

核准日期：2006 年 10 月 11 日

修订日期：2007 年 7 月 11 日

修订日期：2008 年 6 月 30 日

修订日期：2009 年 6 月 2 日

修订日期：2010 年 4 月 8 日

注射用唑来膦酸说明书

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

商品名称：择泰[®]/Zometa[®]

英文名称：Zoledronic acid for injection

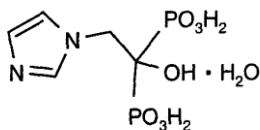
汉语拼音：Zhusheyong Zuolailinsuan

【成份】

活性成份：唑来膦酸。

化学名称：1-羟基-2-(咪唑-1-yl)-亚乙基-1,1-双膦酸一水化物

化学结构式：



分子式：C₅H₁₀N₂O₇P₂ H₂O

分子量：290.11

本品所含辅料为甘露醇、枸橼酸钠和注射用水。

【性状】

本品为白色或类白色疏松块状物。

【适应症】

用于治疗恶性肿瘤引起的高钙血症（HCM）。

【规格】

4mg

【用法用量】

本品不得与含钙或者其它二价阳离子的输注溶液（例如乳酸林格氏液）配伍使用，应使用与其它药品分开的输液管进行单次静脉输注。

成人和老年人

对于 HCM 患者（白蛋白修正的血清钙 $\geq 3.0\text{mmol/l}$ 或 12mg/dl ），推荐剂量为 4mg，用 0.9%NaCl 或 5%葡萄糖溶液 100ml 稀释，进行不少于 15 分钟静脉输注（参看“使用说明”）。白蛋白修正的血清钙（ mg/dL ）=患者血钙（ mg/dL ）+0.8 \times [中位血清白蛋白（ g/L ）-患者血清白蛋白（ g/L ）]。

给药前必须测试患者的水化状态，治疗中尿排量应维持 2L/天，应根据患者的临床状态进行给药。由于该药对肾功能损害可能导致肾衰的危险性，一次给药剂量不得超过 4mg。

再次治疗

血钙浓度重又升高而需再次治疗的病例是有限的（只出现在 8mg 剂量组中，见“临床研究”）。再次治疗必须与前一次至少相隔 7-10 天。同时，治疗前应检测患者的血清肌酐水平（见【注意事项】）。

肾功能不全患者

在考虑使用本品治疗伴有严重肾功能受损的HCM患者前，应该先评估治疗的风险与利益。在临床研究中，血清肌酐 $>400\mu\text{mol/l}$ 或 $>4.5\text{mg/dl}$ 的患者未予入组。血清肌酐 $<400\mu\text{mol/l}$ 或 $<4.5\text{mg/dl}$ 的HCM患者无需调整用药剂量。

肝功能不全者

由于关于严重肝功能不全患者的临床研究数据有限，因此，对于此类患者没有特别的建议。

使用说明

唑来膦酸 4mg 粉剂和所需溶剂制备成的输注用溶液仅限于静脉给药。首先用安瓿瓶中的 5ml 无菌注射用水将冻干粉溶解，抽取前溶解必须完全。形成的溶液应进一步用 100ml 的无钙输注溶液（0.9% 氯化钠溶液或 5%葡萄糖溶液）稀释。如果先前保存于冰箱内，那么，使用前应使溶液恢复到室温。

配制好的溶液的有效期：室温下，配制好的溶液的物理和化学性质在 24 小时内稳定。

冻干粉经无菌溶解和稀释后，应立即使用。从溶解、稀释、在 2-8℃冰箱内存储至最后使用的全过程不应超过 24 小时。

【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（2.8%）以及关节痛和肌痛（约 3%）。目前尚没有这些不良反应可逆性的信息。

肾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 Zometa 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% 的使用 Zometa 4 mg 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。

一些报道指出本品可引起肾功能损害（2.3%），然而该患者群体的其它危险因素也有损害肾功能的可能。在安慰剂对照组的临床试验中，唑来膦酸组 5.2% 患者出现严重贫血（Hb<8.0 g/dl），安慰剂组为 4.2%。

在临床研究中出现了下列不良反应，主要是在长期给予唑来膦酸后发生的。

根据发生频率列出不良反应。最常见的在先。采用下列发生率评估：

很常见：≥10%，常见：≥1%<10%，少见：≥0.1%<1%；偶发：≥0.01%<0.1%；罕见：<0.001% (包括个例)。

血液和淋巴系统

常见: 贫血

少见: 血小板减少，白细胞减少症

罕见: 全血细胞减少

神经系统

常见: 头痛、感觉错乱

少见: 头晕、味觉障碍、感觉迟钝、感觉过敏和震颤

精神障碍

常见:睡眠失调

少见:焦虑

罕见:精神混乱

眼部

常见:结膜炎

少见:视觉模糊

罕见:葡萄膜炎,巩膜外层炎

胃肠道

常见:恶心、呕吐、食欲减退、便秘

少见:腹泻、腹痛、消化不良、胃炎、口干

呼吸、胸部和纵隔

少见:呼吸困难、咳嗽

皮肤和皮下组织

常见:多汗症

少见:瘙痒症、皮疹(包括红斑状和斑点皮疹)

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

少见:肌肉痉挛

心血管系统

常见:高血压

不常见:低血压

罕见:心动过缓

肾和泌尿系统

常见:肾功能损害

少见:急性肾功能衰竭、血尿、蛋白尿

免疫系统

少见:过敏反应

罕见:血管神经性水肿

全身和给药部位

常见: 发烧、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、

少见: 注射部位反应（包括疼痛、刺激、红肿、硬化），胸痛、体重增加

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

少见: 低镁血症、低钾血症

罕见: 高钾血症、高钠血症

上市后:

本品上市后的使用过程中报告有以下不良反应。由于这些报告来自人数不确定的人群，且属于混杂因子，因此不可能可靠地评价这些事件的发生率或者建立与药物暴露量的因果关系。

有很少病例报告：应用双膦酸盐治疗的患者发生骨坏死（主要是颌骨坏死），大多数此类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、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。

在非常罕见的情况下，报道出现了以下的不良事件：低血压导致晕厥或循环衰竭（主要发生于有潜在风险因素的患者中）、心房颤动、嗜睡、支气管收缩、过敏反应/休克、荨麻疹、巩膜炎和眼眶炎。

【禁忌】

对唑来膦酸、其它双膦酸盐或本品任何成份过敏者禁用、妊娠期、哺乳期妇女禁用。

【注意事项】

使用本品前，必须确保患者有足够的补液量。

开始择泰[®]治疗后，必须注意监测标准高钙血症相关代谢参数，如血清钙、磷、镁以及肌酐水平。如果发生低钙血症、低磷血症或低镁血症，可能需要短期补充治疗。未经治疗过的高钙血症患者通常伴有某种程度的肾功能受损，因此应考虑密切监视肾功能。

择泰[®]含有的活性成份与 Aclasta[®]（唑来膦酸）药物的活性成份是一样的，因此，使用择泰[®]进行治疗的病人不得同时使用 Aclasta[®]进行治疗。

HCM 患者出现肾功能恶化的迹象时，应适当考虑对择泰®的潜在利益是否超过可能面临的风险加以评估。

如果为预防骨转移患者发生骨相关事件，医生应考虑到择泰®疗效需要 2-3 月开始出现。已经有关于双膦酸盐并发肾功能不全的报告。可引起肾功能恶化的潜在因素包括脱水、治疗前已有肾功能损害、多疗程应用择泰®或其它双膦酸盐以及肾毒性药物、或者输注时间短于目前推荐时间。虽然择泰®4mg 静脉输注不少于 15 分钟能降低这种危险，但是仍然有可能发生肾功能不全。已经有报道在开始给予择泰®药物或单次给予择泰®药物后，病人就出现了肾功能恶化的症状、进而发展成肾衰和肾透析。一些长期使用推荐剂量择泰®来预防骨相关事件的患者亦有可能发生血清肌酐升高，尽管其发生频率较低。

每剂择泰®使用前均应测定患者的血清肌酐水平。在轻-中度肾功能受损的骨转移患者的治疗初期，推荐使用更低剂量的择泰®。对于在治疗过程中出现肾功能恶化的患者，仅当肌酐水平恢复到基础值的 10% 以内才能继续使用择泰®。

考虑到包括择泰®在内的双膦酸盐对于肾功能的潜在影响，由于缺乏严重肾损害患者（在临床研究中，其定义分别是：HCM 患者血清肌酐 $\geq 400\mu\text{mol/l}$ 或 $\geq 4.5\text{mg/dl}$ ，恶性肿瘤骨转移患者血清肌酐 $\geq 265\mu\text{mol/l}$ 或 $\geq 3.0\text{mg/dl}$ ）的大规模临床安全数据，同时严重肾损害患者（肌酐清除率 $< 30\text{ml/dl}$ ）的基础药代动力学数据也很有限，因此对于严重肾损害患者不推荐使用择泰®。

由于严重肝功能不全患者的临床数据有限，因此没有对这些患者特别的建议。

对于有心衰危险的患者应避免补液过多。

对于同时使用双膦酸盐和氨基苷药物的患者应严密监视血钙浓度，因为这两类药物对血钙的降低将产生叠加作用，可导致长期低血钙。

在治疗方案内包含双膦酸盐的恶性肿瘤患者中，已有颌骨坏死的报道。这些患者中多数还接受化疗和激素治疗。大部分病例还进行过口腔治疗，如拔牙。他们中许多人伴有包括骨髓炎在内的局部感染症状。

上市后经验和文献资料表明更高的下颌骨坏死发生率与肿瘤类型（晚期乳腺癌，多发性骨髓瘤）和牙齿状态（拔牙、牙周疾病和包括义齿不适合在内的局部损伤）有关。

肿瘤患者应该保持良好的口腔卫生，并且在患者使用双膦酸盐之前，应考虑进行预防性口腔检查或牙科治疗。

在治疗过程中，这些患者应尽可能避免介入性口腔治疗。对于在接受双膦酸盐治疗时发生颌骨坏死的患者，口腔手术可能令病情恶化。对于需要口腔治疗的患者，没有数据提示停止双膦酸盐治疗能否降低颌骨坏死的危险。主治医师应根据每例患者的个体利益/风险评估，得出临床判断并制定治疗计划。

根据上市后经验，有报告称使用双膦酸盐类药物的患者出现严重的、偶发性的骨、关节和/或肌肉痛，但此类报告罕见。而这类药品就包括择泰®（唑来膦酸）。在

开始治疗后，此类症状发作时间从一天到几个月不等。大多数患者在停药后症状缓解，当再次使用同样药品或其他双膦酸盐时，症状还会出现。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

怀孕

在动物生殖研究的大鼠中，观察到致畸作用。兔子实验中没有致畸毒性或胚胎毒性，但观察到母体毒性。

由于没有对人类怀孕和哺乳期应用本品的经验，所以，怀孕期不应使用本品。

哺乳

双膦酸盐类化合物不仅很难从消化道中吸收，而且它在牛奶中以双膦酸盐-钙复合物的形式存在，几乎不被人体吸收。由于没有相关经验，哺乳期妇女不应使用本品。

【儿童用药】

尚无儿童用药的系统性研究。

【老年用药】

参见【用法用量】。

【药物相互作用】

临床研究表明，本品与常用的抑制细胞生长药物（如抗癌药、利尿药、抗生素和止痛药等）同时用药时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苷同时使用能够产生降低血钙的叠加作用，从而导致长期低血钙。因而建议使用时需格外小心。本品与其它潜在对肾脏有害的药物一起使用时，应小心谨慎使用。另外，在治疗过程中也应注意低血镁的发生。

本品不得与含钙或者其它二价阳离子的输注溶液（例如乳酸林格氏液）配伍使用，应使用与其它药品分开的输液管进行单次静脉输注。

对于患有多发性骨髓瘤患者，如果通过静脉注射给予二膦酸盐类药物（如择泰[®]）的同时还使用沙利度胺药物，此时，可能会增加病人发生肾功能不全的危险性。

【药物过量】

目前有关急性药物过量的临床经验尚有限。因为已发现有肾功能损害（包括肾衰）和血清电解质紊乱（包括钙、磷和镁），当剂量高于推荐剂量时，应对患者仔细监测并采取对应措施。如临床上出现给严重的低血钙症状，输注葡萄糖酸钙可逆转。

【药理毒理】

唑来膦酸是一种特异性地作用于骨的双膦酸盐化合物。它能抑制因破骨活性增加而导致的骨吸收。

双膦酸盐化合物对骨组织的选择性作用依赖于其对矿化骨的高亲和性。

作用的分子机理还不清楚。长期动物研究表明，唑来膦酸可抑制骨吸收，但对骨的形成、骨的矿化及力学特性没有不良影响。

临床研究

以帕米膦酸为对照的临床研究表明，对于肿瘤引起的高钙血症，唑来膦酸能降低血清钙和尿液中的钙排泄量。

唑来膦酸 4mg 组给药 10 天后的完全缓解率是 88.4%，唑来膦酸 8mg 组为 86.7%，帕米膦酸组为 69.7%。唑来膦酸两个剂量组的疗效没有显著差异，但是，唑来膦酸组和帕米膦酸钠组之间有显著性的统计学差异。唑来膦酸 8mg 组中低血钙症的发生频率较高。

单剂使用本品，有一半的病例在给药后 4 天内升高的血钙浓度降低至正常值范围之内。唑来膦酸组的高钙血症复发的中位时间是 30-40 天，而帕米膦酸组为 20-22 天。

血钙重又升高的患者 ($>2.9\text{mmol/l}$) 再次治疗的缓解率(完全缓解率)为 52%，只对 8mg 本品剂量组进行了该项指标的研究。由于没有数据可与 4mg 剂量组进行比较，所以 8mg 剂量的缓解率是否更好尚不清楚。

【药代动力学】

分布

在初始 24 小时内，给药量的 $44\pm 18\%$ 排泄到尿中，其余的主要滞留在骨组织中。

唑来膦酸与血细胞没有亲和性，与血浆蛋白的结合性也较低（大约为 22%），而且不依赖于唑来膦酸的浓度。

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。

与其它双膦酸盐化合物相比，患者间唑来膦酸的药代动力学参数变化较大。

代谢

唑来膦酸在体外不抑制人 P450 酶，不发生代谢。通过肾脏排泄。缓慢地从骨组织中释放进入全身循环，通过肾清除，半衰期 ($t_{1/2\gamma}$) 至少为 167 小时。全身的清除率是 5.6 ± 2.5 升/小时，不依赖于剂量，也不受性别、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 0.23 小时 ($t_{1/2\beta}$) 的半衰期从全身循环中快速二相消除；1.75 小时 ($t_{1/2\alpha}$)，然后是一个长期消除阶段。

特殊临床状态下的药代动力学

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物动力学的数据。唑来膦酸在体外不抑制人 P450 酶且不被代谢。动物实验研究发现，粪便中含有小于给药量 3% 的残留物。这表明肝脏在唑来膦酸的药代动力学中不起作用。

肾功能不全患者

严重肾功能不全患者的药代动力学数据非常有限。

【贮藏】

30°C 以下保存。

【包装】

内装 1 瓶无菌冻干粉针和 1 瓶 5ml 溶剂，玻璃瓶。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准: JX20020059

【批准文号】

进口药品注册证号: H20090259

【生产企业】

公司名称: Novartis Pharma Schweiz AG

生 产 厂: Novartis Pharma Stein AG, Switzerland

生产地址: Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland

联系地址：北京市昌平区永安路 31 号

邮政编码：102200

联系电话：8008101555

传 真：010-65057099

网 址：www.novartis.com.cn