

核准日期：2006 年 10 月 23 日

修改日期：2006 年 11 月 12 日，2007 年 02 月 20 日，2007 年 08 月 24 日，2008 年 10 月 24 日  
2010 年 04 月 22 日，2010 年 05 月 04 日，2010 年 12 月 07 日，2011 年 12 月 30 日  
2012 年 08 月 24 日，2013 年 01 月 05 日，2013 年 08 月 15 日，2014 年 07 月 18 日  
2014 年 09 月 05 日，2015 年 02 月 13 日，2015 年 05 月 15 日，2016 年 07 月 20 日

# 伊班膦酸注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

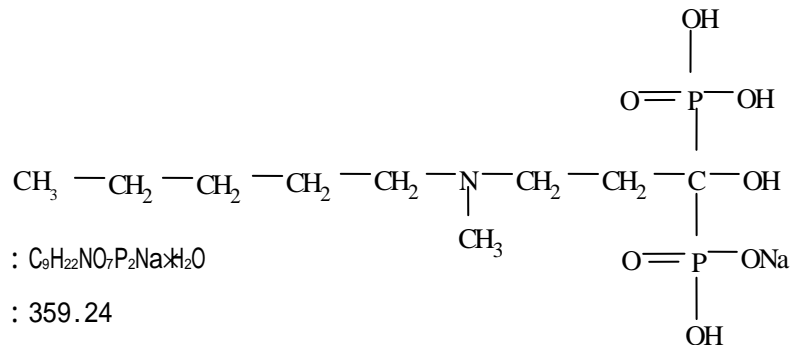
通用名称：伊班膦酸注射液  
商品名称：邦罗力®  
英文名称：Ibandronic Acid Injection  
汉语拼音：Yibanlinsuan Zhusheye

## 【成份】

化学名称：

3-(N-甲基-N-戊基)氨基-1-羟基丙烷-1,1-二膦酸，一钠，一水合物

化学结构式：



分子式：C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>7</sub>P<sub>2</sub>Na·H<sub>2</sub>O

分子量：359.24

辅料包括氯化钠，乙酸，乙酸钠，注射用水

## 【性状】

本品为无色的澄明液体。

### 【适应症】

肿瘤引起的病理性（异常）血钙升高（高钙血症）。

### 【规格】

2 毫升：2 毫克

6 毫升：6 毫克

### 【用法用量】

本品静脉给药通常应在医院中进行。医生应根据下列因素决定给药剂量。

接受本品治疗前必须给患者用生理盐水充分水化。应同时考虑高钙血症的严重程度和肿瘤类型。对大多数严重高钙血症（白蛋白纠正的血清钙浓度<sup>3</sup>3mmol/L 或<sup>3</sup>12mg/dL）患者，单次 4mg 的剂量是足够的。对中度高钙血症（白蛋白纠正的血清钙浓度<3mmol/L 或<12mg/dL），单次 2mg 有效。临床试验中的最高单次剂量为 6mg，但并未提高疗效。

注意：白蛋白纠正的血清钙浓度（mmol/L）

$$= \text{血清钙浓度 (mmol/L)} - \lceil 0.02 \times \text{白蛋白浓度 (g/L)} \rceil + 0.8 \text{ 或}$$

$$\text{白蛋白纠正的血清钙浓度 (mg/dL)}$$

$$= \text{血清钙浓度 (mg/dL)} + 0.8 \times \lceil 4 - \text{白蛋白浓度 (g/dL)} \rceil$$

大多数高钙血症病人的血钙水平在本品治疗后 7 天内降至正常范围。

本品单次 2mg 和 4mg 给药后中位病情复发时间（白蛋白纠正的血清钙浓度>3mmol/L）为 18-19 天，单次 6mg，中位病情复发时间 26 天。

目前只有少数病人（50 例）因高钙血症接受过第二次本品静脉治疗。

复发性高钙血症和首次治疗疗效不佳时可考虑重复用药。

本品应通过静脉滴注给药。用药时将药物加入等渗氯化钠溶液 500ml 或 5%的葡萄糖液 500ml 中静脉滴注 2 小时。

### 注意事项

为避免配伍禁忌，本品只允许与等渗氯化钠或 5%葡萄糖液混合，不能与含钙溶液混合静脉输注。

特别说明不推荐本品经动脉给药治疗高钙血症，如不小心经动脉或静脉外途径给药可以引起组织损伤，因此，必须确保本品经静脉给药。

## 【不良反应】

不良反应在频率的标题下分级，按从高到低的顺序，标准如下：非常常见（ $\geq 10\%$ ），常见（ $\geq 1\%$  和  $<10\%$ ），不常见（ $\geq 0.1\%$  和  $<1\%$ ），罕见（ $\geq 0.01\%$  和  $<0.1\%$ ）和非常罕见（ $\leq 0.01\%$ ）。

### **肿瘤诱发的高钙血症的治疗**

就该适应症进行了对照临床试验，按推荐剂量静脉注射邦罗力，得出了用邦罗力治疗肿瘤-诱发的高钙血症的安全性特征。治疗后最常见的不良反应为体温升高。个别患者报告了流感样综合征包括发热、寒战、骨痛和/或肌肉痛。大多数情况下，这些症状在数小时或数天内消失，无需特殊治疗。

表 1 列举了在试验记录的不良反应（事件记录时无论因果关系判定结果如何）。

**表 1 邦罗力治疗后肿瘤-诱发高钙血症的对照临床试验中报告不良反应的患者数（百分比）**

系统器官分类 / 不良反应	频率数（%） (n=352)
代谢和营养障碍 常见：低钙血症	10 (2.8)
肌肉骨骼和结缔组织疾病： 常见：骨痛 不常见：肌肉痛	6 (1.7) 1 (0.3)
全身疾病和给药部位反应： 非常常见：发热 不常见：流感样疾病 寒战	39 (11.1) 2 (0.6) 1 (0.3)

注意：本表格汇总了伊班膦酸 2 mg 和 4 mg 剂量的数据。事件记录时无论因果关系判定结果如何。

肾脏排泄钙减少通常伴随血清磷水平的下降，无需采取任何治疗措施。血清钙可能下降到低钙血症水平。

报告频率较低的其它反应如下：

**免疫系统疾病：**

非常罕见：超敏反应

**皮肤和皮下组织疾病：**

非常罕见：血管神经性水肿

**呼吸系统，胸腔和纵隔疾病：**

非常罕见：支气管痉挛

对乙酰水杨酸过敏的哮喘患者在接受其它双膦酸盐治疗时，可能诱发支气管痉挛。

**上市后经验**

目前为止，根据静脉给药本品（静脉注射 1mg, 2mg 及 4mg）上市后的经验，没有本品新的安全性信息的报道。

**肌肉骨骼和结缔组织疾病：**

颌骨及其他口颌面部骨坏死，包括外耳道骨坏死，在接受伊班膦酸治疗的患者中罕有报道。

（见注意事项）。

**眼科疾病：**

双膦酸盐类，包括伊班膦酸已被报道眼部炎症事件，如葡萄膜炎、表层巩膜炎和巩膜炎。在某些病例中，不良事件在停用双膦酸盐类后才缓解。

**免疫系统疾病：**

在接受伊班膦酸治疗的患者中，已有速发过敏性反应/休克病例报告，包括致死性事件报告。

（见注意事项）

已有变态反应，包括哮喘加重报告。

损伤，中毒及手术并发症。

使用双膦酸盐类药物治疗，包括伊班膦酸钠，已有非典型性股骨转子下骨折及股骨干骨折的报道，但是，其因果关系尚未建立。

已有严重皮肤不良反应被报告，包括史蒂文斯 - 约翰逊综合症、多形性红斑、大疱性皮炎。

**【禁忌】**

邦罗力注射液和邦罗力薄膜包衣片剂禁用于以下患者：

- I 低钙血症
- I 已知对伊班膦酸或任何一种辅料过敏者。

l 有严重肾脏疾病（如肾功能不全，血肌酐 $>5$  mg/dL, 或 $>442$   $\mu$  mol /L）者慎用。

## 【注意事项】

### 概述

本品不可用于儿童，由于缺少这方面的临床经验。

对于有低钙血症或其他骨骼和矿物质代谢紊乱的患者，在开始本品治疗前应当有效治疗低钙血症以及其它骨骼和矿物质代谢异常。足量摄入钙和维生素 D 对所有患者都非常重要。对无法从饮食中足量摄取的患者，应考虑钙和/或维生素 D 治疗。可能出现低钙血症，患者的血清钙水平应相应校正。

口服双膦酸盐可引起上消化道粘膜局部刺激症状。由于本品有此类潜在刺激作用并有可能使潜在疾病恶化，因此，上消化道活动性病变（如：确诊为 Barrett 氏食管症，吞咽困难，其它食管疾病，胃炎，十二指肠炎或溃疡）患者慎用。

口服双膦酸盐患者中有用药不良经验的报道，例如食管炎、食管溃疡和食管糜烂，部分为重度反应且需住院治疗，但很少引起出血或食管狭窄或穿孔。未遵守用药指导的患者和/或发生食管刺激可能症状后继续口服双膦酸盐的患者中，重度食管不良反应发生风险似乎更高。患者需特别注意并能遵守指导用药。

治疗过程中医生需注意患者出现的任何食管不良反应前驱症状和体征，如果治疗过程中患者出现食管刺激可能症状，如出现吞咽困难、吞咽痛、胸骨后痛或新的或加重的烧灼感等症状，应告知患者中止使用本品并及时就医。

临床对照研究中未报道会增加胃和十二指肠溃疡发生的风险，但上市后已有口服双膦酸盐致胃和十二指肠溃疡的病例报告，部分为出现了并发症的严重病例。

由于非甾体类抗炎药会引起胃肠道刺激症状，在和本品同时口服时应特别注意。

不慎通过动脉内或静脉外给药(无特殊推荐原因)可引起组织损伤，因此，本品应通过静脉给药。

在接受伊班膦酸治疗的患者中，已有速发过敏性反应/休克病例报告，包括致死性事件报告。

当以静脉滴注方式给药时，应配备随时可用的适宜的医疗支持和监测措施。如果出现速发过敏反应或其他超敏反应/过敏反应，应立即停止滴注并且给予相应的治疗。

颌骨坏死在接受双膦酸盐治疗的患者中已有报道。多数病例来自于接受牙科治疗的癌症患者，但部分来自于绝经后骨质疏松症及其他疾病的患者。已知颌骨坏死的危险因素包括癌症，伴随治疗（如化疗（包括使用血管生成抑制剂），放疗，皮质类固醇激素）及伴随疾病（如贫血，

凝血病，感染，已有齿科疾病)。多数报道病例来自于静脉注射双膦酸盐的患者，但部分来自于口服治疗的患者。

在治疗期间，这些患者应尽可能避免进行有创齿科手术。对于在双膦酸盐治疗期间发生下颌骨坏死的患者，齿科手术可能导致病情恶化。对需要进行齿科手术的患者，目前尚无资料表明中断双膦酸盐治疗是否能够降低下颌骨坏死的危险。主治医师应根据患者个体的受益/风险评价进行临床判断，指导每个患者的管理计划。

在接受双膦酸盐药物（包括伊班膦酸）治疗的患者中，也有其他口颌面部，包括外耳道骨坏死的病例报告。风险因素与颌骨坏死相似。其他风险因素可能包括反复性轻微创伤（如：习惯性使用棉签）。对于伴有耳部症状，包括慢性耳感染的患者，在使用双膦酸盐药物时，应注意发生外耳道骨坏死的可能性。

在乳腺癌引发的转移性骨病患者中开展了随机、安慰剂对照的临床研究，尚未发现长期接受本品治疗可引起肾功能恶化的证据。尽管如此，根据对各个患者的临床评价，还是需要检测接受本品治疗患者的肾功能、血清钙浓度、磷酸盐浓度和镁浓度。

有心衰危险性的病人应避免过度水化。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠目录 C

妊娠和哺乳期妇女不应使用本品。

#### 妊娠

生育研究中，静脉注射伊班膦酸 1.2mg/kg/day 削弱了雌性大鼠的受孕能力，口服伊班膦酸 1.0 至 16.0mg/kg/day 和静脉注射 1.2mg/kg/day 时降低着床点的数量。口服伊班膦酸 5.0 至 20mg/kg/day 和静脉注射 0.05 至 0.5mg/kg/day 影响自然分娩（难产）。没有证据显示伊班膦酸对大鼠有任何胚胎毒性或致畸的影响。大鼠口服伊班膦酸 10 至 100mg/kg/day 或静脉注射 1mg/kg/day 时，内脏变异（肾盂输尿管综合症）增加。伊班膦酸应用于兔时，当剂量达到口服 20mg/kg/day 或静脉注射 0.07mg/kg/day 时，没有证据显示任何胚胎毒性或致畸的影响。

尚无妊娠妇女使用本品的临床经验。

#### 哺乳

对伊班膦酸能否通过人类乳汁排泌目前尚不清楚。研究显示，哺乳期大鼠静脉内注射本品后，在其乳汁中可检测到低水平的伊班膦酸。

邦罗力不应当在哺乳期使用。

### 【儿童用药】

本品不能用于儿童，因为缺乏这方面的临床经验。

### 【老年用药】

见“用法用量”。

### 【药物相互作用】

邦罗力不应当与含钙溶液混合。

在多发性骨髓瘤患者中，没有观察到本品与美法仑/泼尼松龙并用时产生相互作用。

其它在绝经后妇女中进行的药物相互作用研究显示，本品与他莫昔芬或者激素替代治疗（雌激素）之间没有任何潜在的相互作用。

健康男性志愿者和绝经后妇女，静脉注射雷尼替丁使伊班膦酸生物利用度增加约 20%（在伊班膦酸生物利用度的正常范围内），这可能是由于胃酸减少引起。但当本品与 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂或其他增加胃内 pH 值的药物合用时，不需要调整剂量。

在药物清除方面，未发现具有临床意义的药物相互作用。伊班膦酸仅通过肾脏排泄清除，且未经任何生物转换。其排泄途径似乎不包括已知与其它活性成分排泄相关的酸碱转运系统。此外，伊班膦酸对主要的人肝脏 P450 同工酶无抑制作用，而且不能诱导大鼠肝脏细胞色素 P450 系统。由于在治疗浓度时与血浆蛋白结合较少，因此伊班膦酸不能替代其它活性成分。

建议双膦酸盐与氨基糖甙类药物并用时应当谨慎，因为两者均可导致延迟性血钙降低。还应当注意可能伴发的低镁血症。

在临床研究当中，邦罗力还与常规抗癌药物、利尿药、抗生素和镇痛药并用，未出现临床显著的相互作用。

药物相互作用研究仅在成人中进行。

### 【药物过量】

至今尚无本品急性中毒的经验。

由于临床前试验中高剂量本品对肝和肾脏均有毒性，因此治疗中应监测肝肾功能。

如出现治疗相关的低钙血症（血钙水平很低），可予静脉葡萄糖酸钙纠正。

## 【药理毒理】

伊班膦酸属双膦酸盐化合物，能特异地作用于骨组织，对骨骼的特异性选择作用是由于双膦酸盐对骨骼中的无机物具有高度亲和性。双膦酸盐通过抑制破骨细胞的活性起作用，但其确切的作用机理尚不清楚。

体内试验中，伊班膦酸能预防因性腺功能丧失、维甲酸类化合物、肿瘤或肿瘤提取物引起的骨质破坏。通过对 Ca45 的代谢动力学研究和试验中观察到与骨结合的带放射性标记四环素从骨骼中的释放，证实了伊班膦酸能抑制骨的内源性重吸收。

当伊班膦酸的剂量远高于药理学有效剂量时，对成骨过程无任何影响。

研究表明，伊班膦酸抑制肿瘤引起的溶骨现象、尤其对肿瘤性高钙血症的临床治疗特点是能使血钙水平和尿钙排泄下降。

## 【药代动力学】

在正常健康志愿者体内进行了伊班膦酸 0.5、1.0、2.0 毫克单次静脉注射后的药代动力学研究，在 20 例绝经后妇女体内进行了 2.0、4.0、6.0 毫克单次静脉注射后的药代动力学研究。结果显示下列药代动力学参数与给药剂量无关：终末半衰期，10-16 小时；总清除率 130ml/min；肾脏清除率 88ml/min；肾脏重吸收率（0-32 小时）60%；表观分布容积 150L。伊班膦酸的体内清除过程分两相进行。静脉给药后部分以原形经尿排出，其余部分与骨组织结合。

伊班膦酸单次 2、4 和 6 毫克静脉滴注 2 小时给药，其药代动力学参数与剂量相关。单次 6 毫克静脉滴注 2 小时后的血清峰浓度为 328ng/ml，而单次 2 毫克静脉滴注 2 小时后的峰浓度为 246ng/ml。

目前，尚无高钙血症、肝或肾功能不全时的药代动力学资料。

伊班膦酸与血浆蛋白的结合率与其血清浓度无关。当伊班膦酸浓度达 2000ng/ml 时，其蛋白结合率为 99%，但治疗剂量下不会达到如此高的血药浓度。虽然推测伊班膦酸可能与骨组织长期结合，但缺乏相关的临床资料。

### 特殊人群的药代动力学

#### 性别

伊班膦酸在男性和女性中的生物利用度和药代动力学相似。

#### 人种

在伊班膦酸的体内分布方面，没有证据表明亚州人和高加索人之间存在临床相关的种族间差异。非洲人种患者相关数据很少。



## 肾损害患者

不同程度肾损害患者中的伊班膦酸暴露水平与肌酐清除率(CLcr)有关。

## 静脉内给药

单剂 2mg，静脉注射（滴注时间 15 分钟）后，与健康志愿者相比，重度肾损害受试者（CLcr 的平均值估计=21.2 mL/min）的平均  $AUC_{0-24h}$  升高了 110%。单剂 6mg，静脉注射（滴注时间 15 分钟）后，与健康志愿受试者（CLcr 的平均值估计=120mL/min）相比，轻度肾损伤患者（CLcr 的平均值估计=68.1mL/min）和 中度肾损伤患者（CLcr 的平均值估计=41.2 mL/min）的平均  $AUC_{0-24}$  分别升高了 14%和 86%。轻度肾损伤患者的平均  $C_{max}$  没有升高，中度肾损伤患者的平均  $C_{max}$  升高了 12%。轻度肾损害患者(CLcr $\geq$ 50 且 $<$ 80 mL/min)无需调整静注剂量。对于为了预防在乳腺癌和骨转移疾病患者中发生的的骨骼不良事件而接受治疗的中度 (CLcr  $\geq$ 30 且  $<$ 50 mL/min)或重度(CLcr  $<$ 30 mL/min)肾损害患者，建议调整其静注剂量。

## 口服给药

重度肾损害患者 (CLcr  $<$ 30 mL/min) 口服伊班膦酸 10mg/天，治疗 21 天后，药物血浆浓度比肾功能正常患者(CLcr $\geq$ 80mL/min)高 2-3 倍。治疗后重度肾损害患者的伊班膦酸的总清除率降低至 44mL/min，而肾功能正常患者为 129mL/min。轻度肾损害患者(CLcr $\geq$ 50 且  $<$ 80mL/min)无需调整口服剂量。对于中度(CLcr $\geq$ 30 且 $<$ 50mL/min)或重度(CLcr $<$ 30mL/min)肾损害患者，建议调整其口服剂量。

标准的 4 小时血液透析后，体内约 37%的伊班膦酸可以被清除出体外。

## 肝损害患者

目前还没有肝损伤患者服用伊班膦酸的药代动力学资料。由于伊班膦酸在体内不经过代谢，直接通过肾排泄和骨摄取的方式清除，因此肝脏在该药的清除中不发挥作用。因此对于肝功能受损患者，无需调整药物剂量。另外，由于在治疗浓度下，药物与血浆蛋白结合率（85%）低，伴有重度肝病的低蛋白血症患者血浆游离药物浓度也不会出现与临床相关的显著升高。

## 老人

多因素分析发现，年龄不是影响药代动力学参数的独立因素。由于随年龄的增长肾功能会逐渐减退，这是需要考虑年龄的唯一因素。

儿童

对于 18 岁以下患者，尚无应用伊班膦酸的资料。

**【贮藏】**

室温保存（15-25℃）。

稀释后的静脉注射液 2-8℃ 可稳定 24 小时，未用的溶液应丢弃。

**【包装】**

2 毫升：2 毫克 西林瓶装 1 瓶/盒

6 毫升：6 毫克 西林瓶装 1 支，5 支/盒

**【有效期】**

60 个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20000340 2 毫升：2 毫克

进口药品注册标准 JX20050130 6 毫升：6 毫克

**【批准文号】**

进口药品注册证号 H20150096 2 毫升：2 毫克

进口药品注册证号 H20150097 6 毫升：6 毫克

**【生产企业】**

公司名称：Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地 址：Schoenmattstrasse 2, 4153 Reinach, Switzerland

生 产 厂：Roche Diagnostics GmbH

地 址：Sandhoferstrasse 116, 68305 Mannheim, Germany

国内联系：上海罗氏制药有限公司

地 址：上海市龙东大道 1100 号

电话号码:021-28922888(总机)

传真号码:021-50801800

产品热线:400-820-8780,800-820-8780

网 址:[www.roche.com.cn](http://www.roche.com.cn)

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：

<http://www.roche.com.cn>