

核准日期：2006年12月8日

修改日期：2009年10月13日；2011年9月29日；2015年8月19日；2016年5月9日；
2016年5月12日；2019年3月4日；2020年5月27日

注射用盐酸伊达比星说明书

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：注射用盐酸伊达比星

商品名称：善唯达®

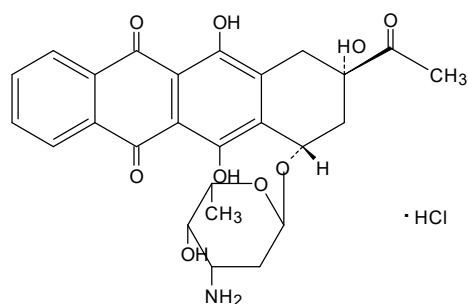
英文名称：Idarubicin Hydrochloride For Injection

汉语拼音：Zhusheyong Yansuan Yidabixing

[成份]

化学名称：(7S, 9S) -9-乙酰基-7, 8, 9, 10-四氢-6, 7, 9, 11-四羟-7-O-(2, 3, 6-三脱氧-3-氨基- α -L-来苏-己-吡喃糖)-5, 12-骈四苯盐酸盐

化学结构式：



分子式： $C_{26}H_{27}NO_9 \cdot HCl$

分子量：533.97

辅料名称：乳糖

[性状]

本品为橙红色的疏松冻干块状物。

[适应症]

本品为抗有丝分裂剂和细胞毒制剂。

用于成人未经治疗的急性非淋巴细胞性白血病（ANLL）的诱导缓解和成人复发和难治性ANLL的诱导缓解。

另外，用于成人和儿童急性淋巴细胞性白血病（ALL）的二线治疗。

[规格]

(1) 5mg, (2) 10mg

[用法用量]

急性非淋巴细胞性白血病（ANLL）：

在成人急性非淋巴细胞性白血病，与阿糖胞苷联合用药时的推荐剂量为每天静脉注入 12mg/m²，连续使用三天。另一用法为单独和联合用药，推荐剂量为每天静脉注射 8mg/m²，连续使用五天。

急性淋巴细胞性白血病（ALL）：

作为单独用药，成人急性淋巴细胞性白血病的推荐剂量为每天静脉注入 12mg/m²，连续使用三天；儿童 10mg/m²，连续使用三天。

然而，所有推荐的给药剂量均应根据患者的血象，以及在联合用药方案中其他细胞毒药物的使用剂量而调整。通常，按体表面积计算剂量。

本品仅用于静脉注射。

建议在检查针头确实是在静脉内后，将溶解后的本品经过滴注生理盐水通畅的输注管与生理盐水一起在 5—10 分钟内注入静脉内。这样可减少血栓形成或药物外溢后引起严重蜂窝组织炎及坏死的风险。小静脉注射或在同一静脉内反复注射可能造成静脉硬化。

使用介绍

瓶内药物处于负压状态，以使溶液配制时减少气雾形成。插入针头后应特别小心。在配制药液时必须避免吸入任何气雾。

将冻干粉剂溶于注射用水制备注射液，5ml 溶剂溶解 5mg 本品，10ml 溶剂溶解 10mg 本品。

本品仅可用于静脉给药。

[不良反应]

据报道，伊达比星治疗可引起以下不良反应（不按照发生频率的顺序排列）：

感染和侵染： 感染、脓毒血症/败血症。单独使用本品或与阿糖胞苷合用会产生严重的、有时甚至是致命的感染

良性、恶性及性质不明肿瘤： 继发性白血病 (急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征)

血液和淋巴系统异常： 贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少

免疫系统异常： 速发过敏反应

代谢与营养异常: 厌食、脱水、高尿酸血症

神经系统异常: 脑出血

心脏功能异常: 房室传导阻滞、束支传导阻滞、充血性心力衰竭、心肌炎、心包炎、窦性心动过速、快速性心律失常、心动过缓、心肌梗塞

血管异常: 出血、潮红、静脉炎、休克、血栓性静脉炎、血栓栓塞

胃肠道异常: 腹痛或烧灼感、结肠炎(包括严重小肠结肠炎/中性粒细胞减少性小肠结肠炎伴穿孔)、腹泻、糜烂/溃疡、食管炎、消化道出血、粘膜炎/口腔炎、恶心、呕吐、腹痛

皮肤和皮下组织异常: 肢端红斑、脱发、放射性皮炎(“放射线回忆反应”)、局部毒性、皮疹/瘙痒、皮肤改变、皮肤和指甲色素沉着、荨麻疹

肾脏和泌尿系统异常: 给药后尿液呈红色, 持续 1 - 2 天

全身和给药部位异常: 发热、出血、脱水

检查: 无症状的左室射血分数降低、ECG 异常(如: 非特异性 ST 段改变)、肝酶和胆红素升高

造血系统异常: 明显的骨髓抑制是最严重的不良反应, 但这对清除白血病细胞是必要的。在给药后的 10-14 天白细胞和血小板数降至最低值, 在第三周细胞计数通常可恢复至正常值。在严重的骨髓抑制期, 有报道因感染和/或出血引起的死亡。骨髓抑制的临床表现可以有发热、感染、脓毒血症、败血症、感染性休克、出血和组织缺氧, 这些可导致死亡。若发生发热性中性粒细胞减少, 建议静脉给予抗生素治疗。

心脏毒性: 危及生命的 CHF(充血性心力衰竭)是蒽环类药物引起的最严重的心肌病, 表现为累积性的剂量限制性毒性。

儿童患者: 成人和儿童中发生的不良反应类似, 除了儿童对蒽环类药物诱发的心脏毒性更加易感。

[禁忌]

- 对伊达比星或其辅料、其他蒽环类或蒽二酮类药物过敏
- 严重肝功能损害
- 严重肾功能损害
- 严重心肌功能不全
- 近期发生过心肌梗塞
- 严重心律失常
- 持续的骨髓抑制

- 曾以伊达比星和/或其他蒽环类和蒽二酮类药物最大累积剂量治疗
- 治疗期间应停止哺乳

另请参阅 [孕妇及哺乳期妇女用药]。

[注意事项]

一般 伊达比星必须在有使用细胞毒药物经验的医生指导下使用。

伊达比星治疗开始前，患者应已从之前的细胞毒药物治疗的急性毒性反应(如口腔炎、中性粒细胞减少、血小板减少、全身性感染)中恢复。

心功能 使用蒽环类药物有发生心脏毒性的风险，表现为早期（即急性）或晚期（即迟发）事件。

早期（即急性）事件 伊达比星的早期心脏毒性主要包括窦性心动过速和/或心电图(ECG)异常，如非特异性 ST-T 波改变、快速性心律失常，包括室性早搏和室性心动过速、心动过缓、以及房室和束支传导阻滞都有报道。这些不良事件通常对后续的迟发性心脏毒性的发生并无预示作用，很少有临床意义，而且通常无需为此停止伊达比星治疗。

晚期（即迟发）事件 迟发性心脏毒性通常在治疗后期或在治疗结束后 2 至 3 个月内发生，但也有报道在治疗结束后数月或数年出现的迟发性事件。迟发性心肌病可表现为左心室射血分数(LVEF)降低和/或充血性心力衰竭(CHF)的症状和体征，如呼吸困难、肺水肿、坠积性水肿、心脏肥大、肝脏肿大、少尿、腹水、胸腔积液和奔马律。也有亚急性症状，如心包炎/心肌炎的报道。蒽环类药物引起的最严重的心肌病为危及生命的充血性心力衰竭，是药物的累积剂量限制性毒性。

尚未规定静脉注射或口服伊达比星的累积剂量上限。但据报道，接受静脉注射剂量累积达 150 - 290mg/m²的患者中有 5%发生与伊达比星相关的心肌病。现有的数据显示，口服伊达比星总累积剂量可达 400mg/ m²，提示其导致心脏毒性的可能性较小。

在使用伊达比星治疗前，需要进行心脏功能的评估，而且在整个治疗期间需要监测心脏功能，以尽可能地减少发生严重心脏功能损害的风险。在治疗期间定期监测左室射血分数(LVEF)，一旦出现心脏功能损害的表现立即停用伊达比星就可能减小发生的风险。可以运用 MUGA 扫描（多门核素血管造影术）或者超声心动图（ECHO）对心脏功能进行反复的量化评估（对 LVEF 的评估）。推荐在基线的时候进行心电图、MUGA 扫描或者 ECHO 检查，特别适合于那些具有高危风险因素的患者。应反复进行 MUGA 扫描或 ECHO 检查以评估左室射血分数，尤其是在使用高累积剂量蒽环类药物时。这种评估技术在随访期间也应坚持使用。随访过程中，用于监测评估的技术要保持一致。

发生心脏毒性的危险因素包括活动性的或者是非活动性的心血管疾病、目前或既往接受过纵膈/心脏周围区域的放射治疗、之前用过其他蒽环类药物或者蒽二酮药物、同时使用其他抑制心肌收缩功能的药物或者具有心脏毒性的药物（例如曲妥珠单抗）。除非患者的心功能得到严密的监测，否则蒽环类药物包括伊达比星不能与其他具有心脏毒性的药物同时使用。患者在停止使用其他具有心脏毒性的药物（特别是具有长半衰期的药物例如曲妥珠单抗）之后接受蒽环类药物可能也会增加发生心脏毒性的风险。已报告的曲妥珠单抗的半衰期是变化的，曲妥珠单抗在血循环中可以持续至7个月。因此，如果可能，医师应该在停用曲妥珠单抗之后的7个月内避免使用以蒽环类药物为基础的治疗。如果在该时间之前需要使用蒽环类药物，须密切监测心脏功能。

对接受高累积剂量伊达比星及具有高危风险的患者应进行严格的心脏功能的监测。然而无论是否存在心脏毒性风险因素，累积剂量较低时仍有可能发生心脏毒性。

婴儿和儿童似乎对伊达比星诱发的的心脏毒性更加易感，必须长期进行定期的心脏功能评估。

伊达比星和其他蒽环类或蒽二酮类药物的毒性作用可能是累加的。

血液毒性 伊达比星是强烈的骨髓抑制剂。所有患者使用治疗剂量的本品都会出现严重的骨髓抑制。使用伊达比星前及每个周期都应进行血液学检查，包括白细胞（WBC）计数。剂量依赖性的、可逆的白细胞减少和/或粒细胞减少（中性粒细胞减少）是伊达比星主要的血液学毒性，并且是伊达比星最常见的急性剂量限制性毒性。白细胞减少或中性粒细胞减少通常很严重，血小板减少和贫血也有可能发生。中性粒细胞和血小板计数一般在用药后的10至14天达到最低点，但大部分患者的细胞计数会在第3周内恢复至正常范围。严重骨髓抑制的临床表现包括发热、感染、脓毒血症/败血症、感染性休克、出血、组织缺氧、甚至死亡。

继发性白血病 有报道在使用蒽环类药物包括伊达比星的患者中出现了继发性白血病，可伴或不伴白血病前期症状。下列情况下出现继发性白血病更为常见：当与作用机制为破坏DNA结构的抗癌药物联合使用时，或患者既往多次使用细胞毒药物时，或者蒽环类药物治疗剂量有所提升时。此类白血病的潜伏期通常为1~3年。

胃肠道 伊达比星会引起呕吐反应。粘膜炎（主要是口腔炎，食管炎少见）通常会发生在给药后的早期，如果情况严重，几天后可能会进展为粘膜溃疡。绝大多数的患者在给药后的第三周得以恢复。

有时，对于患急性白血病或其他疾病或接受已知会引起胃肠道并发症药物的患者口服伊达比星，偶尔会发生严重的胃肠道不良反应(如穿孔或出血)。对于出血和/或穿孔风险增高的活动性胃肠道疾病患者，医生必须权衡口服伊达比星的益处与风险。

肝功能和/或肾功能 由于肝和/或肾功能损害会影响伊达比星的分布，所以在治疗前或治疗过程中应常规进行肝肾功能的临床实验室检查（使用血清胆红素和血清肌酐作为指标）。在一

些 III 期临床试验中如果血清胆红素和/或肌酐水平超过 2.0-mg%，则禁止使用伊达比星治疗。如果胆红素水平范围在 1.2 到 2.0 -mg%，其他蒽环类药物通常会减少 50%的剂量。

肿瘤溶解综合征 使用伊达比星可能会导致高尿酸血症，其原因是伴随药物诱导的肿瘤细胞的迅速崩解而产生过度的嘌呤分解代谢(肿瘤溶解综合征)。因此在初始治疗开始后需要评估血尿酸、钾、磷酸钙、肌酐等情况。水化、碱化尿液、预防性使用别嘌呤醇以预防高尿酸血症的出现，从而尽可能的减少肿瘤溶解综合症的发生。

免疫抑制效应/感染易感性增加 对于接受化疗药物包括伊达比星而导致免疫妥协的患者接种活疫苗或者减毒活疫苗可能会产生严重甚至致命的感染。正在接受伊达比星的患者应该避免接种活疫苗。可以接种死疫苗或者灭活疫苗，但是对这些疫苗的免疫应答可能会降低。

注射部位的影响 小静脉注射或者反复注射同一静脉可能造成静脉硬化，按照推荐的给药流程可以尽可能的减少注射部位静脉硬化/血栓性静脉炎的发生。

药物外渗 伊达比星静脉注射时发生外渗会导致局部疼痛、严重组织损伤（发泡、严重蜂窝组织炎）和坏死。一旦在注射的时候发生外渗的症状和体征，应立刻停止注射。

生殖系统 建议接受伊达比星治疗的男性患者在治疗期间及治疗结束后 3 个月内采取有效的避孕措施；如适当和可能，可咨询相关机构保存精子，因为治疗可能会导致不可逆的生育功能损伤。

其他 已有报道和其他细胞毒药物一样，使用伊达比星的患者有发生血栓性静脉炎、血栓栓塞性肺炎，包括肺栓塞的情况。

对驾驶和使用机器能力的影响

未系统研究过伊达比星对驾车和操作机器能力的影响。

开始治疗前应进行足够的检查以发现是否存在全身性感染。

我们推荐以下的安全措施用于所有抗肿瘤药物：

- 操作人员必须受过药物配制及操作的良好技术训练。
- 怀孕的工作人员应避免这些操作。
- 操作者应穿戴防护服装，包括护目镜、工作袍及一次性手套和面罩。
- 药物配制应在指定区域进行（在垂直层流系统下更佳），工作台表面应铺塑料涂层的吸水纸。
- 所有用于药物配制、使用或清洗的材料包括手套等，用后应置于标有“高度危险”废弃袋内高温焚烧。

—如不慎与皮肤或眼睛接触，应立即用大量清水和肥皂、或碳酸氢钠溶液冲洗，并采取适当的医疗措施。

—药液渗出或漏出，应用 1%次氯酸钠溶液处理，然后用水冲洗，所有的清洗材料均应按上法处理。

配伍禁忌：

本品不可与肝素混合，因会产生沉淀。本品亦不得与其他药物混合。本品应避免与碱性溶液长期接触，以免引起药品降解。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

生育力损害 伊达比星可引起人类精子染色体的损害。因此接受伊达比星治疗的男性应采取有效的避孕措施。

妊娠 体外和体内的研究已经证实伊达比星具有潜在的胚胎毒性。但是没有对孕妇进行过充分的、严格对照的研究。育龄妇女应被告诫采取避孕措施。如在怀孕期间需要用药或在用药期间怀孕，应告诉患者本品对胎儿的潜在危害。在这些情况下必须由医生和患者共同决定是否用药。

哺乳 尚不清楚伊达比星或其代谢物是否经乳汁分泌。建议用本品化疗的母亲避免哺乳。

[儿童用药]参见[用法用量]

[老年用药]参见[用法用量]

[药物相互作用]

伊达比星是强烈的骨髓抑制剂，如与其他具有相似作用机制的药物组成联合化疗方案可导致毒性反应相加，尤其是骨髓/血液和胃肠道反应。与其他有潜在心脏毒性药物联合化疗时，或者是同时应用其他作用于心脏的药物（如钙离子通道拮抗剂）时，需要在整个治疗期间严密监测心脏功能。

合并用药所引起的肝肾功能的变化可能会影响伊达比星的代谢、药代动力学、治疗效果和/或毒性反应

伊达比星治疗同时或之前的 2-3 周内进行放疗可导致累加的骨髓抑制。

[药物过量]

过大剂量的本品可能在 24 小时内引起急性心肌毒性反应，一至二周内产生严重的骨髓抑制。在此期间应加强支持疗法和应用输血、无菌隔离护理等措施。也有报道蒽环类药物过量后引起的心力衰竭可于数月后出现。患者应密切观察，一旦出现心力衰竭的症状和体征时应予以常规治疗。

[药理毒理]

伊达比星是一种 DNA 嵌入剂，作用于拓扑异构酶 II，抑制核酸合成。蒽环结构 4 位的改变使该化合物具有高亲脂性，与多柔比星和柔红霉素相比提高了细胞对药物的摄入。与柔红霉素相比，伊达比星具有更广的抗肿瘤谱，静脉或口服用药对鼠白血病和淋巴瘤均有效。

人和鼠的体外实验表明，与多柔比星和柔红霉素相比，蒽环类耐药细胞对伊达比星显示出较低程度的交叉耐药性。

动物心脏毒性研究提示伊达比星比多柔比星和柔红霉素具有更高的治疗指数，其主要代谢产物伊达比星醇在体内和体外实验中均显示出抗肿瘤活性。在大鼠实验中，伊达比星醇的心脏毒性明显低于相同剂量的伊达比星。

静脉注射给药后，小鼠的 LD₅₀ 为 4.4 mg/kg，大鼠为 2.9 mg/kg，狗为 1.0 mg/kg。单剂静脉给药后，主要的靶器官为血液淋巴系统，狗的靶器官为胃肠道。

伊达比星静脉重复给药后，主要的靶器官，在大鼠和狗为血液淋巴系统、胃肠道、肾脏、肝脏和生殖系统。急性和亚急性心脏毒性研究显示，伊达比星静脉给药后，只有在致死剂量下才产生中度的心脏毒性，而多柔比星和柔红霉素在非致死剂量下已产生心肌损害。

伊达比星在许多体内和体外试验中显示有遗传毒性。此外，发现对大鼠有生殖毒性、胚胎毒性和致畸性。在出生前后伊达比星静脉给药剂量高至 0.2 mg/kg/天时，未发现对大鼠亲代、子代有明显的影响。

尚不明确伊达比星是否分泌入乳汁。像其他蒽环类和细胞毒性药一样，发现伊达比星对大鼠有致癌性。

狗的局部耐受性试验显示药物溢出可导致组织坏死。

[药代动力学]

肝肾功能正常的患者静脉给药后伊达比星从体循环中清除，其终末血浆半衰期在 11—25 小时之间。大部分药物经代谢生成活性代谢产物伊达比星醇，而该代谢产物的清除更慢，血浆半衰期在 41—69 小时之间。绝大部分药物是以伊达比星醇的形式经胆汁和尿液排出体外。

在白血病患者体内进行的细胞内药物浓度（有核血细胞和骨髓细胞）的研究表明，注射本品几分钟后，伊达比星即达到细胞浓度峰值。伊达比星和伊达比星醇在有核血细胞和骨髓细胞中的浓度比在血浆中浓度高一百倍以上。

伊达比星和伊达比星醇在血浆和细胞中的消除速率相当，其终末半衰期约 15 小时。伊达比星醇的终末半衰期大约是 72 小时。

7 名儿童患者以连续 3 天 15~40 mg/m² 的总剂量静脉给药治疗，药代动力学结果显示伊达比星的中位半衰期为 8.5 小时（范围：3.6~26.4 小时），在 3 天的治疗中蓄积的活性代谢产物伊达比星醇的中位半衰期为 43.7 小时（范围：27.8~131 小时）。

[贮藏]

25°C 以下，密封保存。

配制后溶液于 2-8°C 可至少稳定 48 小时，室温可稳定 24 小时。但建议配制后溶液在 2-8°C 保存，不超过 24 小时。

多余量弃去。

[包装]

硼硅玻璃模制注射剂瓶，冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞，抗生素瓶用铝塑组合盖

包装规格：1 瓶/盒

[有效期] 36 个月

[执行标准] YBH05422004- 2016Z

[药品批准文号]

(1) 5 mg: 国药准字 H20040582

(2) 10 mg: 国药准字 H20040600

[药品上市许可持有人]

名 称：辉瑞制药(无锡)有限公司

注册地址：江苏省无锡市滨湖区马山 7 号桥

[生产企业]

企业名称：辉瑞制药(无锡)有限公司

生产地址：江苏省无锡市滨湖区马山 7 号桥

邮政编码：214092

电 话：0510 85960999

传 真：0510 85960899

产品咨询热线：400-910-0055

Document Approval Record

Document Name: LLD idarubicin hcl - Zavedos Inj - CHN - Chinese(Simplified) - Local
Document Title: LLD idarubicin hcl - Zavedos Inj - CHN - Chinese(Simplified) - Local

Signed By:	Date(GMT)	Signing Capacity
Teng, Fei	02-Jun-2020 09:50:55	Regulatory Affairs Approval
Zhu, Dongxiang	02-Jun-2020 10:52:15	Regulatory Affairs Approval