

核准日期：2020年05月07日  
修改日期：2021年01月29日

## 伊班磷酸钠注射液说明书

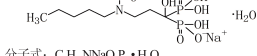
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：伊班磷酸钠注射液  
英文名称：Sodium Ibandronate Injection  
汉语拼音：Yibanlinsuanna Zhusheyey

### 【成分】

主要成分：伊班磷酸钠  
化学名称：1-羟基-3-(N-甲基正戊基)-丙二基二磷酸一钠盐一水合物。  
化学结构式：



分子式：C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NaO<sub>7</sub>·H<sub>2</sub>O

分子量：359.24

辅料：氯化钠、冰醋酸、醋酸钠、注射用水。

本品为无色澄明液体。

### 【适应症】

治疗绝经后骨质疏松症；  
预防乳腺癌转移患者骨相关事件的发生（包括病理性骨折、需放疗或手术的骨并发症）；  
治疗伴有或不伴有骨转移的恶性肿瘤引起的高钙血症。

### 【规格】

1ml:1mg（以 C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NaO<sub>7</sub> 计）

### 【用法用量】

本品仅供静脉使用，应在医院内由有经验的专业医护人员实施治疗。

**1. 用于治疗绝经后骨质疏松症：**本品的推荐剂量为一次2mg，每3个月一次。取本品2mg稀释于不含钙离子的0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液250ml中缓慢静脉滴注，时间不少于2小时。患者必须补充钙和维生素D。【注意】注意事项部分。如果错过了一次滴注，在方便时应尽快补上。此后，从最后一次静脉滴注之日起，应该安排好每3个月静脉滴注一次。

伊班磷酸钠治疗骨质疏松的最佳疗程尚未确定，接受治疗的患者应定期评估继续治疗的必要性。低风险骨折患者在接受治疗3-5年后应考虑停药，停止治疗的患者应定期再次评估骨折风险。

**2. 用于预防乳腺癌转移患者骨相关事件：**本品的推荐剂量为6mg，每3-4周一次。稀释于不含钙离子的0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液500ml中缓慢静脉滴注，时间不少于2小时。

**3. 用于治疗伴有或不伴有骨转移的恶性肿瘤引起的高钙血症：**在用本品治疗前应给予0.9%氯化钠溶液进行充分的水化治疗。本品用量应根据高钙血症的严重程度和肿瘤类型决定。推荐中度高钙血症患者（经白蛋白校正后血清钙浓度<3mmol/l或<12mg/dl）给予单次2mg剂量，重度高钙血症患者（经白蛋白校正后血清钙浓度≥3mmol/l或≥12mg/dl）给予单次4mg剂量。

取本品4mg稀释于不含钙离子的0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液500ml中缓慢静脉滴注，时间不少于2小时。一般情况下，本品只给一次使用。多数患者升高的血清钙浓度可在7天内降至正常范围。对复发或疗效不理想的患者可考虑再次给药治疗。临床研究中最高剂量为6mg，但本剂量并未使疗效进一步增加。在给药2-4mg的患者，病情复发（经白蛋白校正后血清钙浓度再次升高>3mmol/l）的中位时间为18-19天。给药达6mg的患者，中位复发时间为26天。

\* 经白蛋白校正的血清钙（mmol/L）= 血清钙（mmol/L）- [0.02 × 白蛋白（g/L）] + 0.8 或经白蛋白校正的血清钙（mg/dl）= 血清钙（mg/dl）- 0.8 × [4 - 白蛋白（g/dl）]

肾功能不全者用藥：

国内尚缺乏肾功能不全患者的研究数据，以下为国外临床用药剂量推荐（参见【药代动力学】部分）。

骨质疏松症患者：本品国外说明书推荐的用法用量为一次3mg，在15-30秒内静脉注射，每3个月一次。对于轻度或中度肾功能不全者（肌酐清除率≥30ml/min）无需调整剂量，重度肾功能不全者（肌酐清除率<30ml/min），因临床研究资料比较有限，不建议使用伊班磷酸钠注射液。

高钙血症和恶性肿瘤骨转移患者：

肌酐清除率 (CLer)	剂量 / 输注时间 <sup>1</sup>	输注体积 <sup>2</sup>
50 ≤ CLer < 80 ml/min	6mg / 15min	100ml
30 ≤ CLer < 50 ml/min	4mg / 1h	500ml
< 30 ml/min	2mg / 1h	500ml

1、每3-4周一次。2、0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液。

肝功能受损者用藥：无需调整剂量（参见【药代动力学】部分）。

### 【不良反应】

据国外文献报道：

#### 临床试验中的不良反应

本节主要描述了国外临床试验中观察到的与接受伊班磷酸钠治疗相关的不良反应。

不良反应频率按从高分到低低的顺序，标准如下：十分常见（≥10%），常见（≥1%和<10%），偶见（≥0.1%和<1%），罕见（≥0.01和<0.1%）和十分罕见（≤0.01%）。

#### 肿瘤引起的高钙血症的治疗：

在该适应症中主要进行了五项临床试验，包括上市前和上市后临床试验（MF 4104，MF 4223，MF 4302，MF 4442，MF 4490研究）。按推荐剂量静脉注射伊班磷酸钠，治疗中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列举了在五项临床试验中接受2mg和4mg剂量伊班磷酸钠的352例患者记录的不良事件（事件记录时无论因果关系如何）。

表1 伊班磷酸钠治疗肿瘤引起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 罕见：寒战	39 (11.1) 2 (0.6) 1 (0.3)

注：MF 4104：开放，多中心I期临床研究，评估单次静脉注射不同剂量伊班磷酸钠治疗高钙血症患者的有效性及耐受性。MF 4223：开放，随机，多中心II期剂量探索性临床研究，评估单次静脉注射伊班磷酸钠（0.6mg, 1.1mg, 2.0mg）治疗高钙血症患者的有效性和安全性。

MF 4302：双盲，随机，多中心剂量探索性临床研究，评估单次静脉注射伊班磷酸钠（2.0mg, 4.0mg, 6.0mg）治疗高钙血症患者的有效性和安全性（II期）。

MF 4442：开放，多中心临床研究，描述单剂伊班磷酸钠（2mg和4mg）治疗高钙血症患者中的安全性（IV期）。

MF 4490：多中心，单剂，开放，随机对照临床研究，评估伊班磷酸钠（2mg和4mg）与帕米膦酸二钠（15.30, 60及90mg）在4周内治疗高钙血症患者的有效性和安全性（IV期）。

本表格总结了上述研究中伊班磷酸钠2mg和4mg剂量的数据。事件记录时无论因果关系列表定结果如何。  
肾排泄量减少通常伴随血清钙水平的下降，无需采取任何治疗措施。血清钙可能下降到低钙血症水平。

#### 已报告的频率较低的其它反应如下：

##### 免疫性疾病类病：

十分罕见：过敏反应

##### 皮肤和皮下组织疾病：

十分罕见：血管神经性水肿

##### 呼吸系统、胸腔和纵膈疾病：

十分罕见：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。

##### 乳腺癌骨转移骨相关事件的预防

伊班磷酸钠在乳腺癌骨转移患者中按照推荐剂量（6mg）进行了与安慰剂的对照临床试验（MF 4265），表2中列出了接受伊班磷酸钠治疗患者发生率高于安慰剂治疗组的可能与药物有关的常见不良反应。

表2 6mg 伊班磷酸钠预防乳腺癌骨转移骨相关事件临床试验中发生率高于安慰剂的常见不良反应

不良反应	安慰剂 (n=157) No (%)	伊班磷酸钠 6mg (n=152) No (%)	不良反应	安慰剂 (n=157) No (%)	伊班磷酸钠 6mg (n=152) No (%)
感染和便秘			皮肤和皮下组织异常		
感染	1 (0.6)	2 (1.3)	皮肤病	0 (0.0)	2 (1.3)
内分泌异常			凝斑	0 (0.0)	2 (1.3)
甲状旁腺功能抑制	1 (0.6)	2 (1.3)			

神经系统异常	4 (2.5)	9 (5.9)	骨骼肌肉和结缔组织异常	6 (3.8)	8 (5.3)
头痛	4 (2.5)	9 (5.9)	肌痛	1 (0.6)	2 (1.3)
头晕	2 (1.3)	4 (2.6)	关节痛	0 (0.0)	2 (1.3)
味觉障碍（味觉反常）	0 (0.0)	2 (1.3)	关节功能障碍 骨关节炎	0 (0.0)	2 (1.3)
眼部异常			全身性反应		
白内障	1 (0.6)	2 (1.3)	衰弱	8 (5.1)	10 (6.6)
心脏疾病			流感样症状	2 (1.3)	8 (5.3)
心室传导阻滞	1 (0.6)	2 (1.3)	外周水肿	2 (1.3)	3 (2.0)
呼吸系统、胸腔和纵膈疾病			口渴	0 (0.0)	2 (1.3)
咽炎	0 (0.0)	3 (2.0)			
胃肠道疾病			检查		
腹泻	1 (0.6)	8 (5.3)	γ-转氨酶升高	1 (0.6)	4 (2.6)
消化不良	5 (3.2)	6 (3.9)	肌肝升高	1 (0.6)	3 (2.0)
呕吐	2 (1.3)	5 (3.3)			
胃肠道疼痛	2 (1.3)	4 (2.6)			
牙科疾病	0 (0.0)	3 (2.0)			

注：MF 4265：双盲，随机，安慰剂对照，多中心研究，评估在乳腺癌骨转移患者中静脉注射伊班磷酸钠2mg或6mg，每4周一次，至少60周长期治疗的有效性和安全性（III期）。

#### 其它较低频率（<1%）的不良反如下：

感染和侵袭：膀胱炎、阴道炎、口腔念珠菌感染。

良性肿瘤和恶性肿瘤（包括囊肿和息肉）；良性的皮肤赘生物。

血液和淋巴系统：贫血、恶液质。

新陈代谢和营养异常：低磷血症。

精神紊乱，睡眠障碍、焦虑、情绪不稳定。

神经系统异常：脑血管疾病、神经根损害、健忘症、偏头痛、神经痛、过度紧张、感觉过敏、口周感觉异常、嗅觉异常。

耳和内耳异常：耳聋。

心脏疾病：心肌缺血、心血管疾病、心悸。

血管疾病：高血压、淋巴水肿、静脉曲张。

呼吸系统、胸腔和纵膈疾病：肺水肿、喘鸣。

胃肠道疾病：肠胃炎、吞咽困难、胃炎、口腔潰瘍、肠炎。

肝胆疾病：胆石症。

皮肤和皮下组织异常：皮疹、脱发。

肾和泌尿系统异常：尿潴留、肾衰竭。

生殖系统和乳腺疾病：盆腔疼痛；盆腔疼痛。

全身和给药部位异常：低体温。

检查：血液碱性磷酸酶升高、体重降低。

损伤，中毒及医疗处置并发症：损伤、注射部位疼痛。

#### 绝经后的妇女骨质疏松症的治疗

##### 每日一次口服片剂

每日一次口服2.5mg的伊班磷酸钠片的临床研究持续了3年，在3577例41-82岁的绝经后的骨质疏松症的妇女中进行，安慰剂组1134例，2.5mg每日口服伊班磷酸钠组1140例。这些临床试验纳入原有胃肠道疾病及合并使用非甾体抗炎药、质子泵抑制剂和H2拮抗剂的患者。所有患者接受每日500mg钙和400国际单位维生素D<sub>3</sub>的治疗。每日口服2.5mg的伊班磷酸钠的安全性资料与安慰剂类似，多数的不良事件是轻度中度，不会导致停药。安慰剂组的全因死亡率为1%，2.5mg每日口服伊班磷酸钠组为1.2%。严重不良事件的发生率在安慰剂组为20%，2.5mg每日口服伊班磷酸钠组为23%，患者因不良事件而退出治疗的发生率，在2.5mg每日口服伊班磷酸钠组和安慰剂组中均为17%。总之，按照人体器官系统，每日口服伊班磷酸钠和安慰剂不存在差异，消化系统不良事件是停止治疗的主要原因。

表3 每日口服2.5mg的伊班磷酸钠片治疗和预防骨质疏松症研究中出现频率超过2%的不良事件。

人体系统 / 不良反应	安慰剂 % (n=1134)	每日2.5mg 伊班磷酸钠 % (n=1140)	人体系统 / 不良反应	安慰剂 % (n=1134)	每日2.5mg 伊班磷酸钠 % (n=1140)
全身性反应			骨骼肌肉系统		
背痛	12.2	13.5	肌痛	5.1	5.7
肢体疼痛	6.4	7.8	关节功能障碍	3.3	3.6
感染	3.4	4.3	关节炎	2.7	3.2
衰弱	2.3	3.5			
过敏反应	1.9	2.5			
消化系统			神经系统		
消化不良	9.8	11.9	头痛	5.8	6.5
腹泻	6.0	6.8	头晕	2.6	3.7
牙齿异常	2.3	3.5	眩晕	2.5	3.0
呕吐	2.1	2.7	神经根损伤	1.9	2.2
胃炎	1.9	2.2			
			呼吸系统		
代谢和营养异常			上呼吸道感染	33.2	33.7
高胆固醇血症	4.2	4.8	支气管炎	6.8	10.0
			肺炎	4.3	5.9
			咽炎	1.5	2.5
			泌尿生殖系统		
			泌尿道感染	4.2	5.5

#### 每3个月一次的静脉注射的 DIVA 研究

在为期1年的，双盲，多中心的研究中（BM 16550），对绝经后妇女使用伊班磷酸钠注射液，每3个月一次静脉注射3mg和每日口服2.5mg片剂进行比较，两种给药方式的安全性和耐受性资料类似，严重不良事件的发生率在每日口服伊班磷酸钠2.5mg组为8.0%，3个月一次静脉注射伊班磷酸钠组为7.5%。患者因为不良事件停止治疗的，每日口服2.5mg伊班磷酸钠组为6.7%，每3个月3mg的静脉注射组为8.5%。具体见表4（不良事件与用药物的因果关系不确定）。

表4 每3个月一次静脉注射伊班磷酸钠3mg或每日口服2.5mg的伊班磷酸钠发生率至少2%的不良事件

人体系统 / 不良事件	伊班磷酸钠 2.5mg 每日口服 % (n=465)	伊班磷酸钠 每3个月静脉注射 % (n=469)	人体系统 / 不良事件	伊班磷酸钠 2.5mg 每日口服 % (n=465)	伊班磷酸钠 每3个月静脉注射 % (n=469)
感染和侵袭			神经系统异常		
流感	8.0	4.7	头晕	2.8	1.9
鼻咽炎	6.0	3.4	头痛	2.6	3.6
膀胱炎	3.4	1.9	循环系统障碍		
胃肠炎	3.4	1.5	高血压	7.1	5.3
泌尿道感染	3.2	2.6	精神紊乱		
支气管炎	2.8	2.1	失眠	2.6	1.1
上呼吸道感染	2.8	1.1	抑郁	2.2	1.3
胃肠道系统			全身和给药部位异常		
腹痛·	5.6	5.1	流感样症状*	1.1	4.9
消化不良	4.3	3.6	疲劳	1.1	2.8
恶心	4.3	2.1			
便秘	4.1	3.4	皮肤和皮下组织异常		
腹泻	2.4	2.8	红疹#	2.6	2.3
胃炎	2.2	1.9			
骨骼肌肉和结缔组织系统异常			代谢和营养系统异常		
关节痛	8.6	9.6	高胆固醇血症	4.3	1.5
背痛	7.5	7.0			
局限性关节炎	2.4	1.5			
肢体疼痛	2.2	2.8			
肌痛	0.9	2.8			

注：BM16550：双盲，随机，平行，多中心研究，评估两种静脉注射伊班磷酸钠剂量方案（2mg/2月一次或3mg/3月一次）与2.5mg每日一次口服伊班磷酸钠片剂治疗绝经后骨质疏松症患者的有效性和安全性（III期）。

