)，胸痛、体重增加

罕见：关节炎和急性期反应关节肿胀

实验室检查异常

很常见：低磷血症

常见：血肌酐和血尿素氮升高，低钙血症

不常见：低镁血症，低钾血症

罕见：高钾血症，高钠血症

来自自发性报告和文献病例的不良反应(频率未知)

通过自发性病例报告和文献病例，本品上市后经验中报告有以下不良反应。由于这些反应是自愿报告的，报告来自人数不确定的人群，且原因混杂，因此不能可靠地评价这些事件的发生率(因此归类为"未知 *")或者建立与药物暴露量的因果关系

免疫系统疾病：过敏反应 ／ 休克

神经系统疾病：嗜睡

眼部疾病：表层巩膜炎，巩膜炎和眼眶炎症

心脏疾病：心房颤动

血管疾病：低血压导致晕厥或循环衰竭，主要是在有潜在危险因素的患者中

呼吸、胸腔和纵膈疾病：支气管痉挛

皮肤和皮下组织疾病：荨麻疹

肾脏和泌尿系统疾病：急性肾损伤

肌肉骨骼和结缔组织疾病：颌骨骨坏死，严重和偶然失能性骨骼、关节和／或肌肉疼痛，非典型转子下和股骨干骨折(双膦酸盐类药物的不良反应，包括唑来膦酸)。

特定的不良反应

肾功能损伤

唑来膦酸与肾功能损伤的报道有关。在对晚期恶性肿瘤骨转移患者进行的预防骨相关事件的本品注册临床试验的安全性数据的汇集分析中，伴随与本品(不良反应)有关的肾功能损伤不良事件的频率如下：多发性骨髓瘤(3.2%)，前列腺癌(3.1%)，乳腺癌(4.3%)，肺癌和其他实体瘤(3.2%)。可能会增加肾功能恶化可能性的因素包括脱水，已存在的肾损伤，本品或其他双膦酸盐类药物的多疗程使用，合并使用对肾脏有害的医药产品或使用比目前推荐时间更短的输注时间。在首剂或单剂量的本品给药的患者中，有肾恶化，进展至肾衰竭和需要透析的报道。

骨坏死

有很少的病例报告：应用双膦酸盐类药物(包括唑来膦酸)治疗的癌症患者出现骨坏死(主要是颌骨。但也有其他解剖部位包括髋部，股骨和外耳道)。多数颌骨坏死的患者伴有包括骨髓炎在内的局部感染症状。这些病例主要发生在拔牙或其他口腔外科治疗后，颌骨坏死的发生有多种危险因素存在。包括癌症疾病本身，合并治疗(如化疗、抗血管生成、放射治疗和皮质激素)与并发症(如贫血、凝血疾病，感染，已存在的口腔疾病)。尽管原因还不能肯定，治疗过程中应尽量避免口腔外科治疗以免恢复期延长(见【注意事项】)。数据表明，某些肿瘤(晚期乳腺癌、多发性骨髓瘤)的颌骨坏死发生率更高。

非典型股骨骨折

双膦酸盐类药物用药患者中有罕见的非典型转子下和股骨干骨折报告。

急性期反应

这一药物不良反应由一系列症状组成，包括发热、疲乏、骨痛、寒战、流感样症状和关节炎及继发的关节肿胀。发生时间是唑来膦酸输注后 3 天以内，反应也用术语"流感样"或"给药后"症状来表示；这些症状通常在几天内缓解

安全性特征总结

在批准的适应症中，接受唑来膦酸治疗的患者所报告的最严重的不良反应是：过敏性反应、眼部不良事件、颌骨坏死、非典型股骨骨折、心房颤动、肾功能损伤、急性期反应和低钙血症。

【禁　忌】

对唑来膦酸、其它双膦酸盐或本品任何成份过敏者，孕妇和哺乳期妇女禁用。

【注意事项】

水化和电解质监测

本品给药必须由有双膦酸盐给药经验的专业医护人员完成。

本品不得与含钙或其他二价阳离子的注射液(如乳酸林格氏)液配伍使用或接触，应适用于其他药品分开的输液管进行单次静脉输注，输注时间不得少于 15 分钟。

给予本品前必须评价患者的情况，以确保他们处于正常水化状态。

有发生心力衰竭危险的患者，应避免过度水化。

在开始本品治疗后，应密切监测血清肌酐、血清钙、磷和镁。

甲状腺术后患者由于甲状旁腺机能减退特别容易产生低血钙。

如果出现低钙血症，低磷血症或低镁血症，须进行短期的补充治疗。未治疗的高钙血症患者一般均会出现一定程度的肾功能受损。因此，应当对患者的肾功能进行严密的监测。

本品含有的活性成分与密固达(唯来膦酸注射液，Aclasta)药物的活性成分相同，因此，使用本品进行治疗的患者不得同时使用密固达进行治疗。唑来膦酸不应与其它双膦酸盐药物合用，因为尚不知两者之间的协同效应。

曾有报道，对乙酰水杨酸过敏的哮喘患者使用双膦酸盐类药物发生支气管收缩，但在临床试验中没有观察到。

扬子江药业集团
四川海蓉药业有限公司

扬子江®

苏奇®

注射用唑来膦酸浓溶液说明书

唑来膦酸与反应停(沙利度胺)合用时，无需调整剂量，除非是基线轻 － 中度肾功能受损的患者。在多发性骨髓瘤患者中，唑来膦酸(4mg，15 分钟输注)与沙利度胺(100mg 或 200mg 每天一次)合用对唑来膦酸的药动学以及患者的肌酐清除率未见显著影响。

决定采用本品治疗骨转移患者以预防骨相关事件时，应考虑到本品起效需2－3个月。

肾功能不全

已经有报道双膦酸盐类药物可能会导致肾功能不全症状，可能增加肾功受损的因素有脱水症状，以前已存在有肾功损害症状、额外增加循环使用唑来膦酸或其它双膦酸盐类药物、使用对肾脏有害的药物或输注时间短于推荐的时间。

对有肾功能恶化迹象的 HCM 患者应进行适当的评价，以判断采用本品继续治疗的潜在益处是否超过可能的风险。

如果本品的输注时间少于15分钟，肌酐升高的风险会增加一倍。因此，输注时间至少为15分钟并仔细监测。

虽然在不少于15分钟的时间内给予 4mg 唑来膦酸的用药方法可以使危险性降低，但是患者的肾功能或退症状仍然会发生。已经有报道在首次给予唑来膦酸后或单次给予唑来膦酸后，患者就出现了肾功能恶化的症状，进而发展成肾衰和需要透析。在长期使用推荐剂量的唑来膦酸用于预防发生骨相关事件的一些患者中，也出现了血清肌酐增加的症状，但是这种现象非常罕见。

在每次给予唑来膦酸之前，均应当对患者的血清肌酐浓度进行检测。对于伴有轻度至中度肾功能损害的骨转移患者，在开始用药的时候，建议使用低剂量的唑来膦酸。在治疗期间若有证据证明患者出现了肾功能减退的症状，应停止用药。只有当肌酐浓度恢复到基线值的 10% 以内的时候，才可以考虑重新用药(见【用法用量】)。

双膦酸盐类药物与肾功能不全相关。应定期监测血清肌酐水平。在前列腺癌患者的临床研究中，发生3级血清肌酐升高的患者在本品治疗组为5.4%，安慰剂组为1.3%。

由于缺乏严重肾功能不全患者的临床安全性数据，因此，不推荐这类患者使用本品。在临床研究中，重度肾功能不全的定义是：HCM患者的血清肌酐≥400μmol/L或≥4.5mg/dl，其他患者的血清肌酐≥265μmoL或≥3.0mg/dl。缺乏肌酐清除率<30ml/min的患者的药代动力学数据。

骨坏死

颌骨骨坏死

颌骨骨坏死的报道主要发生在使用双膦酸盐类药物（包括唑来膦酸）进行治疗的成年癌症患者中。大多数患者还同时接受了化疗和皮质激素的治疗。在这些报告的病例中，多数患者均曾经接受过牙科疾病的治疗（如拔牙），而且多数病例还有局部感染（包括骨髓炎）的体征。

对于同时伴有危险因素（如癌症、化疗、皮质激素、抗血管生成药物、口腔卫生不良）的患者在使用双膦酸盐类药物之前，应当考虑对其进行预防牙科并发症的牙齿检查。除非临床急需，口腔开放性软组织损伤未愈合的患者，应暂缓用药或暂缓开始新疗程。

用药期间患者应注意保持口腔卫生情况良好，尽量避免应用侵入性的牙科治疗操作。用药期间如确需牙科治疗操作，患者应主动告知牙科医生唑来膦酸的用药情况。对于在使用双膦酸盐类药物治疗期间已出现颌骨坏死的患者，如果进行牙科手术可能会使患者的病情恶化。目前还没有数据可以说明停用双膦酸盐类药物就可以降低颌骨骨坏死的危险性。但可考虑暂时停药以待其他危险因素情况好转。医生需根据每个患者个体的获益风险评估情况制订相应的治疗方案。

评估患者发生颌骨骨坏死的风险时应考虑如下危险因素：

双膦酸盐类药物的药效（药效强者风险高）、给药方式（静脉给药方式风险高）和累积暴露剂量；

· 癌症患者，部分癌种（晚期乳腺癌，多发性骨髓瘤）风险更高；

· 伴随感染、贫血、凝血障碍、以及吸烟者；

· 有牙科疾病史，口腔卫生不良，牙周疾病，侵入性的牙科操作（如拔牙、种牙），假牙安装不当；

合并使用化疗药物，抗血管生成药物，皮质激素以及接受头颈部放疗。

使用唑来膦酸期间，患者如出现牙齿松动、疼痛、肿胀、难以愈合的口腔溃疡及分泌物，应立即告知医生。

唑来膦酸与抗血管生成药物合用时应谨慎，因为在合用这些药物治疗的患者中观察到颌骨骨坏死的发生率增加。

其他解剖部位骨坏死

其他解剖部位骨坏死，包括髋部、股骨和外耳道的病例报告主要来自于双膦酸盐包括唑来膦酸治疗的成年患者

肌肉骨骼疼痛

在药物上市后的临床使用中，报道了在双膦酸盐类药物治疗的患者中发生了严重和偶然失能性骨骼、关节和／或肌肉疼痛症状（见【不良反应】）。当然，这类药物中也包括唑来膦酸。此不良反应发生的时间从用药后的第一天至数月不等，多数患者的症状会在停药后得到缓解。部分患者在重新给予相同的药物或其它双膦酸盐类药物后复发该不良反应症状。

非典型股骨骨折

在使用双膦酸盐类药物治疗的患者中，报道了非典型的转子下和股骨干骨折，主要发生于长期使用双膦酸盐治疗骨质疏松的患者中。此类骨折为横骨折或短斜形骨折，发生部位沿股骨从小转子下到髁上均有出现，发生前仅有轻微外伤或无外伤，某些患者出现大腿或腹股沟痛，常伴应力性骨折的影像特征，可在出现完全股骨骨折前持续数周至数月。由于骨折多为双侧，因此接受本品治疗的患者若持续存在股骨干骨折，其对侧股骨也应接受检查。另报道，此类骨折愈合情况不佳。有报道，接受唑来膦酸治疗的患者也发生了非典型股骨骨折。发生非典型股骨骨折的患者应考虑停用唑来膦酸治疗，待得出个体的获益风险评估结果后决定是否恢复用药。

唑来膦酸治疗期间应建议患者报告任何大腿、髋部或腹股沟疼痛，对于出现此类症状的患者应评估是否已发生不完全股骨骨折或存在不完全股骨骨折的风险。

低钙血症

接受唑来膦酸治疗的患者曾报道过低钙血症。有报道过继发于重度低钙血症的心律失常和神经系统不良事件(痫病发作、手足抽搐和麻木)。在某些情况下，低钙血症可能危及生命。建议注意唑来膦酸与其他可引起低钙血症的药物一起使用可能导致严重低钙血症。开始唑来膦酸治疗前应测定血钙浓度且必须纠正低钙血症。患者应适当补充钙和维生素 D。

哮喘

有报道，阿司匹林敏感患者接受双膦酸盐而发生支气管收缩，但在唑来膦酸临床试验中尚未观察到。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女

建议育龄妇女避免怀孕并告知唑来膦酸治疗可能对胎儿造成的危害。如果女性在双膦酸盐治疗期间怀孕(见【禁忌】)，胎儿可能受到伤害(如骨骼和其他异常)。可变因素如双膦酸盐治疗停止到怀孕的时间、使用特定的双膦酸盐以及给药途径对该风险的影响尚未确立。

孕妇

动物生殖研究，在大鼠实验中观察到胚胎毒性和致畸作用。家兔实验中没有发生胚胎毒性和致畸作用，但出现母体的毒性，所给剂量并非明显高于治疗剂量。

由于没有对人类妊娠和哺乳期应用本品的经验，所以，妊娠期不应使用本品(见【禁忌】)。

哺乳期妇女

没有哺乳期妇女的用药经验，因此，哺乳期患者不应使用本品(见【禁忌】)。

生育力

以唑来膦酸 0.1mg/kg/d 对大鼠皮下给药后观察到生育力下降。尚无人体数据。

【儿童用药】

参见【用法用量】。

【老年用药】

参见【用法用量】。

【药物相互作用】

临床研究中，本品与常用的抗癌症药物以及利尿药(除髓袢利尿药)、抗生素和止痛药等同时用药，未发现明显的相互作用。

没有进行过正式的临床相互作用的研究。由于双膦酸盐类药物与氨基糖苷类、降钙素或髓袢利尿药同时使用能够产生降低血钙的协同作用，从而导致较长时间的低血钙，因此建议使用时应慎重。

本品与其他可能有肾脏毒性(如非甾体抗炎药、铂类等)的药物合用时，应谨慎。

本品与抗血管生成药物合用时应谨慎，因为在合用唑来膦酸和抗血管生成药物的患者中观察到颌骨骨坏死的发生率增加。

在治疗过程中也应注意低镁血症的发生。

当静脉给予的双膦酸盐类药物与反应停(沙利度胺)合用时，可能增加多发性骨髓瘤患者发生肾功能不全的危险。

【药物过量】

唑来膦酸急性药物过量的临床经验有限。在临床试验中，有两名患者在 5 分钟内接受了 32mg 的唑来膦酸。没有患者出现任何临床的或实验室检查的毒性。药物过量可能会引起临床显著的低钙血症，低磷血症和低镁血症。临床相关的血清钙、磷和镁降低可以分别通过静脉给予葡萄糖酸钙，钾或磷酸钠以及硫酸镁来纠正。

在一项乳腺癌患者给予唑来膦酸 4mg 的开放标签研究中，一名女性患者误用了单剂 48mg 剂量的唑来膦酸。药物过量后 2 天，患者发生一次高热(38℃)，经治疗后消失。其他所有评价结果均正常，患者在药物过量 7 天后出院。

一名非霍奇金淋巴瘤患者接受每日 4mg 的唑来膦酸，连续 4 天，总剂量为 16mg。这名患者发生感觉异常和肝功能异常，GGT 检测值升高(接近 100U/L，具体值未知)。此病例的结果未知。

在对照临床研究中，以静脉输液 5 分钟给予唑来膦酸 4mg 与同样剂量以 15 分钟静脉输液给药相比，肾毒性风险升高。对照临床试验显示，与唑来膦酸 4mg 相比，唑来膦酸 8mg 与肾毒性风险升高有关，但对 HCM 患者的益处没有增加。

【药理毒理】

药理作用

唑来膦酸的主要药理作用是抑制骨重吸收。尽管对于抑制骨重吸收的机制还未完全了解，但认为几种因素与该作用相关。在体外试验中，唑来膦酸抑制破骨活性且诱导破骨细胞凋亡。通过与骨结合，唑来膦酸也阻断矿化骨和软骨的破骨重吸收。唑来膦酸抑制由肿瘤释放的多种刺激因子引起的破骨细胞活性增加和骨转释放。

破骨细胞过度活跃引起过度骨吸收，是 HCM 和转移性骨病的潜在的病理生理紊乱。当骨钙被重吸收，过量钙释放至血液，导致多尿和胃肠道功能紊乱。伴有进展性脱水和肾小球滤过率降低。反过来，这导致肾脏对钙的重吸收增加，形成系统性高钙血症恶性循环。因此，减少过度骨吸收和维持充分补液对于恶性肿瘤高钙血症的控制是必需的。

HCM 患者的临床研究显示，单剂量输注本品可降低血清钙和血清磷以及增加尿钙和磷排泄。

毒理研究

遗传毒性：在 Ames 细菌致突变试验、中国仓鼠卵巢细胞分析或中国仓鼠基因突变分析中，无论有或无代谢活化，唑来膦酸不显示遗传毒性。在大鼠的体内微核分析试验中唑来膦酸无遗传毒性。

生殖毒性：从交配前 15 天开始和持续至妊娠，对雌性大鼠给予皮下剂量 0.01、0.03 或 0.1mg/kg/d 的唑来膦酸，结果显示，高剂量组观察到的效应(系统暴露为静脉剂量 4mg 给药后人系统暴露的 1.2 倍；基于雌性大鼠与人的 AUC 对比)包括抑制排卵和妊娠大鼠数量减少。中剂量组(系统暴露为静脉剂量 4mg 给药后人系统暴露的 0.2 倍，基于雌性大鼠与人的 AUC 对比)和高剂量组观察到的效应包括胚胎植入前丢失增加和胚胎着床、活胎数目减少。

致癌性：在小鼠和大鼠中进行了标准致癌性试验。小鼠经口给药 0.1、0.5 或 2.0mg/kg/d 的唑来膦酸，所有处理组中雄性和雌性的哈德氏腺癌发生率增加(剂量＞人静脉剂量 4mg 的 0.002 倍时，基于小鼠与人相对体表面积的对比)。大鼠经口给药剂量 0.1、0.5 或 2.0mg/kg/d 的唑来膦酸，未观察到肿瘤发生率增加(剂量＜人类静脉剂量 4mg 的 0.2 倍时，基于大鼠与人相对体表面积的比较)。

【药代动力学】

吸收

开始输注后，活性成份的血浆浓度快速升高，输注结束时达血浆峰值。随后快速下降，4 小时后小于峰值的 10%，24 小时后小于峰值的 1%。此后在第 28 天的再次输注前，维持很低浓度，不超过峰值的 0.1%。

分布

在最初 24 小时内，给药量的 39±16% 经尿排出，其余的主要与骨组织结合。

唑来膦酸与人血细胞组分亲和性低，30ng/ml－5000ng/ml 浓度范围内的平均血液－血浆浓度比为 0.59。血浆蛋白结合低，唑来膦酸在 2ng/ml－2000ng/ml 浓度范围内的非结合分数范围为 60% ～ 77%。

将注射时间从 5 分钟增加到 15 分钟，在注射结束时唑来膦酸浓度降低了 30%，但对 AUC 没有影响和其它双膦酸盐一样，患者间唑来膦酸的药代动力学参数变异性较大。

代谢

唑来膦酸在体外不抑制人 P450 酶，且不被代谢。通过肾脏以原形排泄。缓慢地从骨组织中释放进入全身循环，通过肾清除，半衰期(t1/2γ)至少为 146 小时。全身的清除率是 5.04±2.5 升／小时，不依赖于剂量，不受性别年龄，人种和体重的影响。

消除

静脉给药的唑来膦酸通过两个阶段消除：以 0.24 小时(t1/2α)和 1.8 小时(t1/2β)的半衰期从系统循环中快速二相消除，然后是一个长消除相。即使重复给药(每 28 天)后血浆中也没有活性物质蓄积。在动物试验中，只有 <3% 的给药剂量会从粪便中排出。

特殊人群的药代动力学

高钙血症患者

没有关于唑来膦酸对高钙血症患者的药代动力学的研究数据。

肝功能不全患者

没有关于唑来膦酸对肝功能不全患者的药代动力学的数据。唑来膦酸在体外不抑制人 P450 酶且不被代谢。动物试验发现，粪便中的唑来膦酸小于给药量的 3%。这表明肝脏不参与唑来膦酸的代谢。

肾功能不全患者

唑来膦酸的肾清除率与肌酐清除率有关，相当于肌酐清除率的 75±33%，在 64 名癌症患者中均值为 84±29ml/min(22 ～ 143ml/min)。群体分析表明对于肌酐清除率为 20ml/min(严重肾损害)或 50ml/min(中度肾损害)的患者，唑来膦酸相应的预期清除率分别为肌酐清除率为 84ml/min 的患者的 37% 和 72%。严重肾损害患者(肌酐清除率 <30ml/min)的药代动力学数据有限。

【贮　藏】

不超过 30℃保存。

【包　装】

中硼硅玻璃安瓿。1 支 ／ 盒，5 支 ／ 盒。

【有 效 期】

30 个月

由于微生物原因，稀释溶液制备后应立即使用。

【执行标准】

国家药品监督管理局标准 YBH08552021

【批准文号】

国药准字 H20123153

【药品上市许可持有人】

企业名称：扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司

注册地址：四川省成都市都江堰市彩虹大道南段 802 号

【生产企业】

企业名称：扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司

生产地址：四川省成都市都江堰市彩虹大道南段 802 号

邮政编码：611830

质量咨询电话：400－888－1999

传真号码：028－87229666

网　　址：www.schairong.com

扬子江药业集团
四川海蓉药业有限公司

30mm

尺寸：190×150mm 识别码：121 #