核准日期：2023年07月06日
修改日期：2023年07月18日

唑来膦酸注射液说明书

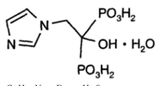
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：唑来膦酸注射液
英文名称：Zoledronic Acid Injection
汉语拼音：Zuolailinsuan Zhusheye

【成份】

活性成份：唑来膦酸
化学名称：1-羟基-2-(1-咪唑-1-基)-亚乙基-1,1-双膦酸一水合物
结构式：



分子式：$C_5H_{10}N_{2O7}P_2 \cdot H_2O$
分子量：290.11
辅料：枸橼酸钠、甘露醇、注射用水

【性状】

本品为无色的澄明液体。

【适应症】

用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症。
用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量。
用于治疗Paget's病（变形性骨炎）。

【规格】

100ml:5mg（按$C_5H_{10}N_{2O7}P_2$计）。

【用法用量】

对于骨质疏松症的治疗，推荐剂量为一次静脉滴注5mg唑来膦酸，每年一次。

唑来膦酸治疗骨质疏松症的安全性和有效性是基于3年时间的临床数据。尚未确定使用唑来膦酸的最佳疗程。对于所有接受双膦酸盐治疗的患者，需要定期对是否继续治疗进行重新评估。低骨折风险的患者在用药3至5年后，应考虑停药。停止治疗的患者应该定期重新评估其骨折风险。

对于Paget's病的治疗，推荐剂量为一次静脉滴注5mg唑来膦酸。

本品通过输液管以恒定速度滴注。滴注时间不得少于15分钟（参见【注意事项】）。

本品给药前患者必须进行适当的补水，特别是同时接受利尿剂治疗的患者。

对于绝经后妇女的骨质疏松症和成年男性的骨质疏松症，若饮食摄入量不足，有必要适当补充钙剂和维生素D。

此外，对于Paget's病患者，强烈建议在接受本品治疗后10天内确保补充维生素D和足量的钙剂，保证每次至少补充元素钙500mg和维生素D，每日两次（参见【注意事项】）。本品初次治疗有效的患者，疾病缓解期延长，平均缓解时间为7.7年。由于Paget's病属于一种终身性疾病，通常需要再次治疗。Paget's病再治疗可以在初次治疗一年或更长时间间隔后再次进行5mg本品静脉输注。患者血清碱性磷酸酶水平和临床疗效的定期（如每6~12个月评价一次）评估，应作为病人何时进行再次治疗的指导性信息。未出现临床症状恶化（如骨骼疼痛或压迫症状）和/或没有符合Paget's病复发的骨扫描结果的情况下，本品第二次静脉输注时间与初次治疗时间应间隔12个月以上。

特殊人群用药参见【注意事项】及【药代动力学】。

【不良反应】

据国外文献报道：

以下不良反应由唑来膦酸不同的临床试验研究得出，包括：

绝经后骨质疏松症：一项纳入了7736位女性的随机、双盲、安慰剂对照、在多国进行的关键骨折试验（HORIZON-PFT）及其包括了2,456名女性的延伸研究。

Paget's病：两项纳入了357名患者的双盲、随机、安全性和有效性试验。

预防近期低创伤性髋部骨折患者出现再发临床骨折：一项纳入了2,127名男性和女性的随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心的终点研究（HORIZON-RFT）。

治疗和预防糖皮质激素诱发的骨质疏松症：一项纳入了833名男性及女性患者的随机、多中心、双盲、分层、阳性对照试验。

男性骨质疏松症或继发于性腺机能减退的严重骨质疏松症：一项纳入了302位男性患者的随机、多中心、双盲、阳性对照试验。

在伴随骨质减少的绝经后女性中预防骨丢失：一项纳入了581名绝经后女性的为期2年的随机、多中心、双盲、安慰剂对照试验。

治疗绝经后妇女和男性骨质疏松症，预防髋部脆性骨折后再发骨折，治疗和预防糖皮质激素引起的骨质疏松症，Paget's病

在治疗男性与绝经后妇女骨质疏松症，预防髋部脆性骨折后再发骨折，治疗和预防糖皮质激素引起的骨质疏松症以及Paget's病的研究中证实，唑来膦酸与安慰剂或阳性对照药相比，严重不良事件的总体发生率无显著差异，大多数不良事件为轻到中度。在上述临床研究中，唑来膦酸给药方法均为每年给药一次。

与静脉使用双膦酸盐一样，唑来膦酸最常见的用药后症状包括（治疗绝经后妇女骨质疏松症研究中的发生率）：发热（18.1%）、肌痛（9.4%）、流感样症状（7.8%）、关节痛（6.8%）、头痛（6.5%），绝大多数出现于用药后3天内。这些症状绝大多数为轻到中度，并在出现不良事件后3天内缓解。之后再使用唑来膦酸时，这些症状的发生率显著下降。

如有需要，可在给药后短时间内服用对乙酰氨基酚或布洛芬，这样可以使唑来膦酸给药后前3天内出现的用药后症状发生率降低约50%。

按照MedDRA系统器官分类对临床试验中的药物不良反应列表如下（表1）。这些怀疑与唑来膦酸相关的不良反应（研究者评价）发生率来自支持下述适应症的临床研究综合数据：治疗男性和绝经后妇女骨质疏松、预防髋部脆性骨折后再发骨折、治疗和预防糖皮质激素引起的骨质疏松和Paget's病。在每一个系统器官分类中，药物不良反应以发生频率排列，最常见者列为首位。此外，每一项药物不良反应发生频率通过CIOMS III规则评价：十分常见(≥10%)，常见(1%~10%，含1%)，偶见(0.1%~1%，含0.1%)，罕见(0.01%~0.1%，含0.01%)，十分罕见(<0.01%)（包括单发病例报告）。

表1 在临床试验中怀疑与使用唑来膦酸后有关的药物不良反应

传染及感染	
偶见：	流行性感冒，鼻咽炎
血液和淋巴系统疾病	
偶见：	贫血
代谢及营养疾病	
偶见：	食欲降低*
精神疾病	
偶见：	失眠
神经系统疾病	
常见：	头痛、头晕
偶见：	昏睡*、感觉异常、嗜睡、震颤、晕厥。
眼睛疾病	
偶见：	结膜炎、眼痛。
罕见：	葡萄膜炎*、巩膜外层炎、虹膜炎。
耳朵和迷路疾病	
偶见：	眩晕。
血管疾病	
偶见：	高血压、面部潮红
呼吸系统、胸腔和纵隔疾病	
偶见：	咳嗽、呼吸困难*。
胃肠道疾病	
常见：	恶心、呕吐、腹泻。
偶见：	消化不良*、上腹痛、腹痛*、胃食管返流、便秘、口干、食管炎*。
皮肤和皮下组织疾病	
偶见：	皮疹、多汗*、瘙痒、红斑。
肌肉骨骼和结缔组织疾病	
常见：	肌痛*、关节痛*、骨痛、背痛、肢体疼痛。
偶见：	颈痛、骨骼肌强直*、关节肿胀*、肌痉挛、胸部肌肉骨骼痛*、肌肉骨骼痛、关节僵直*、关节炎、肌无力。
肾脏和尿路疾病	
偶见：	血肌酐升高、尿频、蛋白尿。
全身性疾病和用药部位病变	
十分常见：	发热。
常见：	流感样疾病、寒战、疲劳*、无力、疼痛*、不适。
偶见：	外周性水肿、口渴*、急性期反应*、非心源性胸痛。

＊单项试验中最常报告的不良反应：十分常见：肌痛、关节痛、疲劳、疼痛；常见：昏睡、呼吸困难、消化不良、食管炎、腹痛、多汗、骨骼肌（肌肉）强直、关节肿胀、胸部肌肉骨骼痛、关节僵直、食欲降低、口渴、急性期反应；偶见：葡萄膜炎

在单项试验中报告的未在上表中列出的其他不良反应（由于数据有限，唑来膦酸组与安慰剂组相较发生率较低）包括：

心脏疾病：心房纤颤*、心悸
眼部疾病：眼部充血
胃肠道疾病：胃炎、牙痛
全身疾病和给药部位病变：输液部位反应
检查：C-反应蛋白升高
代谢和营养疾病：低钙血症
神经系统疾病：味觉障碍
*参见‘选择的不良反应的描述’项下‘心房纤颤’部分内容。

选择的不良反应的描述：

肾功能损害：

静脉给予双膦酸盐（含唑来膦酸），会导致肾功能损害（血浆肌酐水平增加）或罕见情况下出现急性肾衰。已有患者接受唑来膦酸治疗后可出现肾功能损害，特别是有既往肾功能损害或存在其他危险因素的患者（例如：高龄患者、接受化疗的肿瘤病人，同时使用对肾功能有害的药物，伴随利尿剂治疗，严重脱水等）尤为严重，多数出现肾功能损害患者的治疗剂量为每3～4周4mg唑来膦酸，但是也有患者在单次唑来膦酸给药后出现。

在HORIZON-PFT 核心试验中，治疗3年后，对于肌酐清除率改变（每年给药前测量）以及肾损伤和肾衰竭的发生率，唑来膦酸组和安慰剂组之间相当。唑来膦酸组与安慰剂组血浆肌酐水平在给药后10天内一过性升高分别为1.8%和0.8%。

在为期3年的HORIZON-PFT延伸试验中，继续应用唑来膦酸的患者（即，总共暴露唑来膦酸6年）有2.9%出现一过性血清肌酐升高；相应的，停止用药的患者中（即，核心试验中应用唑来膦酸3年，随后在延伸试验中应用安慰剂3年），有0.65%出现该反应。然而，在研究结束时2个治疗组的血清肌酐随时间较基线的平均变化<0.5μmol/L（即，2个治疗组分别为+0.4和-0.26μmol/L）。

在预防男性及女性髋部骨折后再发骨折，治疗男性骨质疏松症，治疗和预防糖皮质激素引起的骨质疏松症的试验中，肌酐清除率改变（每年给药前测量）以及肾损伤和肾衰竭的发生率，唑来膦酸组、安慰剂组和对照组之间相当。

低钙血症：

在HORIZON-PFT核心试验中，唑来膦酸组约0.2%患者出现给药后血钙水平降低（低于1.87mmol/L）。临床未观察到血钙降低的症状。

在HORIZON-PFT延伸试验中，核心试验中应用安慰剂、延伸试验中应用唑来膦酸患者的0.4%已经证实出现低钙血症事件(参见临床研究)。在其他治疗组没有出现已经证实的低钙血症。所有病例都是无症状的，不需要治疗或进行干预。

在HORIZON-RFT和治疗男性骨质疏松症的试验中，接受唑来膦酸治疗的患者没有出现治疗突发的血清钙水平低于1.87mmol/L。

在Paget's病研究中，约有1%的患者会出现低血钙症状，均痊愈。

局部反应：

在HORIZON-PFT试验中，0.7%的患者在给予唑来膦酸时，在注射部位会出现例如红肿和/或痛的局部反应。

在HORIZON-RFT试验中，唑来膦酸组与安慰剂组不良事件发生率相当。

在治疗男性骨质疏松症的试验中，唑来膦酸治疗组和阳性对照组不良事件的发生率分别为2.6%和1.4%。

颌骨坏死：

有关骨坏死（主要是颌）最早的报道出现在接受双膦酸药物包括唑来膦酸治疗的癌症患者中（偶见）。一些患者有包括骨髓炎在内的局部感染，大多数报告为肿瘤患者在拔牙或牙科手术后。多种危险因素都可导致颌骨坏死，包括癌症诊断及伴随治疗（化疗、抗血管生成药物、放疗、皮质类固醇），以及并存的其他病理状态/疾病，例如贫血、凝血功能障碍、感染、牙科疾病。虽然并无直接的因果关系，但在骨坏死的恢复期中要慎行牙科手术，因为可能会延长痊愈时间（见【注意事项】）。

HORIZON-PFT核心试验共7,736名患者入组，其中治疗组和安慰剂组各出现1例颌骨坏死。2例患者均已治愈。

在HORIZON-PFT延伸试验的2,456名参与治疗患者中，有2例证实的颌骨坏死病例，1例发生在核心试验和延伸试验均接受唑来膦酸的患者中（即，暴露于唑来膦酸6年），1例发生在核心试验接受安慰剂、延伸试验接受唑来膦酸的患者中（即，暴露于唑来膦酸3年）。2位患者均具有不良口腔卫生史，且均完全康复。

在HORIZON-RFT和治疗男性骨质疏松症的试验中，没有颌骨坏死的病例。

心房纤颤

在一项为期3年的绝经后妇女骨质疏松的试验（HORIZON PFT）中，使用唑来膦酸的治疗组心房纤颤不良事件的总体发生率为2.5%(3,862中96例)，安慰剂组的发生率为1.9%(3,852中75例)。治疗组心房纤颤严重不良事件的总体发生率为1.3%(3,862例中51例)，安慰剂组的发生率为0.6%(3,852中22例)。尚不清楚心房纤颤发生率增加的机理。在其他唑来膦酸临床试验中没有观察到本研究中组间心房纤颤不良事件发生率存在的不一致的状况。

HORIZON-PFT延伸试验中，核心试验和延伸试验接受唑来膦酸的患者（即，总共暴露于唑来膦酸6年）中心房纤颤不良事件发生率为3.4%（613例中21例），而核心试验接受唑来膦酸、延伸接受安慰剂的患者（即，暴露3年）发生率为2.1%（616例中13例）。接受唑来膦酸6年的患者心房纤颤严重不良事件发生率为2%（613例中12例），而接受唑来膦酸3年，随后接受安慰剂3年的患者发生率为1.1%（616例中7例）。这些不一致没有统计学意义。

上市后经验

以下是唑来膦酸上市后经自发病例报告和文献病例报告获得的药物不良反应。由于这些反应的自发报告是来自不能确定人数的群体，所以对于其发生频度不可能得到可靠的估计，因此将其归类为不清楚。这些药物不良反应将按照MedDRA中的系统器官分类列出，并且在每个系统器官分类内，按照严重程度递减顺序列出这些不良反应。

眼部疾病：巩膜炎、眼周炎

免疫系统疾病：超敏反应，包括过敏反应、过敏性休克、血管性水肿、支气管痉挛、荨麻疹

代谢和营养疾病：继发于给药后症状（例如，发热、呕吐和腹泻）的脱水；在有潜在危险因素患者中出现的低血压；低磷血症

肌肉骨骼和结缔组织疾病：颌骨的骨坏死、非典型转子下和股骨干骨折(参见【注意事项】)

肾和泌尿道疾病：需要透析的或致命性的肾功能衰竭、肾功能损伤(参见【注意事项】)，特别是在已有肾损害或有其它危险因素的患者中（例如，高龄、合用肾毒性药物、伴随应用利尿剂治疗或滴注给药后出现脱水）

【禁忌】

对唑来膦酸或其他双膦酸盐或药品成份中任何一种辅料过敏者禁用。
低钙血症患者（参见【注意事项】）。
肌酐清除率<35ml/min的严重肾功能损害患者（参见【注意事项】）。
妊娠和哺乳期妇女（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

5mg的唑来膦酸剂量给药必须在至少15分钟以上。

由于缺乏充分临床使用数据，严重肾功能不全患者不可使用（肌酐清除率小于35ml/min）。在给予本品前，应对患者的血清肌酐水平进行评估。

给药前必须对患者进行适当的补水，对于老年患者和接受利尿剂治疗的患者尤为重要。

在给予本品治疗前，患有低钙血症的患者需服用足量的钙和维生素D（参见【禁忌】）。对于其他矿物质代谢异常也应给予有效治疗（例如，甲状旁腺贮备降低；甲状腺手术；甲状旁腺手术；肠内钙吸收不良）。医生应当对该类病人进行临床监测。

肾功能损害

本品禁用于严重肾功能损害（肌酐清除率<35ml/min）的患者，其会使该人群肾衰风险增加。

据国外文献报道，已观察到患者接受唑来膦酸治疗后可出现肾功能损害（见【药物不良反应】，上市后自发报告），特别是有已知肾功能损害或存在其他危险因素（包括高龄患者、同时使用肾毒性药物或使用利尿剂（见【药物相互作用】），或者使用唑来膦酸后脱水的患者。肾功能损害在唑来膦酸单剂给药后即可被观察到。在有潜在肾功能损害或存在以上所述危险因素的患者中罕见发生过需要透析的或无法挽救的肾功能衰竭。

应考虑采用以下预防措施将肾脏不良反应的风险减至最低：

每次使用本品之前应检测肌酐清除率（如Cockcroft-Gault氏法）。血肌酐短暂升高在有肾功能损害的患者中可能加重；对于这些有风险患者应考虑给药期间监测血清肌酐。

当伴随使用其他可引起肾功能损害的药物（见【药物相互作用】）时，须慎用本品。

患者（特别是高龄或接受利尿治疗的患者），在使用本品之前应适当的补水。

本品单次给药剂量不应超过5mg，输液时间不能少于15分钟（见【用法用量】）。

肝功能不全患者

无需调整剂量（参见【药代动力学】）。

补充钙和维生素D

治疗骨质疏松

对于绝经后妇女的骨质疏松症和成年男性的骨质疏松症，如果饮食中钙剂以及维生素D摄入不充足，进行适量补充非常重要。

治疗Paget's病

骨转换率升高是Paget's病的主要特征。由于唑来膦酸快速对骨转换起效，因此在本品给药后可能会发生短暂的，有时是有症状的低血钙，通常在给药后最初10天内最明显（参见【不良反应】）。建议本品给药同时给予足够的维生素D补充剂。另外，强烈建议Paget's病患者接受本品治疗后至少10天内，接受足量的钙补充剂，保证每日两次至少500mg元素钙。应告知患者低血钙症状，并对危险患者给予足够的临床监护。

骨骼肌疼痛

对使用双膦酸盐（含本品）的患者，严重及偶发的失能性骨骼、关节和/或肌肉疼痛罕有报道。

颌骨坏死

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：
・抑制骨吸收的药物的药效（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、并发症（例如贫血、凝血障碍、感染）、吸烟；
・合并使用皮质激素、化疗药物、抗血管生成药物以及接受头颈部放疗；
・口腔卫生不良，牙周疾病，假牙安装不当，有牙科疾病，侵入性的牙科操作（如拔牙、种牙）。

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。

其他骨坏死

已有其他骨坏死（包括股骨、髋骨，膝盖骨和肱骨）的病例报告。然而，其与唑来膦酸注射液治疗的因果关系尚未确定。

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。

本品与用于肿瘤患者的择泰®（唑来膦酸）具有相同的活性成份，如果患者已使用了择泰®，请勿使用本品。

目前尚无数据显示唑来膦酸会影响驾驶和操作设备的能力。

配伍禁忌

本品不能与其他钙制剂或其他二价阳离子注射剂同时使用。

使用说明

本品不能与任何其他药物混合或同时静脉给药，必须通过单独的输液管按照恒量恒速输注。本品如果经过冷藏，请放置室温后使用。必须保证输注前的准备过程是无菌操作。

请单独使用本品。任何未用完的溶液必须丢弃。仅有澄清的，无颗粒及无色的溶液才可以使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

有生育能力的妇女

应该建议有生育能力的妇女在接受本品治疗过程中进行避孕。理论上，如果在接受双膦酸盐治疗过程中女性妊娠，有胎儿损害的风险（例如，骨骼和其他畸形）。尚未确定不同的情况变量（例如停止应用双膦酸盐治疗至怀孕之间的时间、使用特殊的双膦酸盐和特殊给药途径）对于该风险的影响（参见【妊娠】，【禁忌】）。

妊娠

在妊娠期间禁用本品（参见【禁忌】）。无妊娠期女性使用唑来膦酸的数据。大鼠研究表明本品有生殖毒性作用。对人类的潜在风险未知。

哺乳期

本品禁用于哺乳期女性（参见【禁忌】）。

生育力

皮下注射唑来膦酸0.1mg/kg/天可使大鼠的生育力降低。尚无人体相关数据。

【儿童用药】

由于缺少安全性和有效性数据，不建议在儿童和18周岁以下青少年中使用本品。

【老年用药】

老年患者（≥65岁）与年轻人具有相似的生物利用度、药物分布和清除，因此无需调整给药剂量。然而，由于高龄患者更常见肾功能减弱，因此对高龄患者肾功能检测应予以特殊注意。

【药物相互作用】

目前没有进行明确的唑来膦酸与其他药物相互作用的研究。唑来膦酸不是被系统性代谢的，体外试验显示不影响人体细胞色素P450酶系（参见【药代动力学】）。唑来膦酸血浆蛋白结合率不高（大约23～40%），因此不会与高血浆蛋白结合率的药物发生竞争性相互作用。唑来膦酸经肾脏排泄。

能够影响肾功能的药物

当本品与显著影响肾功能的药物（例如，氨基糖甙类或可导致脱水的利尿剂）合用时应谨慎。

主要由肾脏排泄的药物

在有肾功能损害的患者中，主要由肾脏排泄的伴随用药的系统暴露量可能升高。

【药物过量】

急性过量的临床经验有限。如果患者接受了超过推荐剂量的唑来膦酸，应对患者进行仔细监测。如果发生药物过量导致明显的低血钙症状，采取口服钙剂和/或静脉滴注葡萄糖酸钙进行治疗可以逆转药物过量。

【药理毒理】

药理作用

唑来膦酸属于含氮双膦酸化合物，主要作用于人体骨骼，通过对破骨细胞的抑制，从而抑制骨吸收。双膦酸化合物对矿化骨具有高度亲和力，可以选择性地作用于骨骼。唑来膦酸静脉注射后可以迅速分布于骨骼当中，优先聚集于高骨转化部位。唑来膦酸的主要分子靶点是破骨细胞中法尼基焦磷酸合成酶。

毒理研究

遗传毒性

唑来膦酸Ames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天持续给药至妊娠期，皮下注射唑来膦酸0.01、0.03、0.1mg/kg/天，0.03、0.1mg/kg/天组（基于AUC比较，为人体静脉注射5mg全身暴露量的0.3至1倍）可见死胎数量增加，胎仔存活率下降；在所有给药组（基于AUC比较，≥人体静脉注射5mg全身暴露量的0.1倍）观察到母体的不良反应，包括孕鼠分娩时难产和围产期死亡率升高；孕鼠死亡率升高被认为与药物诱导的抑制骨骼钙动员而导致围产期低钙血症相关，这与二磷酸盐类效应相关。

大鼠妊娠期间，每日皮下注射唑来膦酸0.1、0.2、0.4mg/kg/天，0.4mg/kg/天剂量组观察到胎仔不良反应（基于AUC比较，约为人体静脉注射5mg全身暴露量的2倍和4倍），这些不良反应包括胚胎着床前和着床后的丢失增加，活胎数减少，以及胎仔骨骼、内脏和外形畸形；0.4mg/kg/天组观察到的胎仔骨骼影响包括未骨化或未完全骨化的骨骼，骨骼的增厚、弯曲或缩短、波浪状肋骨和下颌骨缩短；其他对胎仔不良影响包括晶状体减少、小脑发育不全、肝叶减少或缺失、肺叶减少、血管扩张、腭裂和水肿；观察到母体毒性包括体重减轻和进食减少。0.1mg/kg/天组也观察到骨骼的变异（基于AUC比较，约为人体预期全身暴露量的1.2倍）。

孕兔妊娠期间，皮下注射唑来膦酸0.01、0.03、0.1mg/kg/天（基于mg/m2比较，≤人体静脉注射5mg全身暴露量的0.4倍），未观察到对胎仔不良影响。所有给药组（基于mg/m^{2}比较，≥人体静脉注射5mg全身暴露量的0.04倍）均出现孕兔死亡率升高和流产。母体不良反应可能是由药物引起的低钙血症引起。

致癌性

小鼠经口给予唑来膦酸0.1、0.5、2.0mg/kg/天，在所有给药组中，雄性和雌性动物哈德氏腺腺瘤发生率均增加（基于mg/m^{2}比较，≥人体静脉注射5mg的0.002倍）。大鼠经口给予唑来膦酸0.1、0.5、2.0mg/kg/天，未见到肿瘤发病率增加（基于mg/m^{2}比较，≤人体静脉注射5mg的0.1倍）。

其他安全性信息

骨安全性研究：唑来膦酸是一种有效的破骨细胞性骨吸收抑制剂。在卵巢切除大鼠中，单次静脉注射4~500μg/kg的唑来膦酸（基于mg/m^{2}比较，静脉注射剂量小于人体暴露量的0.1~3.5倍）可剂量相关性的抑制骨转换，防止小梁骨丢失、皮质变薄和椎体减少及股骨强度改变。卵巢切除的大鼠和猴给予唑来膦酸，以剂量依赖性地抑制骨转换，预防骨松质和皮质骨密度下降及骨强度下降（基于mg/m^{2}比较，累积剂量达人体静脉注射剂量5mg的3.5倍），动物骨组织正常，未见矿化缺陷、骨样堆积及编织骨出现。

【药代动力学】

据国外文献报道：

在64位癌症伴骨转移的患者中单次和多次5分钟和15分钟滴注唑来膦酸2、4、8和16mg给药，获得了以下药代动力学数据，这些数据显示唑来膦酸不具有剂量依赖性。暂未获得骨质疏松症和Paget's病患者的药代动力学数据。

开始滴注唑来膦酸后，活性物质的血浆浓度快速升高，输液结束时达到峰值，4小时后血浆浓度迅速降至低于峰值的10%，24小时后降至小于峰值的1%，在之后的延续期内浓度均很低，不超过峰值的0.1%。

唑来膦酸静脉给药的消除呈三相过程：从体循环中快速双相消失，半衰期t½α和t½β分别为0.24小时和1.87小时；然后是1个长消除相，终末消除半衰期t½γ为146个小时。多次给药后（每28天给药一次），血浆中没有活性物质蓄积。推测早期处置阶段（α和β，以及上文的t½值）代表了快速吸收至骨内以及经肾脏排泄。

唑来膦酸不被代谢并且以原形经肾脏排泄。在最初24小时内，给药剂量的39±16%以原形形式出现在尿中，而剩余药物主要与骨组织结合。活性成份被非常缓慢地从骨骼组织释放入体循环中，并经肾脏消除。全身清除率为5.04±2.5L/h，与剂量无关，并且不受性别、年龄、种族或体重的影响。研究表明，受试者之间和受试者内的唑来膦酸血浆清除率差异分别为36%和34%。输液时间从5分钟增加为15分钟可使输液结束时的唑来膦酸浓度下降30%，但对血浆浓度-时间曲线下面积没有影响。

特殊人群

唑来膦酸肾脏清除与肌酐清除具相关性，在一项有64例病人进行的试验中，患者唑来膦酸清除率的均值为84±29ml/min（范围由22~143ml/min），为肌酐清除率的75±33%。对比肾功能正常病人，轻中度肾功能损伤患者0~24小时的AUC值有所增加，大约增加30~40%，但多剂量给药不产生药物蓄积作用。这表明：轻度（Cl_{cr}=50~80ml/min）和中度（Cl_{cr}=30~50ml/min）肾功能损伤患者在使用唑来膦酸时无需调整给药剂量。由于严重肾功能损伤患者（肌酐清除率小于35ml/min）的临床安全性数据有限，对这类人群目前还没有给出唑来膦酸的推荐剂量。唑来膦酸静脉注射肌酐清除率<35ml/min的患者，其会使该人群肾衰风险增加（参见【注意事项】）。对于肌酐清除率≥35ml/min的患者不需要进行剂量调整。

【贮藏】

30℃以下保存。

【包装】

环烯烃聚合物（COP）单层小瓶装，注射液用覆聚四氟乙烯/六氟丙烯的共聚物膜氯化丁基橡胶塞，抗生素瓶用铝塑组合盖。100ml/瓶，（1）1瓶/盒，（2）5瓶/盒。

【有效期】

24个月

开盖后：2~8℃保存24小时

本品不含防腐剂，从微生物污染方面考虑，开盖后药品应立刻使用。如果没有及时使用，使用人应在用前确保存储时间和保存条件的前提下使用本品，正常情况下，2~8℃条件保存不超过24小时。

【执行标准】

YBH09572023

【批准文号】

国药准字H20233910

【上市许可持有人】

名　　称：四川汇宇制药股份有限公司
注册地址：四川省内江市市中区汉阳路333号3幢
邮政编码：641000
电话号码：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）
传真号码：0832-8808111
网　　址：http://www.huiyupharma.com
如有问题可与药品上市许可持有人联系

【生产企业】

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司
生产地址：四川省内江市市中区汉阳路333号3幢
邮政编码：641000
电话号码：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）
传　　真：0832-8808111
网　　址：http://www.huiyupharma.com

Artwork Panel	Artwork Ref:Fluorouracil	Barcode:	Artwork Code:
	Version No:00	Date: 04/23-2023	Colour References: PMS1 K100 / PMS2 C100 M40 Y0 K0 / PMS3 C80 M0 Y0 K0
Product:Fluorouracil Injection	Pack Type: PIL	Substrate Weight: 60gsm	如果非汇宇场地包装 说明书印刷时需要确认是否折叠 HUIYU by Design
Client: Sichuan Huiyu Pharmaceutical Ltd	Dimensions:240×480mm	Fornts:方正小标宋-GBK,宋体，华文中宋	