

核准日期：2007年08月24日
修改日期：2011年04月14日
修改日期：2015年02月27日
修改日期：2020年12月01日
修改日期：2021年12月23日

西点®

卓莱 国药准字H20041967

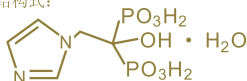
注射用唑来膦酸

说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用
对本品或其他双膦酸类药物过敏的患者禁用；
严重肾功能不全患者不推荐使用；
孕期及哺乳期妇女禁用。

【药品名称】

通用名称：注射用唑来膦酸
商品名称：卓莱
英文名称：Zoledronic Acid for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Zuolailinsuan
【成份】本品主要成份为唑来膦酸。
化学名称：
1-羟基-2-(1-咪唑基)乙撑基-1,1-二磷酸一水合物
化学结构式：



分子式 $C_8H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$ 分子量：290.11

辅料为：甘露醇、枸橼酸钠。

【性状】本品为白色或类白色冻干块状物或粉末。
【适应症】恶性肿瘤溶骨性骨转移引起的疼痛。
【规格】4mg（按 $C_8H_{10}N_2O_7P_2$ 计）
【用法用量】静脉滴注。成人每次4mg，用100ml 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释后静脉滴注，滴注时间应不少于15分钟。每3-4周给药一次或遵医嘱。

【不良反应】

唑来膦酸的不良反应与其他双膦酸盐类药物报告的不良反应相似，约在1/3患者中出现。最常见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%）。小于1%的患者在输液部位发生偶然性的局部反应，如发红和肿胀和/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%）。与其他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%。

临床试验中的药物不良反应按MedDRA系统器官分类列表如下。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、味觉障碍、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、吞咽困难、消化不良、口腔炎、口干

呼吸系统、胸部和纵膈

不常见：呼吸困难、胸腔积液、上呼吸道感染、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：瘙痒症、皮疹（包括红斑状和斑点状皮疹）

肌肉骨骼和结缔组织

常见：骨痛、肌痛、关节痛、全身性疼痛、关节僵硬
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

肾脏及泌尿系统

常见：肾功能损害
不常见：急性肾功能衰竭、血尿、蛋白尿、泌尿道感染
罕见：获得性范可尼综合征
全身性疾病和给药部位反应
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、体重增加或体重下降
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（频率未知）

通过自发性报告和文献病例检索，唑来膦酸上市后有以下不良反应报告。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：过敏反应/休克
神经系统：嗜睡
眼部：表层巩膜炎、巩膜炎和眼眶炎症
心脏：心房颤动
血管：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
呼吸系统、胸部和纵膈：支气管痉挛
皮肤和皮下组织：荨麻疹
肌肉骨骼和结缔组织：严重和偶然失能性骨骼、关节和/或肌肉疼痛，颌骨坏死，非典型转子下和股骨干骨折
肾脏及泌尿系统：急性肾损伤

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唑来膦酸注册临床试验的安全性数据的汇集分析中，怀疑与唑来膦酸（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、唑来膦酸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。在单剂或单剂量的唑来膦酸给药的患者中，有肾功能恶化，进展至肾衰竭和需要透析的报道。

骨坏死

双膦酸盐类药物（包括唑来膦酸）用药患者中有骨坏死病例报告（主要是颌骨，但也有其他解剖部位包括髌骨、股骨和外耳道的报告），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、抗血管生成药物、放射治疗和皮质类固醇药物）和并发症（如贫血、凝血疾病、感染、已存在的口腔疾病）。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。发生时间通常在唑来膦酸输注后3天内，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】

- 对本品或其他双膦酸类药物过敏的患者禁用；
- 严重肾功能不全患者不推荐使用；
- 孕期及哺乳期妇女禁用。

【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，应使用与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。

给予本品前必须评估患者的情况，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腺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肾功能受损，因此，应当对患者的肾功能进行严密的监测。

使用本品进行治疗的患者不得同时使用其他含唑来膦酸的药物。唑来膦酸不应与其他双膦酸盐类药物合用，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。

本品与其他可能有肾脏毒性的药物（如非甾体抗炎药、铂类等）合用时，应谨慎。

唑来膦酸与反应停（沙利度胺）合用时，无需调整剂量，除非是反应停沙利度胺合用至中度受损的患者。在多发骨髓瘤患者中，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理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、唑来膦酸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。

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唑来膦酸的治疗方法可以降低危险性，但是患者的肾功能减退症状仍然会发生。已经有报道在首次给予唑来膦酸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。只有当肌酐水平恢复到基线值的10%以内的时候，才可以考虑重新用药。

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唑来膦酸治疗组为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唑来膦酸。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 $\geq 465 \mu\text{mol/L}$ 或 $\geq 4.5 \text{mg/dl}$ ，其他患者的血清肌酐 $\geq 265 \mu\text{mol/L}$ 或 $\geq 3.0 \text{mg/dl}$ 。缺乏肌酐清除率 $< 30 \text{ml/min}$ 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类固醇的治疗。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、皮质类固醇、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使用双膦酸盐类药物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、皮质类固醇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，包括髌部、股骨和外耳道的病例报告主要来自于使用双膦酸盐类药物（包括唑来膦酸）治疗的成年患者。

肌肉骨骼疼痛

在药品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痛、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，多数患者的症状在停药后得到缓解。部分患者在重新给予相同的药物或其他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类药物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髌上沟有出现，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，因此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、髌部或腹股沟疼痛，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（癫痫发作、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加重严重低钙血症。开始唑来膦酸治疗前应测定血清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】本品是否会分泌进入乳汁尚不清楚，由于本品能与骨骼长期结合，孕妇及哺乳期妇女禁用本品。

【儿童用药】

对本品在儿童中使用的安全性和有效性尚未确立，暂不推荐使用。

【老年用药】

同成人用药。但老年患者往往肾功能较低下，给药时应密切监测肾功能状况。

【药物相互作用】

本品与其他可能有肾脏毒性（如非甾体抗炎药、铂类药）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。

本品与氨基糖苷类药物合用时应谨慎，因氨基糖苷类药物具有降低低钙的协同作用，可能延长低钙持续时间；与利尿剂合用时可能会增大低钙的风险。

【药物过量】

患者接受高剂量本品可能引起血清中钙、磷和镁的水平过低，可通过静脉给予葡萄糖钙、磷酸钾或钠及硫酸镁来补充。此外，高剂量的本品会增加肾毒性的危险性。唑来膦酸单剂量给药不得超过4mg。

【药理毒理】

1. 药理作用

唑来膦酸的主要药理作用是抑制骨吸收。其作用机制尚不完全清楚，可能与多方面作用有关。唑来膦酸在体外可抑制破骨细胞活性，诱导破骨细胞凋亡。还可以通过与其的结合阻断破骨细胞对矿化骨和软骨的吸收。唑来膦酸还可抑制因肿瘤产生的多种刺激因子诱发的破骨细胞活性增加和骨钙的释放。

2. 毒理研究

遗传毒性：

本品Ames细菌回复突变试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验、中国仓鼠基因突变试验和大鼠微核试验。结果均为阴性。

生殖毒性

雌性大鼠从交配前15天至怀孕期结束皮下注射本品0.01、0.03或0.1mg/kg/日（AUC为人静脉注射4mg时的0.07、0.2和1.2倍）高剂量组动物出现排卵抑制和受孕率下降。中剂量和高剂量组动物均出现胚胎植入前丢失增加、植入胚胎数及活胎数减少，新生鼠的存活率下降。所有剂量组母鼠均出现难产及围产期死亡率增加。母鼠死亡的原因可能与药物抑制钙动员，导致围产期低钙有关，这可能是双膦酸盐类药物共有的作用。

雌性大鼠怀孕期间皮下注射本品0.1、0.2或0.4mg/kg/日（AUC为人静脉注射4mg时的1.2、2.4或4.8倍），中、高剂量组动物出现胚胎植入前或植入后丢失增加、活胎数减少、胎仔骨骼、内脏和外观畸形。高剂量组动物的骨骺畸形表现为未骨化和骨化不全，骨骺增厚、弯曲或缩短等。高剂量组还可以见晶状体缩小、小脑发育不全，肝小叶缩小或缺失，肺叶变形，血管扩张，膀胱，水肿等毒性反应。低剂量组动物胎仔也出现骨骺畸形。本试验中高剂量组母体动物出现体重和摄食量下降，提示毒性已达到最高药物暴露水平。

妊娠家兔皮下给予本品0.01、0.03、0.1mg/kg/日（AUC小于或等于人静脉注射4mg时的0.5倍），未观察到本品对胎仔的毒性。用对照组动物（按相对体表面积折算，剂量大于或等于人静脉用药剂量4mg的0.05倍）均出现母体死亡和流产，此现象可能与药物引起的低血钙有关。

致癌性

采用小鼠和大鼠进行了常规终生致癌试验研究。小鼠经口给予本品0.1、0.5、2.0mg/kg/日（按相对体表面积折算，剂量大于或等于人静脉用药剂量4mg的0.002倍），所有给药组动物Harderian（副泪腺）腺瘤的发生率增加。大鼠经口给予本品0.1、0.5、2.0mg/kg/日（按相对体表面积折算，剂量小于或等于人静脉用药剂量4mg的0.2倍），未见肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

1. 分布

64名癌症或骨转移患者静脉滴注单剂量或多剂量（28天4次）2、4、8或16mg，滴注时间5或15分钟，滴注后血浆中唑来膦酸浓度的降低符合三相消除过程，滴注完毕迅速从峰值浓度下降，24小时后血清浓度不到Cmax的1%。最初两相的半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 为0.24小时， $t_{1/2\beta}$ 为1.87小时，唑来膦酸最终清除相的时间较长，在滴注后的2~28天内血浆中仍保持很低的浓度，最终清除半衰期 $t_{1/2\gamma}$ 为146小时，在给药剂量2~16mg范围内，血浆中的药物浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-24h}）与给药剂量呈正比。在3相中唑来膦酸的蓄积率均较低，其中2、3相相对于第1相的平均AUC_{0-24h}值比率分别为1.13±0.30和1.16±0.36。体内及体外试验表明唑来膦酸与血细胞的亲和率低，并与血浆蛋白结合率大约为22%，结合率与浓度无关。

2. 代谢

体外试验表明唑来膦酸对人P450酶无抑制作用，唑来膦酸在体内不经过生物转化，主要以原形经肾脏排泄。

3. 排泄

64名患者在给予唑来膦酸24小时内尿液中的平均回收率为39±16%，给药后第二日尿液中仅发现痕迹量的药物。给药0~24小时内尿液中累积排泄百分比与药物的浓度无关，0~24小时内的尿液中的药物回收未达到平衡，推测药物先与骨结合，再缓慢释放进入全身循环，从而出现所观察到的血浆中长期有低浓度药物的现象。给药后0~24小时内唑来膦酸的肾脏清除率为3.7±2.0L/h，唑来膦酸的清除率与剂量无关而取决于肌酐清除率。在一项研究中，将癌症和骨转移患者给予4mg唑来膦酸的输注时间5分钟（n=5）钟延长到15分钟（n=7）结果滴注时唑来膦酸的浓度同比降低了34%（平均结果±SD）403±118ng/mL vs264±86ng/mL，AUC总值升高了10%（378±116ng·h/mL vs420±218ng·h/mL），AUC值的差异并无统计学意义。

【贮藏】遮光，密闭保存

【包装】低硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射用氯化丁基橡胶塞；1支/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家食品药品监督管理局标准

YBH21442004-2014Z

【批准文号】国药准字H20041967

【药品上市许可持有人/生产企业】

吉林省西点药业科技发展股份有限公司

【注册地址/生产地址】

吉林省磐石经济开发区西点大街777号

【邮政编码】132300

【电话号码】0432-65888277

【传真号码】0432-65888299