

核准日期：2006年11月29日

修改日期：2008年05月15日；2010年07月13日；2011年02月01日；2013年10月09日；2014年06月16日；2016年07月13日；2017年02月24日；2018年03月01日；2018年11月14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®/Zavedos®

英文名称：Idarubicin Hydrochloride for Injection

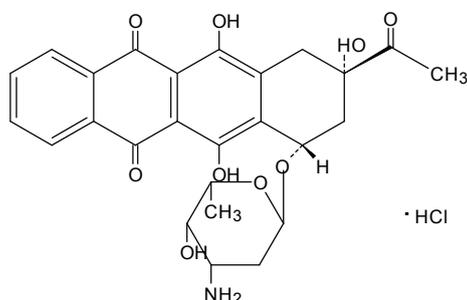
汉语拼音：Zhusheyong Yansuan Yidabixing

[成份]

本品主要成份为盐酸伊达比星

化学名称：(7S, 9S) -9-乙酰基-7, 8, 9, 10-四氢-6, 7, 9, 11-四羟-7-0-(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：C₂₆H₂₇NO₉·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]

本品为一抗有丝分裂和细胞毒制剂。用于成人急性非淋巴细胞性白血病(ANLL)的一线治疗，以及复发和难治患者的诱导缓解治疗。作为二线治疗药物用于成人和儿童的急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[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按体表面积计算每天静脉注入 $12\text{mg}/\text{m}^2$ ，连续使用三天。另一种单独和联合用药的用法，推荐剂量为按体表面积计算每天静脉注射 $8\text{mg}/\text{m}^2$ ，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按体表面积计算每天静脉注入 $12\text{mg}/\text{m}^2$ ，连续使用三天；儿童 $10\text{mg}/\text{m}^2$ ，连续使用三天。

然而，所有的给药方案均应考虑到病人的血象，以及在联合用药期间其他细胞毒药物的使用剂量而调整给药剂量。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在静脉内后，溶解后的注射用盐酸伊达比星经过滴注生理盐水的通畅的输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的危险和药物外溢后引起的严重的蜂窝组织炎及坏死。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下，从而在溶液配制时可减少气雾形成。当针头插入后应特别小心。在配制药液时必须避免吸入任何气雾。

将注射用粉针溶于注射用水以制备注射剂，5ml 溶剂溶解 5mg 样品，10ml 溶剂溶解 10mg 样品。

[不良反应]

按照不良反应的发生频率分类如下：

极常见 ($\geq 1/10$)

常见 ($\geq 1/100$ 到 $< 1/10$)

偶见 ($\geq 1/1,000$ 到 $< 1/100$)

罕见 ($\geq 1/10,000$ 到 $< 1/1,000$)

极罕见 ($< 1/10,000$)

未知 (现有数据无法估算)

感染和侵染

极常见 感染
偶见 脓毒血症/败血症

良性、恶性肿瘤 (包括囊肿和息肉)

偶见 继发性白血病 (急性髓细胞性白血病和骨髓增生异常综合征)

血液和淋巴系统异常

极常见 贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少
未知 全血细胞减少症

免疫系统异常

极罕见 速发过敏反应

内分泌异常

极常见 厌食
偶见 脱水

代谢和营养异常

偶见 高尿酸血症
未知 肿瘤溶解综合征

神经系统异常

罕见 脑出血

心脏功能异常

常见 充血性心力衰竭、窦性心动过速、快速性心律失常、无症状的左室射血分数降低、心动过缓、心肌病 (参见 **【注意事项】** 的相关体征和症状)
偶见 心电图异常 (如: 非特异性 ST 段改变)、心肌梗塞
极罕见 心包炎、心肌炎、房室传导阻滞、束支传导阻滞

血管异常

常见 出血、局部静脉炎、血栓性静脉炎
偶见 休克
极罕见 血栓栓塞、潮红

胃肠道异常

极常见	恶心、呕吐、粘膜炎/口腔炎、腹泻、腹痛或烧灼感
常见	消化道出血、腹痛
偶见	食道炎、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)
极罕见	胃粘膜糜烂或溃疡

肝胆异常

常见	肝酶及胆红素升高
----	----------

皮肤及皮下组织异常

极常见	脱发
常见	皮疹、瘙痒、放射性皮炎(放射线回忆反应)
偶见	皮肤和指甲色素沉着、荨麻疹、蜂窝组织炎(可能严重)、组织坏死
极罕见	肢端红斑
未知	局部反应

肾脏和泌尿系统异常

极常见	给药后尿液红染，持续 1-2 天
-----	------------------

全身和给药部位异常

极常见	发热、头痛、寒战
常见	出血
偶见	脱水

部分不良反应的说明

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（参见【**注意事项**】）。

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。

胃肠道

口腔炎，严重时粘膜溃疡，严重呕吐和腹泻引起的脱水，结肠穿孔风险等。

给药部位

静脉炎/血栓性静脉炎，预防措施参见【用法用量】，静脉旁的意外渗入可能会导致疼痛，严重的蜂窝组织炎和组织坏死。

其他不良反应：高尿酸血症

通过水化、碱化尿液、预防性口服别嘌呤醇来预防高尿酸血症，可降低肿瘤溶解综合征导致的并发症风险。

儿童患者

成人和儿童中的不良反应类似，除了儿童对蒽环类药物诱发的心脏毒性更加易感（参见[**注意事项**]）。

[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
- 严重心肌病
- 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

[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。

这可使疾病和/或其严重并发症（如出血，暴发性感染）得到及时有效的治疗。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的治疗。

晚期（即迟发）事件 迟发性心脏毒性通常在治疗后期或治疗结束后 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，表现为累积性的剂量限制性毒性。

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应立即停用伊达比星，可减小心脏毒性发生的风险。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，这尤其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。整个随访期间用于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或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（参见【**药物相互作用**】）。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，也可能增加发生心脏毒性的风险。已报告的曲妥珠单抗半衰期约为 28-38 天并且在血循环中可以持续至 27 周。因此，如果可能，医师应该在停用曲妥珠单抗之后的 27 周内避免使用以蒽环类药物为基础的治

疗。但是，如果要在这段时间内使用蒽环类药物，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危险因素，在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具有累积性。

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中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（中性粒细胞减少为主）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。若发生发热性中性粒细胞减少，建议静脉给予抗生素治疗。

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加量时。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，数天后可能会进展为粘膜溃疡。绝大多数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)。对于有出血和/或穿孔高风险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代谢，所以在临床治疗前及治疗过程中应常规进行肝肾功能的实验室检查（使用血清胆红素和血清肌酐作为指标）。在一些 III 期临床试验中规定如果血清

胆红素和/或肌酐水平超过 2.0mg/100ml，则禁止使用伊达比星治疗。如果胆红素水平范围在 1.2 到 2.0mg/100ml，其他蒽环类药物通常会减少 50%的剂量。

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操作可以尽可能的减少注射部位静脉炎/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、严重的蜂窝组织炎）和坏死。注射时一旦发生药液外渗的症状和体征，应立即停止注射。

在外渗的情况下，右丙亚胺可用于防止或减少组织损伤。

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监测血尿酸、钾、磷酸钙、肌酐等情况。水化、碱化尿液、预防性使用别嘌呤醇防止高尿酸血症的出现，从而尽可能的减少肿瘤溶解综合征的发生。

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。正在接受伊达比星治疗的患者应当避免接种活疫苗。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。

生殖系统

建议接受伊达比星治疗的男性患者在治疗期间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（参见【**孕妇及哺乳期妇女用药**】）。

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，包括肺栓塞的情况。本品给药后 1 到 2 天内可使尿液呈红色，应告知患者这一点。

关于某些成分的重要信息

本品含有乳糖。具有罕见遗传问题的患者，如半乳糖不耐受、缺少 Lapp 乳糖酶或葡萄糖-半乳糖吸收不良，不应使用此药。

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。

丢弃和其他处理药品的特殊注意事项

我们推荐以下的安全措施用于所有细胞毒制剂：

- 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接触本品。
- 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、注射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，或含重碳酸钠的溶液冲洗，并向医生咨询。
- 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：

注射用盐酸伊达比星不可与肝素混合，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伤。因此接受伊达比星治疗的男性在治疗后 3 个月内应采取有效的避孕措施（参见【**注意事项**】）。

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。育龄妇女应被告知采取避孕措施。只有当权衡潜在益处大于对胎儿的潜在风险时，才能在怀孕期间采用伊达比星治疗。且须将药物对胎儿的潜在危害告知患者。

如适当和可能，应建议在完成治疗后有生育意愿的患者首先进行遗传咨询。

哺乳 尚不清楚伊达比星及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】的详细描述。

[老年用药]

参见【用法用量】的详细描述。

[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骨髓抑制作用相加。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、疗效和/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。

不建议合并使用

减毒活疫苗（除禁忌使用的黄热病疫苗之外）：存在可能致命的全身性疾病风险。在免疫功能因基础疾病而受抑制的患者中，该风险加大。

存在这种情况时使用灭活疫苗（如脊髓灰质炎）。

与口服抗凝剂和抗癌化疗药物合并使用时，建议增加 INR（国际标准化比值）的监测频率，因为无法排除发生相互作用的风险。

环孢霉素 A：在急性白血病患者中，与化疗增敏剂环孢霉素 A 的单药合并使用可显著提高伊达比星的 AUC（1.78 倍）以及伊达比星醇的 AUC（2.46 倍）。这一现象的临床意义尚未明确。

某些患者可能需要调整剂量。

[药物过量]

过大剂量的注射用盐酸伊达比星可能在 24 小时内引起急性心肌毒性，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。病人应密切观察，一旦出现心力衰竭的症状和体征时应予以相应治疗。

[药理毒理]

药理作用

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，与阿霉素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，伊达比星具有更高的活性，静脉或经口给药对鼠白血病和淋巴瘤均有效。

体外试验表明，与阿霉素和柔红霉素相比，人和鼠的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。动物心脏毒性试验提示伊达比星比阿霉素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试验中均显示出抗肿瘤活性。在大鼠中，在相同剂量下伊达比星醇的心脏毒性低于伊达比星。

毒理研究

遗传毒性和致癌性

伊达比星未进行长期致癌性试验。伊达比星和相关化合物在试验中（包括细菌系统、培养的哺乳动物细胞系统和雌性大鼠）已显示出具有致突变性和致癌性。

生殖毒性

雄性犬每周 3 次给予伊达比星 1.8 mg/m²/天（按 mg/m² 折算大约为每周人用剂量的 1/7）或人用剂量的 3 倍，共给药 13 周，观察到睾丸萎缩、精子发生和精子成熟的抑制，表现为少或无成熟精子，这些作用在恢复期 8 周后不容易恢复。

伊达比星在大鼠剂量为 1.2 mg/m²/天或人用剂量的 1/10 时具有胚胎毒性和致畸性，此时未出现母体毒性。伊达比星在兔剂量为 2.4 mg/m²/天或人用剂量的 2/10 时具有胚胎毒性，但无致畸性，此时具有母体毒性。文献报道伊达比星于妊娠中期给药通过母体暴露具有胚胎致死性。

[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。

在白血病人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的浓度高一百倍以上。

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。

儿童患者

7 例儿童患者接受静脉注射伊达比星（剂量范围从 15 到 40mg/m²），治疗 3 天后的药代动力学测量显示伊达比星的平均半衰期为 8.5 小时（范围：3.6-26.4 小时）。活性代谢物伊达比星醇，在 3 天治疗累积，表现出平均半衰期为 43.7 小时（范围：27.8-131 小时）。在另一项研究中，15 例儿童患者口服伊达比星(剂量范围从 30 到 50 mg/m²)，治疗 3 天后的药代动力学测量，伊达比星的最大血浆浓度为 10.6 ng/mL(在 40 mg/m² 剂量下，范围 2.7-16.7 ng/mL)。伊达比星的平均终末半衰期为 9.2 小时(范围:6.4-25.5 小时)。3 天的治疗期间出现伊达比星醇的显著累积。儿科患者中，静脉注射观察到的伊达比星终末半

衰期值与口服观察到的相似。

口服伊达比星的 C_{max} 在儿童与成人中相似，所以二者的吸收动力学似乎并无差异。

在口服和静脉注射伊达比星后，儿童和成人中消除半衰期值不同。

已报告伊达比星在成人中的总清除率值高于报道儿童患者， $30-107.9\text{L/h/m}^2$ 比 $18-33\text{L/h/m}^2$ 。虽然伊达比星在成人和儿童体中大量分布，这表明大部分的药物附于组织，但儿童与成人相比，较小的表观分布容积不能完全解释较短的消除半衰期和较低的总清除率。

[贮藏]

25℃以下，密封保存。

配制的药液于 2-8℃可至少保存 48 小时，室温可保存 24 小时。但根据药物良好操作规范，建议溶液在 2-8℃时，保存一般不应超过 24 小时。多余量弃去。

[包装]

带有橡胶塞和铝箔封边的玻璃瓶。

包装规格：1 支/盒

[有效期]

36 个月

[执行标准]

进口药品注册标准 JX20170290 且符合《中国药典》2015 年版要求

[进口药品注册证号]

(1) 5mg: H20181213

(2) 10mg: H20181214

[生产企业]

生产企业：Actavis Italy S.p.A.

地 址：Viale Pasteur 10, 20014 Nerviano (MI), Italy

国内联系地址：

北京市东城区朝阳门北大街 3-7 号五矿广场 B 座 8-13 层

邮编：100010

电话：010-85167000

产品咨询热线：400 910 0055

Document Approval Record

Document Name:

LLD idarubicin hcl - Zavedos Inj - CHN - Chinese(Simplified) - imported

Document Title:

LLD idarubicin hcl - Zavedos Inj

Signed By:

Date(GMT)

Signing Capacity

Lv, Zheng

22-Nov-2018 05:24:43

Regulatory Affairs Approval

Li, Jun

22-Nov-2018 06:42:14

Regulatory Affairs Approval