

## 骨立卓濃縮注射液 5毫克/6.25毫升

**Bongain (Zoledronic Acid) 5 mg/6.25 mL Concentrate for Solution for Infusion 雙磷酸鹽類(Bisphosphonate)藥物**
**衛部藥製字第061086號**
**本藥限由醫師使用**

- 適應症及用途**
  - 治療停經後婦女的骨質疏鬆症**
治療停經後婦女的骨質疏鬆症，以降低發生關節痛、脊椎而非椎性骨折的機率，並增加骨密度[見臨床試驗(13.1.)]。
  - 預防停經後婦女的骨質疏鬆症**
預防停經後婦女的骨質疏鬆症[見臨床試驗(13.2.)]。
  - 男性骨質疏鬆症**
適用於治療男性骨質疏鬆症，以增加骨密度 [見臨床試驗(13.3.)]。目前尚未有確切性試驗證明本品可以降低男性骨折發生率。

- 類固醇性骨質疏鬆症**
適用於治療及預防發生於男性及女性之類固醇性骨質疏鬆症；這些病患為剛開始使用或持續使用每日劑量相當於7.5 mg prednisone或更高劑量的全身性類固醇，且預期將持續使用期間至少12個月[見臨床試驗(13.4.)]。
- 骨質吉特氏病(Paget's disease of bone)**
治療發生於男性與女性的骨質吉特氏病(Paget's disease of bone)。治療血清鹼性磷酸酶高於正常年齡參考值兩倍以上、具症狀或有併發症危險的骨質吉特氏病[見臨床試驗(13.5.)]。
- 重要使用限制**
使用於治療骨質疏鬆症的安全性及療效是根據三年期間的臨床數據，最適當的使用期間尚未確定，所有接受雙磷酸鹽類治療的病人應定期評估是否需要繼續接受治療。骨折風險低的病患，在使用3至5年後，應考慮讓其停用藥物。停止治療的病患應定期重新評估其骨折風險。

- 用法用量**
本品為用以製備輸液用的濃縮液，使用前必須先進行稀釋[見包裝、使用/保存及操作指南(14.)]。建議給以肌酸酐清除率(CrCl) ≥ 35 mL/min的病人使用zoledronic acid 5 mg之靜脈輸液劑量[見醫語與注意事項(5.3.)]。zoledronic acid禁用於肌酸酐清除率 < 35 mL/min以及證實具有急性腎功能不全的病患[見禁忌症(4.2.)]。目前並無安全性或療效資料支持是否依基腎功能調整zoledronic acid的劑量。因此，肌酸酐清除率 ≥ 35 mL/min的病患不需調整劑量。靜脈注射之藥品應在溶液與容器密封的狀況下，於使用前檢測是否有微粒物質或變色。病人接受zoledronic acid輸注前必須保持在水分充足的狀態[見醫語與注意事項(5.3)]。在靜脈輸注之後，應以10 mL生理食鹽水沖洗管路。
- 治療停經後婦女的骨質疏鬆症**
建議劑量為每年單次靜脈輸注5 mg輸液液，輸注時間不得少於15分鐘，以固定的輸注速率給藥。應為治療骨質疏鬆症並降低發生低血鈣的風險，若病人由飲食中的攝取不足，病人應補充足夠的鈣與維生素D。停經後或每日平均需攝取1200 mg鈣與800-1000 IU維生素D。
- 預防停經後婦女的骨質疏鬆症**
建議劑量為每年單次靜脈輸注5 mg輸注液，輸注時間不得少於15分鐘。若病人由飲食中的攝取不足，病人應補充足夠的鈣與維生素D。停經後婦女每日平均需攝取1200 mg鈣與800-1000 IU維生素D。
- 男性骨質疏鬆症**
建議療程為每年單次靜脈輸注5 mg，輸注時間不得少於15分鐘。若病人由飲食中的攝取不足，病人應補充足夠的鈣與維生素D。建議每日平均需攝取1200 mg鈣與800-1000 IU維生素D。

- 治療和預防類固醇性骨質疏鬆症**
建議劑量為每年單次靜脈輸注5 mg，輸注時間不得少於15分鐘。若病人由飲食中的攝取量不足，應補充足夠的鈣與維生素D。建議每日平均需攝取至少1200 mg鈣與800-1000 IU維生素D。
- 治療骨質吉特氏病**
建議劑量為靜脈輸注5 mg，輸注時間不得少於15分鐘，以固定的輸注速率給藥。骨質吉特氏病的再治療以zoledronic acid單次治療佩吉特氏病之後，可觀察到其延長緩解期的現象。目前尚無特定再治療的資料。然而，可針對復發的病人(血清鹼性磷酸酶增加)、血清鹼性磷酸酶無法回復至正常的病人，或是出現症狀的病人，考慮給以zoledronic acid治療的再治療。
- 給藥前的實驗室檢測與口腔檢查**
給予每劑zoledronic acid前需測得血清肌酸酐數值，根據實際體重以Cockcroft-Gault公式計算肌酸酐清除率。Zoledronic acid禁用於肌酸酐清除率低於35 mL/min以及證實具有急性腎功能不全的病患。肌酸酐清除率低於35mL/min的病患則建議使用zoledronic acid 5 mg之靜脈輸液劑量。目前並無支持依據基腎功能調整zoledronic acid的劑量的安全性或療效資料，因此，肌酸酐清除率 (CrCl) 大於35 mL/min的病患不需調整劑量[見禁忌症(4.3)、醫語與注意事項(5.3.)]。

- 鈣和維生素D的補充**
應告知骨質吉特氏病病患關於補充鈣與維生素D對於維持血清鈣濃度的重要性，以及低血鈣症的症狀，每天均應服用1500 mg鈣質，以分開劑量的方式服用(每日2次/2500 mg或每日3次/500 mg)，以及每天800國際單位(IU)維生素D，在接受Zoledronic acid治療後2週內應特別注意[見醫語與注意事項(5.2)]。告知骨質疏鬆症病患，若無法從飲食中攝取足夠的鈣與維生素D，應另外補充。建議每日平均需攝取至少1200 mg的鈣與800 – 1000 IU維生素D。告知骨質疏鬆症病患，於佩吉特氏病患者給予Zoledronic acid初始治療後，在有反應的病患中可觀察到緩解期延長的效果。再治療程序是以復發患者為對象，在接受初始治療後隔開1個月以上時再接受一次靜脈注射5 mg zoledronic acid。目前有關接受佩吉特氏病再治療的資料仍屬有限(請參閱第13.5節)。
- 給藥方法**
Zoledronic acid輸注時間不得少於15分鐘，以固定的輸注速率給藥。在靜脈輸注之後，應以10 mL生理食鹽水沖洗靜脈管路。Zoledronic acid注射液不得接觸到任何含鈣離子或其他二價離子的溶液，須以單劑的輸注液以單次注射給藥。若注射液已冷藏，在輸注前應先冷藏液回復到室溫。打開瓶裝後，液液在2-8°C的溫度下可保持24小時[見使用/保存及操作指南(14.)]。

### 劑型與劑量

一瓶6.25 mL的濃縮注射液，含有5,330 mg的zoledronic acid monohydrate，相當於5 mg的無水zoledronic acid。用以製備輸液用的濃縮液。

### 禁忌症(依文獻記載)

- Zoledronic acid禁用於下列病患：
  - 低血鈣症[見醫語與注意事項(5.2.)]。
  - Zoledronic acid禁用於肌酸酐清除率< 35 mL/min以及證實具有急性腎功能不全的病患，因為這些病患發生腎衰竭的風險較高[見醫語與注意事項(5.3.)]。
  - 已知對Bongain所含任何成分過敏。過敏反應包括少見的蕁麻疹和血管性水腫，以及非常罕見的過敏性反應/休克/克索勒報告[見不良反應(6.2.)]。

### 醫語與注意事項(依文獻記載)

- 具有相同活性成分的藥品**
Bongain所含的活性成分與使用於腫瘤適應症的Zometa相同，接受Zometa治療的病患不應再接受Bongain治療。
- 低血鈣症與藥物代謝**
在開始進行zoledronic acid治療之前，必須先治療已存在的低血鈣症及藥物代謝障礙(如剛甲狀腺機能不足、甲狀腺手術、副甲狀腺手術；吸收或不良吸收、小腸切除)。強烈建議對這些病患進行鈣及磷物質(磷和鎂)濃度的臨床監測[見禁忌症(4.)]。使用Zoledronic acid之後發生低血鈣症為佩吉特氏病(Paget's disease)病患的一大風險。應告知所有的病患關於低血鈣症的症狀，以及補充鈣與維生素D對於維持血清鈣濃度的重要性[見用法用量(2.2.)、不良反應(6.1.)]。應告知所有的停經後骨質疏鬆症患者，補充鈣及維生素D對於維持血清鈣濃度的重要性[見用法用量(2.1.)、不良反應(6.1.)]。

- 腎功能不全**
Zoledronic acid的單一劑量不應超過5 mg，輸注時間不得少於15分鐘[見用法用量(2.1)]。Zoledronic acid禁用於肌酸酐清除率< 35 mL/min以及證實具有急性腎功能不全的病患[見禁忌症(4.)]。如果病史或身體理學檢查顯示有脫水的情形，應暫停zoledronic acid輸注直到回復正常血容量狀態[見不良反應(6.2)]。Zoledronic acid在慢性腎功能不全病患中應小心使用。曾有使用zoledronic acid之後出現急性腎功能不全的報告(包括腎衰竭)，特別是先期已有腎功能降低、年紀大或具有其他危險因子(包括合併使用腎毒性藥物、合併使用利尿劑或在投予Zoledronic acid前後曾發生嚴重脫水的病患。曾在單次給藥後觀察到有病患發生急性腎衰竭(ARF)。原先有中度至重度腎功能不全或本節所述任何風險因子的病患中，有少數住院和/或進行透析或死亡之案例報告[見不良反應(6.2.)]。腎功能不全可能會導致由藥劑排除的併用藥物之暴露程度提高[見藥物交互作用(7.4.)]。

在每次Zoledronic acid投藥之前應使用Cockcroft-Gault公式根據實際體重計算肌酸酐清除率。血清肌酸酐值短暫地增加的情形在腎功能受損的患者可能較為顯著，應考慮對高肌酸酐值患者進行短期肌酸酐清除率監測。老年病患及接受利尿劑治療的病患應小心使用zoledronic acid。給予Zoledronic acid時，應要警惕這些病患的體液情況，並適當的補充水分。Zoledronic acid與其他腎毒性藥物併用時應小心[見藥物交互作用(7.3.)]。對於具有急性腎衰竭高風險的病患，如正併用主要經由腎臟排除的藥物時，應考慮為其進行肌酸酐清除率監測[見藥物交互作用(7.4.)]。

- 雙磷酸鹽類(包括zoledronic acid) 治療的病患曾有顎骨壞死(ONJ)的報告**，大部份的案例為靜脈輸注雙磷酸鹽類接受牙科治療的癌症病患。有些案例是靜脈輸注雙磷酸鹽類治療之後出現骨質疏鬆症病患。開始雙磷酸鹽類治療前，應進行例行的口腔檢查，對於具有危險因子(如腫脹、接受化療或放射治療、使用類固醇、口腔衛生不佳、先前已有之牙科疾病或感染、貧血、凝血功能變異)的病患，在接受雙磷酸鹽類治療之前，應考慮先進行適當的預防性牙齒檢查。使用Zoledronic acid治療期間，應繼續維持口腔清潔。在此試驗中，zoledronic acid相關的急性期口腔症狀立即緩解。顎骨壞死之風險會隨著用藥時間增加而提高。併用與ONJ有關連的藥物可能會增加進展為ONJ的風險。伴隨危險因子的病患在接受治療期間，應盡量避免侵入性牙科治療。在接受雙磷酸鹽類治療時出現顎骨壞死的病患，進行牙科手術可能會使其病情惡化，對於需要進行牙科治療的患者，即使使用雙磷酸鹽類，應注意顎骨壞死的危險性仍存在，因此接受雙磷酸鹽類治療之前，應考慮先進行適當的預防性牙齒檢查，依據評估個別病人利弊的結果，治療的醫師應作臨床的判斷來決定病人的處置方法；伴隨危險因子的病患在接受治療期間，應盡量避免侵入性牙科治療，對於需要進行牙科治療的患者，處方醫師或牙科醫師應依據病人使用藥品之臨床利益及風險擬訂病人之治療計畫。
- 其他部位的骨頭壞死**
有報告顯示使用雙磷酸鹽類治療後曾發生其他部位的骨頭壞死(包括股骨、髖骨、膝蓋及肋骨)；然而，其因果關係尚未在使用Zoledronic acid治療的病患中得到證實。

- 非典型性轉子下骨折及股骨骨折**
使用雙磷酸鹽類藥品管有非典型股骨骨折案例報告。病患使用此類藥品後，若感覺大腿或腿踝部疼痛，醫師應評估是否為股骨骨折，且應安排評估以排除不完全性股骨骨折的可能性。接受雙磷酸鹽類治療的病患普遍報告出現非典型、低能量或低創傷股骨骨折。此類骨折可能發生於股骨的任何位置，包括從小轉子(lesser trochanter)正下方至髌上(supracondylar flare) 可能為橫向斷裂或短斜形斷裂，且無粉粹碎片。由於此類骨折亦曾發生於未接受雙磷酸鹽類治療的骨質疏鬆症病患，因此未確立兩者之間因果關係。非典型股骨骨折絕大多數發生於患部造成微小創傷或無創傷。此類骨折可能發生於雙劑，且許多病患通報於患部出現前痛腫痛，通常為骨頭完全斷裂前數週至數月在大腿發生鈍痛或疼痛。一些報告指出病患發生骨折時亦同時接受過皮質類固醇(如prednisone)治療。

- 懷孕**
懷孕期間不應使用Zoledronic acid。Zoledronic acid使用於孕婦時，可能造成胎兒的傷害。如果病患在使用此藥期間懷孕，應告知該病患此藥對胎兒的潛在性傷害。應告知介於生育年齡的女性，在接受zoledronic acid治療時應避免懷孕[見特殊族群(8.1.)]。
- 肌肉骨骼疼痛**
在上市後藥物使用的經驗中，使用雙磷酸鹽類藥物的病患，曾出現至少見的報告為嚴重和偶發性骨痛、關節痛及(或)肌肉疼痛。在開始使用此藥物之後，症狀開始出現的時間各不相同，從一天到數月不等。若出現嚴重的症狀，則考慮先暫停之後的zoledronic acid治療，多數的病患在停藥之後症狀就會緩解。部分病患會於再度使用同樣藥物或是另一種雙磷酸鹽類時復發[見不良反應(6.2.)]。

- 氣喘患者**
對阿斯匹靈過敏的病患，在接受雙磷酸鹽類治療時，有發生支氣管收縮的報告，但此情形並未在zoledronic acid的臨床試驗中出現。對阿斯匹靈過敏的病患應小心使用zoledronic acid。
- 不良反應(依文獻記載)**
  - 臨床試驗經驗**
因為臨床試驗是在許多不同的條件下進行，無法直接比較於不同臨床試驗中觀察到的藥物不良反應率，且可能無法反映實際藥物使用上觀察到的比率。

**停經後骨質疏鬆症**

在7736名65-89歲的停經後骨質疏鬆症女性患者，所進行的一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的大規模前瞻性研究(研究1)中，評定zoledronic acid用於治療停經後骨質疏鬆症的安全性。試驗期間為3年，3862名受試者使用zoledronic acid，3852名受試者使用安慰劑，每年投藥一次，每次為單一劑量5 mg在100 mL溶液中，輸注時間至少15分鐘以上，共投予三次劑量。每位女性受試者每日補充1000-1500 mg的鈣質，再加上400-1200 IU的維生素D。各組間所有原因死亡率之發生率相等。zoledronic acid組為3.4%，安慰劑組為2.9%。嚴重不良反應的發生率在zoledronic acid組為29.2%，在安慰劑組為30.1%。因不良反應而退出研究的病患百分比，zoledronic acid與安慰劑組分別為5.4%與4.8%。

在一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、跨國性、指導導向的研究(研究2)中，共有1619位年齡介於50至95歲的女性，其中817位病患隨機分配至Zoledronic acid，802位則隨機分配至安慰劑組；zoledronic acid的投藥方式為每年單次5 mg劑量溶於100 mL溶液中，輸注時間至少15分鐘。依性別次族群分析zoledronic acid用於治療最近(90天內)發生低創傷性髖部骨折的女性骨質疏鬆症病患的安全性，此研究持續進行至211位病患發生臨床骨折為止且研究藥物治療平均達約2年之久。此研究期間並未定期測量維生素D的濃度，但每一位病患均給予起始劑量50,000至125,000 IU (口服或肌肉注射)的維生素D。且在研究藥物輸注前，讓他們每天使用1000至1500 mg的鈣加上800至1200 IU的維生素D，持續至少14天。女性病患發生所有不良反應的比率在zoledronic acid組與安慰劑組相當，分別為82.1%與80.7％。女性病患發生所有原因的死亡率分別為zoledronic acid組為8.52%，安慰劑組則為11.31%。女性病患發生嚴重不良反應的比率在zoledronic acid組為37.04%，在安慰劑組則為39.70%。Zoledronic acid組和安慰劑組因不良反應而退出研究的女性病患百分比，分別為4.94%與4.04%。

表1所示有≥ 2.0%接受zoledronic acid治療的停經後骨質疏鬆症患者發生且比接受安慰劑治療者更為常見之不良反應。

- 表1 三年內，有 ≥ 2.0%接受zoledronic acid治療(每年一次，每次靜脈輸注 5 mg)的停經後骨質疏鬆症患者發生且比接受安慰劑治療者更為常見之不良反應**

臨床試驗中出現。對阿斯匹靈過敏的病患應小心使用zoledronic acid。

### 不良反應(依文獻記載)

- 臨床試驗經驗**
因為臨床試驗是在許多不同的條件下進行，無法直接比較於不同臨床試驗中觀察到的藥物不良反應率，且可能無法反映實際藥物使用上觀察到的比率。

**停經後骨質疏鬆症**
在7736名65-89歲的停經後骨質疏鬆症女性患者，所進行的一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的大規模前瞻性研究(研究1)中，評定zoledronic acid用於治療停經後骨質疏鬆症的安全性。試驗期間為3年，3862名受試者使用zoledronic acid，3852名受試者使用安慰劑，每年投藥一次，每次為單一劑量5 mg在100 mL溶液中，輸注時間至少15分鐘以上，共投予三次劑量。每位女性受試者每日補充1000-1500 mg的鈣質，再加上400-1200 IU的維生素D。各組間所有原因死亡率之發生率相等。zoledronic acid組為3.4%，安慰劑組為2.9%。嚴重不良反應的發生率在zoledronic acid組為29.2%，在安慰劑組為30.1%。因不良反應而退出研究的病患百分比，zoledronic acid與安慰劑組分別為5.4%與4.8%。

在一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、跨國性、指導導向的研究(研究2)中，共有1619位年齡介於50至95歲的女性，其中817位病患隨機分配至Zoledronic acid，802位則隨機分配至安慰劑組；zoledronic acid的投藥方式為每年單次5 mg劑量溶於100 mL溶液中，輸注時間至少15分鐘。依性別次族群分析zoledronic acid用於治療最近(90天內)發生低創傷性髖部骨折的女性骨質疏鬆症病患的安全性，此研究持續進行至211位病患發生臨床骨折為止且研究藥物治療平均達約2年之久。此研究期間並未定期測量維生素D的濃度，但每一位病患均給予起始劑量50,000至125,000 IU (口服或肌肉注射)的維生素D。且在研究藥物輸注前，讓他們每天使用1000至1500 mg的鈣加上800至1200 IU的維生素D，持續至少14天。女性病患發生所有不良反應的比率在zoledronic acid組與安慰劑組相當，分別為82.1%與80.7％。女性病患發生所有原因的死亡率分別為zoledronic acid組為8.52%，安慰劑組則為11.31%。女性病患發生嚴重不良反應的比率在zoledronic acid組為37.04%，在安慰劑組則為39.70%。Zoledronic acid組和安慰劑組因不良反應而退出研究的女性病患百分比，分別為4.94%與4.04%。

表1所示有≥ 2.0%接受zoledronic acid治療的停經後骨質疏鬆症患者發生且比接受安慰劑治療者更為常見之不良反應。

**表1 三年內，有 ≥ 2.0%接受zoledronic acid治療(每年一次，每次靜脈輸注 5 mg)的停經後骨質疏鬆症患者發生且比接受安慰劑治療者更為常見之不良反應**

	研究1		研究2	
系統器官類別	每年接受一次5 mg靜脈輸注zoledronic acid的病患比例 (N= 3862)	每年接受一次安慰劑治療的病患比例( N=3852)	每年接受一次5 mg靜脈輸注zoledronic acid的病患比例 % (N= 1054)	每年接受一次安慰劑治療的病患比例( N=1057)
<b>血液及淋巴系統異常</b>				
貧血	4.4	3.6	5.3	5.2
<b>代謝及營養異常</b>				
脫水	0.6	0.6	2.5	2.3
厭食	2.0	1.1	1.0	1.0
<b>神經系統異常</b>				
頭痛	12.4	8.1	3.9	2.5
暈眩	7.6	6.7	2.0	4.0
<b>耳朵及耳迷路異常</b>				
眩暈	4.3	4.0	1.3	1.7
<b>心臟異常</b>				
心房纖維性顫動	2.4	1.9	2.8	2.6
<b>血管異常</b>				
高血壓	12.7	12.4	6.8	5.4
<b>胃腸道異常</b>				
噁心	8.5	5.2	4.5	4.5
嘔吐	6.0	5.6	5.2	4.7
腹瀉	4.6	3.2	3.4	3.4
上腹部疼痛	4.6	3.1	0.9	1.5
消化不良	4.3	4.0	1.7	1.6
<b>肌肉骨骼疼痛</b>				
關節痛	23.8	20.4	17.9	18.3
肌痛	11.7	3.7	4.9	2.7
肢體疼痛	11.3	9.9	5.9	4.8
肩膀疼痛	6.9	5.6	0.0	0.0
骨頭疼痛	5.8	2.3	3.2	1.0

頸部疼痛	4.4	3.6	1.4	1.1
肌肉痙攣	3.7	3.4	1.5	1.7
骨關節炎	9.1	9.7	5.7	4.5
筋骨痛	0.4	0.3	3.1	1.2
<b>全身性異常及注射部位情況</b>				
發燒(發燒)	17.9	4.6	8.7	3.1
類流感疾病	8.8	2.7	0.8	0.4
疲倦	5.4	3.5	2.1	1.2
寒戰	5.4	1.0	0.5	0.5
無力	5.3	2.9	3.2	3.0
周邊性水腫	4.6	4.2	5.5	5.3
疼痛	3.3	1.3	1.5	0.5
身體不適	2.0	1.0	1.1	0.5
體重升高	0.3	<0.1	2.3	0.3
胸口痛	1.3	1.1	2.4	1.8
<b>觀察</b>				
腎臟肌酐清除率減少	2.0	2.4	2.1	1.7

**腎功能不全：**靜脈注射雙磷酸鹽類的治療(包括zoledronic acid)與腎功能不全有關，以腎功能衰退(即血清肌酐增加)及少見的急性腎衰竭的方式表現。在停經後骨質疏鬆症的臨床試驗中，排除以下病患：肌酸酐清除率值僅<30 mL/min、尿液試紙呈≥ 2+蛋白或癩癩回診期間的血清肌酐值> 0.5 mg/dL。三年中，比較zoledronic acid組及安慰劑組的肌酸酐清除率變化(每年治療劑量)、腎衰竭發生率及腎功能不全的發生率。包括輕度至中度腎功能不全的患者(肌酸酐清除率基值介於30-60 mL/min之間)。整體而言，有1.8%的zoledronic acid治療的受試者，在投藥後10天內，其血清肌酸酐短暫地增加，接受安慰劑治療者為1.8%，此情形無特殊治療便會消失[見醫語與注意事項(5.3.)]。為期3年的HORIZON-PPT延伸試驗中，有2.9%持續使用zoledronic acid的病患(即 zoledronic acid總暴露量為6年)相較於0.65%未斷用的病患(即在核心試驗中使用3年的zoledronic acid，再於延伸試驗中使用3年的安慰劑) 出現血清肌酸酐短暫升高。然而，在試驗結束時，兩組血清肌酸酐於一段時間後相較於基線期的平均改變<0.5 μmol/L(即兩組各為+0.4與-0.26 μmol/L)。

HORIZON-PPT 延伸試驗中，有0.4%於核心試驗中使用安慰劑，而於延伸試驗中使用zoledronic acid的病患證實出現低血鈣事件(請參閱「臨床試驗(13.)」。在其他治療組則未證實的低血鈣事件。所有的案例均無症狀，不需要提供治療或藥物介入但皆停藥。注射部位反應：在停經後骨質疏鬆症試驗中，0至0.7%的病患在使用zoledronic acid之後，出現輸注部位的局部反應(如發熱、發紅及/或疼痛)，0至0.5%的病患在使用安慰劑之後，出現上述反應。顎骨壞死：在7736位停經後骨質疏鬆症患者的試驗(研究1)中，安慰劑組及zoledronic acid組各有一位於治療開始之後出現顎骨壞死(ONJ)的症狀。兩位個案皆於適當治療後痊癒[見醫語與注意事項(5.4.)]。研究2的任何一研究組別之女性病患均未出現顎骨壞死的報告。在HORIZON-PPT延伸試驗的2456位意圖治療病患中，證實有兩例ONJ病例，一位是在核心與延伸試驗中接受Zoledronic acid治療的病患(即Zoledronic acid總暴露量為6年)；另一位是於核心試驗中使用安慰劑而於延伸試驗中接受zoledronic acid治療的病患(即zoledronic acid暴露量為3年)。兩位病患均有口腔衛生不良的病史，且於適當治療後痊癒。

心臟纖維性顫動：在停經後骨質疏鬆症試驗中，證實有兩例ONJ病例，一位是在核心與延伸試驗中接受Zoledronic acid治療的病患(即Zoledronic acid總暴露量為6年)；另一位是於核心試驗中使用安慰劑而於延伸試驗中接受zoledronic acid治療的病患(即zoledronic acid暴露量為3年)。兩位病患均有口腔衛生不良的病史，且於適當治療後痊癒。

心房纖維性顫動：在停經後骨質疏鬆症試驗中，證實有兩例ONJ病例，一位是在核心與延伸試驗中接受Zoledronic acid治療的病患(即Zoledronic acid總暴露量為6年)；另一位是於核心試驗中使用安慰劑而於延伸試驗中接受zoledronic acid治療的病患(即zoledronic acid暴露量為3年)。兩位病患均有口腔衛生不良的病史，且於適當治療後痊癒。

心房纖維性顫動：在停經後骨質疏鬆症試驗中，證實有兩例ONJ病例，一位是在核心與延伸試驗中接受Zoledronic acid治療的病患(即Zoledronic acid總暴露量為6年)；另一位是於核心試驗中使用安慰劑而於延伸試驗中接受zoledronic acid治療的病患(即zoledronic acid暴露量為3年)。兩位病患均有口腔衛生不良的病史，且於適當治療後痊癒。

心臟纖維性顫動：在停經後骨質疏鬆症試驗中，證實有兩例ONJ病例，一位是在核心與延伸試驗中接受Zoledronic acid治療的病患(即Zoledronic acid總暴露量為6年)；另一位是於核心試驗中使用安慰劑而於延伸試驗中接受zoledronic acid治療的病患(即zoledronic acid暴露量為3年)。兩位病患均有口腔衛生不良的病史，且於適當治療後痊癒。

心臟纖維性顫動：在停經後骨質疏鬆症試驗中，證實有兩例ONJ病例，一位是在核心與延伸試驗中接受Zoledronic acid治療的病患(即Zoledronic acid總暴露量為6年)；另一位是於核心試驗中使用安慰劑而於延伸試驗中接受zoledronic acid治療的病患(即zoledronic acid暴露量為3年)。兩位病患均有口腔衛生不良的病史，且於適當治療後痊癒。

心臟纖維性顫動：在停經後骨質疏鬆症試驗中，證實有兩例ONJ病例，一位是在核心與延伸試驗中接受Zoledronic acid治療的病患(即Zoledronic acid總暴露量為6年)；另一位是於核心試驗中使用安慰劑而於延伸試驗中接受zoledronic acid治療的病患(即zoledronic acid暴露量為3年)。兩位病患均有口腔衛生不良的病史，且於適當治療後痊癒。

HORIZON-PPT延伸試驗中，病患於核心與延伸試驗接受zoledronic acid治療後(即Zoledronic acid總暴露量為6年)的心房纖維性顫動不良事件發生率是3.4% (613位中有21位)，而在核心試驗接受Zoledronic acid(即暴露量為3年)並於延伸試驗中接受安慰劑治療的病患組則是2.1% (616位中有13位)。在心房纖維性顫動嚴重不良事件的比率方面，病患接受6年zoledronic acid治療的組別為2%(613位中有12位)，而先接受3年zoledronic acid治療而後使用3年安慰劑的組別為1.1% (616位中有7位)。兩組並未顯示出差異。

頸部不良反應：以雙磷酸鹽類(包括zoledronic acid)治療的病患，曾有虹膜炎/葡萄膜炎/上瞼膜炎/結膜炎的案例出現。在停經後婦女骨質疏鬆症的研究中，1(<0.1%)到0位(0.2%)以zoledronic acid治療的病人及0(0%)到1位(<0.1%)以安慰劑治療的病人發生虹膜炎/葡萄膜炎/上瞼膜炎。	24.2	14.9	3.5
<b>停經後婦女的骨質疏鬆預防</b> <p>在一項為期2年的隨機分配、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗中，以581位年齡45歲以上的停經婦女為對象，評估zoledronic acid治療停經後骨質減少症(低骨量)的安全性。病患在隨機分配後，進入三個治療組中的一組：(1) 在隨機分配時及第12個月投予zoledronic acid (N=198)。(2) 在隨機分配時投予Zoledronic acid，並在第12個月投予安慰劑(N=181)。(3) 在隨機分配時及第12個月投予安慰劑(N=202)。Zoledronic acid的投藥方法為每次5 mg劑量溶於100 mL溶液中，輸注時間至少15分鐘。每位女性受試者每日補充500-1200 mg的鈣與以及400-800 IU的維生素D。嚴重不良事件的發生率在三個組間相似：(1) 在隨機分配時及第12個月投予zoledronic acid (10.6%)、(2) 隨機分配時投予Zoledronic acid並在第12個月投予安慰劑(9.4%)、(3) 在隨機分配時及第12個月投予安慰劑(11.4%)。因不良反應而退出試驗的病患百分比在兩個zoledronic acid治療組分別為7.1%與7.2%，安慰劑組則是3.0%。在2%以上的停經後骨質減少症患者通報發生，且在zoledronic acid治療組的發生率較安慰劑組高的藥物不良反應，如表2所示。</p>	24.2	14.9	3.5

**表2：在 ≥ 2.0%接受Zoledronic acid治療的停經後骨質減少症患者出現且發生率較安慰劑組高之藥物不良反應。**

系統器官類別	每年接受一次zoledronic acid 5mg靜脈輸注治療的病人比例 (N = 198)	接受一次zoledronic acid 5mg 靜脈輸注治療的病人比例 (N = 181)	每年接受一次安慰劑治療的病人比例 (N = 202)
<b>代謝及營養異常</b>			
厭食	2.0	0.6	0.0
<b>神經系統異常</b>			
頭痛	14.6	20.4	11.4
暈眩	7.6	6.1	3.5
感覺遲鈍	5.6	2.2	2.0
<b>眩暈</b>	2.0	1.7	1.0
<b>血管性疾病</b>			
高血壓	5.1	8.3	6.9
<b>胃腸道異常</b>			
噁心	17.7	11.6	7.9
腹瀉	8.1	6.6	7.9
嘔吐	7.6	5.0	4.5
消化不良	7.1	6.6	5.0
腹脹	8.6	6.6	6.9
便秘	6.6	7.2	7.9
腹部不適	2.0	1.1	0.5
腹部腫脹	2.0	0.6	0.0
<b>皮膚與皮下組織疾病</b>			
皮膚疹	3.0	2.2	2.5
<b>肌肉骨骼、結締組織異常</b>			
關節痛	27.3	18.8</	

在6個月研究期間內，至少出現在2%接受zoledronic acid (單劑5 mg靜脈輸注)或risedronate(連續2個月每日口服30mg)之佩吉特氏病患者中的不良反應，依全身器官分類列於表中。

**表4：在6個月追蹤期內，至少出現在2%接受zoledronic acid (單劑5 mg靜脈輸注)或risedronate (連續2個月每日口服30mg)之佩吉特氏病患者中的不良反應**

系統器官類別	5 mg IV zoledronic acid (N = 177)	30mg/天，連續2個月服用risedronate (N = 172)
<b>感染及寄生蟲感染</b>		
流感	7	5
<b>代謝及營養異常</b>		
低鈣血症	3	1
厭食	2	2
<b>神經系統異常</b>		
頭痛	11	10
頭暈	9	4
嗜睡	5	1
感覺異常	2	0
<b>呼吸、胸腔及縱膈異常</b>		
呼吸困難	5	1
<b>腸胃道異常</b>		
噁心	9	6
腹瀉	6	6
便秘	6	5
<b>Zoledronic acid與loop diuretics合併使用時亦應小心謹慎，因為會增加低鈣鈣症 的風險。</b>		
<b>3.2.腎毒性和藥物</b>		
<b>Zoledronic acid與其他可能具腎毒性的藥物(如非類固醇抗炎藥)一起使用時，應指示要謹慎使用。</b>		
<b>4.2.主要用於腎臟排除的藥物</b>		
曾在原本就有腎功能降低或其他危險因子的病患中，在投予zoledronic acid後觀察到腎功能不全的現象[見警語與注意事項(5.3)]。在腎功能不全的病患中，對於主要經腎臟排除之併用藥物(如：digoxin)的暴露量可能會增加。應考慮對正在併用主要經由腎臟排除的藥物的腎功能不全高風險病患進行血清肌酸酐測定。		
<b>8. 特殊族群(依文獻記載)</b>		
<b>8.1.懷孕</b>		
妊娠安全分類D [見警語與注意事項(5.7)]。不應在懷孕期間使用zoledronic acid。如果病患在使用藥物期間懷孕，應為該病患評估對胎兒的潛在傷害。應告知具有生育能力的女性避免在接受zoledronic acid治療期間懷孕。雙磷酸鹽類會併入骨質中，然後在數週至數年的時間內逐漸釋放出來。併入成人骨骼的雙磷酸鹽類及可重新釋放回循環體的總量，與使用雙磷酸鹽類的總劑量和使用時間長短有直接的關係。雖然對人類胎兒的風險尚無研究資料，雙磷酸鹽類確實會在動物中引起胎兒傷害，且動物實驗的資料顯示，胎兒骨體會比母體骨體吸收更多的雙磷酸鹽類。因此，理論上若女性在完成雙磷酸鹽類治療後懷孕，將會帶有攜帶胎兒的風險(例如：骨骼及其他器官)。完整雙項與風險間的關係，如停止雙磷酸鹽類治療到受孕間的時間間隔，使用的雙磷酸鹽類劑量以及給藥途徑(靜脈注射或口服)皆尚未建立。在交配前15天開始給予每天皮下注射zoledronic acid並持續至受孕為止的母大鼠中，劑量大於或等於人類接受5 mg靜脈注射劑量後之全全身性暴露量的3.0倍(以曲線下面積作為比較基礎)發生死胎的數量上升且新生鼠的存活率下降。在各劑量組中均觀察到母體不良反應(以曲線下面積作為比較基礎，大於或等於人類接受5 mg靜脈注射劑量後之全全身性暴露量的0.1倍)。輸注後28天之胎兒死亡率。母體死亡率高可能與藥物誘發的骨節鬆弛致幼仔作用有關，而導致分娩時的低鈣血症。此作用似乎與雙磷酸鹽類的同類藥物效應。在妊娠末期每天皮下注射zoledronic acid組大鼠中，劑量約為人類接受5 mg靜脈注射後之全全身性暴露量的2到4倍，以曲線下面積作為比較基礎均觀察到胎兒不良反應。這些不良反應包括著床前和著床後的流產、減低胎兒存活率，以及骨質、內臟和外臟的畸形。在懷孕期間中，每天皮下注射zoledronic acid之孕兔，劑量小於或等於人類接受5 mg靜脈注射劑量後之全全身性暴露量的0.4倍(以mg/m2作為比較基礎)，並未觀察到不良反應。各治療組中均出現母體死亡與流產。以(mg/m2)作為比較基礎，劑量大於或等於人類接受5 mg人類靜脈劑量之0.04倍時)。不良母體反應與藥物誘發的低鈣血症有關[見非臨床毒理學(12.3)]。Zoledronic acid不可在懷孕期間使用。若病人在懷孕期間使用此藥，應告知對胎兒造成的潛在傷害。具有生育能力的婦女應被勸告避免在接受zoledronic acid治療期間懷孕[見警語與注意事項(5.7)]。		
<b>8.2.哺乳的母親</b>		
目前尚未知zoledronic acid是否會分泌至人體的乳汁中，因許多藥物會分泌於人類乳汁中，而且zoledronic acid會長期存在母乳中，故應勸導母乳的母親不應使用zoledronic acid。		
<b>8.3.兒童使用</b>		
Zoledronic acid不適用於兒童。在一項針對152位兒童受試者(74位接受zoledronic acid的1年期活性對照試驗中評估佐ledronic acid的安全性及療效)中，納入的兒童為患嚴重成骨不全症、年齡介於1-17歲的受試者，其中55%為男性、84%為白人，且平均體表面積BMD為0.431 g/cm2。較重患者之年齡組平均低2.7個標準差(BMD Z分數為-2.7)。Zoledronic acid治療組在1年期時觀察到BMD上升2.2%，然而，患有嚴重成骨不全的病患，其BMD的變化並不代表與骨折風險或骨質密度成骨不全的嚴重度相關。Zoledronic acid使用於兒童時所觀察到的不良反應，除了先前在治療成人骨質侏儒症以及在治療骨質疏鬆症		

*實驗室數據*
在佩吉特氏病的試驗中，觀察到血清中鈣與磷酸鹽濃度在初期短暫地降低。大約21%的患者，於注射zoledronic acid後第9-11日出現血清鈣濃度小於8.4 mg/dL。

*腎功能不全*
在佩吉特氏病的臨床試驗中，以5 mg靜脈劑量輸注15分鐘並無病患出現腎功能退化[見警語與注意事項(5.3)]。

*急性腎衰竭*
在zoledronic acid治療組有25%的患者出現急性期反應的徵兆及症狀(類流感疾病、發燒、肌肉痛、關節痛及骨節疼痛)，在risedronate治療組則有8%的患者出現同樣的反應。這些症狀通常於zoledronic acid注射後之前3日發生，大部份在發生後4天內消滅。

*骨質增生*
使用zoledronic acid曾通報顎骨壞死的案例[見警語與注意事項(5.4)]。

**6.2.上市後經驗**

因上市後的經驗由不確定數量的人口自願提供，因此可能無法提供可靠的使用頻率之估計或以建立與用藥之可能相關性。

上市後使用zoledronic acid確認具有下列的不良反應：

*急性腎衰竭*

發燒、頭痛、類流感症狀、噁心、嘔吐、腹瀉、關節痛和肌肉痛。症狀可能顯著並導致脫水。

*急性腎衰竭*

急性腎衰竭而需要住院和/或透析或致死之通報案例甚為罕見。(1) 原先有腎臟疾病、(2)因發燒引起的脫水、敗血症、腎臟血流失(gastrointestinal losses)或利尿劑治療而引起脫水，或(3) 其他風險因子如老年患者、或輸注後期間併用腎毒性藥物的病患，曾通報出現血清肌酸酐上升。血清肌酸酐短暫上升的情況可以用靜脈輸液矯正治療。

*過敏反應*

靜脈注射zoledronic acid罕有過敏反應(包括過敏哮喘、血管性水腫和支氣管收縮)的報告。過敏性反應/休克案例報告也很罕見。

*哮喘急性發作 (Asthma exacerbation)*

曾有罕見的氣喘急性發作案例通報。

*低鈣鈣症*

曾有罕見的由低鈣鈣症案例通報。

*低鈣血症*

*顎骨壞死*
曾有罕見的顎骨壞死案例通報。

*眼部不良事件*

曾有下列事件的罕見案例通報：結膜炎、虹膜炎、虹膜睫狀體炎、葡萄膜炎、上瞼膜炎、鞏膜炎及眼部發炎/水腫。

*其他*

於原上已有危險因子之病患，曾有少數低血壓之案例通報。

**7. 藥物交互作用(依文獻記載)**
未針對zoledronic acid進行體內藥物交互作用試驗。試管及體外試驗顯示，zoledronic acid對人體血液細胞組成要素的親和性低。在試管試驗中，zoledronic acid在人體血漿中與蛋白質結合的平均值範圍從200 ng/mL的28%至50 ng/mL的53%。體內試驗證實，zoledronic acid並不會被代謝，而是以完整的藥物形式被吸收。

**7.1.胺基糖苷(Aminoglycosides)**
當雙磷酸鹽類(包括zoledronic acid)與胺基糖苷一起使用時應小心謹慎，因為這些藥物可能具有加成作用，可使血清鈣濃度被降低的時間更長。在zoledronic acid臨床試驗中尚未有此作用的報告。

**7.2. Loop diuretics**
Zoledronic acid與loop diuretics合併使用時亦應小心謹慎，因為會增加低鈣鈣症 的風險。

**7.3.腎毒性藥物**
Zoledronic acid與其他可能具腎毒性的藥物(如非類固醇抗炎藥)一起使用時，應指示要謹慎使用。

**7.4.主要用於腎臟排除的藥物**
曾在原本就有腎功能降低或其他危險因子的病患中，在投予zoledronic acid後觀察到腎功能不全的現象[見警語與注意事項(5.3)]。在腎功能不全的病患中，對於主要經腎臟排除之併用藥物(如：digoxin)的暴露量可能會增加。應考慮對正在併用主要經由腎臟排除的藥物的腎功能不全高風險病患進行血清肌酸酐測定。

**8. 特殊族群(依文獻記載)**

**8.1.懷孕**
妊娠安全分類D [見警語與注意事項(5.7)]。不應在懷孕期間使用zoledronic acid。如果病患在使用藥物期間懷孕，應為該病患評估對胎兒的潛在傷害。應告知具有生育能力的女性避免在接受zoledronic acid治療期間懷孕。雙磷酸鹽類會併入骨質中，然後在數週至數年的時間內逐漸釋放出來。併入成人骨骼的雙磷酸鹽類及可重新釋放回循環體的總量，與使用雙磷酸鹽類的總劑量和使用時間長短有直接的關係。雖然對人類胎兒的風險尚無研究資料，雙磷酸鹽類確實會在動物中引起胎兒傷害，且動物實驗的資料顯示，胎兒骨體會比母體骨體吸收更多的雙磷酸鹽類。因此，理論上若女性在完成雙磷酸鹽類治療後懷孕，將會帶有攜帶胎兒的風險(例如：骨骼及其他器官)。完整雙項與風險間的關係，如停止雙磷酸鹽類治療到受孕間的時間間隔，使用的雙磷酸鹽類劑量以及給藥途徑(靜脈注射或口服)皆尚未建立。

在交配前15天開始給予每天皮下注射zoledronic acid並持續至受孕為止的母大鼠中，劑量大於或等於人類接受5 mg靜脈注射劑量後之全全身性暴露量的3.0倍(以曲線下面積作為比較基礎)發生死胎的數量上升且新生鼠的存活率下降。在各劑量組中均觀察到母體不良反應(以曲線下面積作為比較基礎，大於或等於人類接受5 mg靜脈注射劑量後之全全身性暴露量的0.1倍)。輸注後28天之胎兒死亡率。母體死亡率高可能與藥物誘發的骨節鬆弛致幼仔作用有關，而導致分娩時的低鈣血症。此作用似乎與雙磷酸鹽類的同類藥物效應。在妊娠末期每天皮下注射zoledronic acid組大鼠中，劑量約為人類接受5 mg靜脈注射後之全全身性暴露量的2到4倍，以曲線下面積作為比較基礎均觀察到胎兒不良反應。這些不良反應包括著床前和著床後的流產、減低胎兒存活率，以及骨質、內臟和外臟的畸形。在懷孕期間中，每天皮下注射zoledronic acid之孕兔，劑量小於或等於人類接受5 mg靜脈注射劑量後之全全身性暴露量的0.4倍(以mg/m2作為比較基礎)，並未觀察到不良反應。各治療組中均出現母體死亡與流產。以(mg/m2)作為比較基礎，劑量大於或等於人類接受5 mg人類靜脈劑量之0.04倍時)。不良母體反應與藥物誘發的低鈣血症有關[見非臨床毒理學(12.3)]。Zoledronic acid不可在懷孕期間使用。若病人在懷孕期間使用此藥，應告知對胎兒造成的潛在傷害。具有生育能力的婦女應被勸告避免在接受zoledronic acid治療期間懷孕[見警語與注意事項(5.7)]。

**8.2.哺乳的母親**
目前尚未知zoledronic acid是否會分泌至人體的乳汁中，因許多藥物會分泌於人類乳汁中，而且zoledronic acid會長期存在母乳中，故應勸導母乳的母親不應使用zoledronic acid。

**8.3.兒童使用**
Zoledronic acid不適用於兒童。在一項針對152位兒童受試者(74位接受zoledronic acid的1年期活性對照試驗中評估佐ledronic acid的安全性及療效)中，納入的兒童為患嚴重成骨不全症、年齡介於1-17歲的受試者，其中55%為男性、84%為白人，且平均體表面積BMD為0.431 g/cm2。較重患者之年齡組平均低2.7個標準差(BMD Z分數為-2.7)。Zoledronic acid治療組在1年期時觀察到BMD上升2.2%，然而，患有嚴重成骨不全的病患，其BMD的變化並不代表與骨折風險或骨質密度成骨不全的嚴重度相關。Zoledronic acid使用於兒童時所觀察到的不良反應，除了先前在治療成人骨質侏儒症以及在治療骨質疏鬆症

中觀察到的，包括顎骨壞死(ONJ)和腎功能不全以外，並未有任何新的安全性發現。不過，在兒童病患中較常觀察到的不良反應包括疲勞(61%)、關節痛(26%)、低血鈣(22%)和頭痛(22%)。除了關節痛以外，這些反應最常在首次輸注後3天內發生，且隨著重複投藥而慢慢減少。在本研究並未觀察到顎骨壞死或腎功能不全的病例。由於zoledronic acid會長期存在骨質中，只有在zoledronic acid的療效益超過過其潛在風險時，才可讓兒童使用。10位患有重度成骨不全症(4位在3-8歲組，6位在9-17歲組)接受0.05 mg/kg輸注，輸注時間超過30分鐘的病患中取得血中zoledronic acid的濃度資料。平均Cmax和AUC0-last分別為167 mg/h和220 ng.h/mL。如何在使用的劑量相等mg/kg的成人患者病患中所觀察到的，zoledronic acid濃度會隨時間變化而在兒童病患中呈現多指數降解。

**8.4.老人使用**

合併腎衰試驗包含4863名接受zoledronic acid治療的病患的年齡至少為65歲，有2101名病患的年齡至少為75歲。在低於75歲與至少75歲的病患之間，除了在後者發生急性毒性反應之外，兩者在療效或安全性方面並無差異。以zoledronic acid治療男性骨質疏鬆症、類固醇性骨質鬆弛症及佩吉特氏病的研究中，分別有83位、116位及132病患其年齡為65歲以上，其中分別有24位、29位及68位病患為75歲以上。然而，由於老年人較常發生腎功能降低的情形，應特別小心監測其腎功能。

**8.5.腎功能不全**
Zoledronic acid禁用於肌酸酐清除率<35 mL/min以及證實具有急性腎功能不全的病患。目前並無安全性或療效資料支持是否依基期腎功能調整zoledronic acid的劑量。因此，肌酸酐清除率≥35 mL/min的病患無須調整劑量[見警語與注意事項(5.3)、臨床藥學之藥物動力學(11.3)]。急性腎衰竭的風險可能會因原本就有腎臟疾病、發燒引起的脫水、敗血症、腎臟血流失(gastrointestinal losses)、利尿劑治療引起的脫水或年老等狀況而使不良反應(6.2)。

**8.6.肝腎功能不全**
Zoledronic acid不會經由肝臟代謝。目前並無zoledronic acid使用於肝功能不全患者方面的臨床資料。

**9. 過敏(依文獻記載)**
目前對於以zoledronic acid溶液進行靜脈輸注的急性藥物過量的臨床經驗有限。對於使用高劑量注射劑的病患，應仔細地監測。劑量過高可能會造成臨床中明顯的腎功能不全、低血鈣症、低磷酸鹽血症以及低血鎂症。血鈣、磷酸鹽及鎂的臨床相關濃度降低，應分別以靜脈注射葡萄糖酸鈣、鉀或磷酸鉀二鈉及氯化鎂來予以矯正。

**10. 說明**
zoledronic acid是一個可以抑制蝕骨細胞調控骨再吸收作用的雙磷酸鹽類藥物。zoledronic acid指定的化學結構為(1-hydroxy-2-imidazol-1-yl-phosphonate)的鈉鹽，其結構式為：



Zoledronic acid monohydrate是一種白色結晶狀粉末，其分子式為C5H10N2O7P2·H2O，分子量為290.1 g/mol。Zoledronic acid monohydrate 0.1N氫氧化鈉溶液中具有高溶解度，在水中為0.1 N鹽酸中的溶解度較低，且幾乎不溶於有機溶劑中。Zoledronic acid注射液的酸鹼度大約為0.7-0.7。

Zoledronic acid注射液為瓶裝的無菌溶液，供靜脈輸注使用。一瓶6.25 mL的濃縮溶液，含有5.330 mg的zoledronic acid monohydrate，相當於5 mg的無水zoledronic acid。

賦形劑：Mannitol, Sodium citrate dihydrate, Water for Injection

**11. 臨床藥效學(依文獻記載)**

**11.1.作用機制**
Zoledronic acid屬於含氮的雙磷酸鹽類化合物，主要作用在於骨體。它是蝕骨細胞骨質再吸收作用的抑制劑。雙磷酸鹽類化合物對骨體的選擇性作用是因為對礦質化骨體具有高親和性。Zoledronic acid以類似鉀離子方式可快速併入骨體中，如同其他雙磷酸鹽類化合物，具有骨質再吸收部位的局部優先選擇性。Zoledronic acid在蝕骨細胞中的主要成分標的為標的的焦磷酸鹽合成酶(farnesyl pyrophosphate synthase)。Zoledronic acid之相對長作用周期，使得其與鈣鈣質具高結合率。

**11.2.藥效學**
在骨質疏鬆症治療的試驗中，定期評估患者(共組數為517-1246名患者)進行下列評估：Zoledronic acid輸注對骨質再吸收指標(血清中β-羧基肽類[B-C-CTX])及骨形成(骨質形成(骨質形成標記[B-SPAP]，血清中第一型膠原蛋白之羧基肽類[P1NP])的觀察。年劑量5 mg的zoledronic acid治療，在36個月時可使骨質代謝指標降至受經前的範圍內，b-CTXs的降低55%、BSPAP降低29%、P1NP降低52%。再次投予年劑量並未使骨質代謝指標逐步降低。

**11.3.藥物動力學**
目前尚無經後骨質疏鬆症患者及佩吉特氏病患者的藥物學資料。

分佈：以2、4、8或16 mg zoledronic acid，對64名患者及骨轉移患者進行5分鐘或15分鐘的單次輸注或多次輸注(每隔28天)。輸注後28天之血中zoledronic acid濃度下降與三劑量顯示的結果一致；在輸注結束時的最高濃度達峰至低於Cmax的1/10，族群衰期為11/2x 0.24小時，藥物排除率約為半衰期為11/2x 1.87小時。Zoledronic acid排除末期的時間延長，輸注後第2-28天之血中zoledronic acid濃度下降與三劑量顯示的結果一致；在輸注結束時的最高濃度達峰至低於Cmax的1/10，族群衰期為11/2x 0.24小時，藥物排除率約為半衰期為11/2x 1.87小時。Zoledronic acid的血漿濃度-時間曲線下面積(AUC0-24h)的劑量比分別為2.16 mg、2.16 mg、2.16 mg。在三個週期中所測得的zoledronic acid累積值低，第2週期和第3週期對第1週期的平均AUC0-24h比分別為1.13 ± 0.30及1.18 ± 0.36。

試管及體外試驗顯示，zoledronic acid對人體血液細胞組成要素的親和性低。在體外試驗中，zoledronic acid在人體血漿中與蛋白質結合的平均值範圍從200 ng/mL的28%至50 ng/mL的53%。

*代謝*：Zoledronic acid無法在試管試驗中抑制人類P450酵素。Zoledronic acid在體內試驗中不會經生物轉化。在動物研究中，存在於糞便中的劑量< 3%的靜脈注射劑量，與存在於尿中或被骨體估用的劑量相當，這表示藥物是由腎臟完整排除。在對癌症及骨轉移患者靜脈注射20 nCi 14C-zoledronic acid的劑量後，在尿液分析中只有一種放射性樣本，且與在尿中發現的原形藥完全相同，顯示zoledronic acid並未被代謝。

*分泌*：64名癌症與骨轉移患者在24小時內，平均(± S.D.)有39 ± 16%的zoledronic acid注射劑量出現在尿液中，在投藥後第2天，在尿中只能發現微量的藥物。藥物排至尿中的0-24小時累積百分比不受劑量支配。0-24小時內未在尿中發現藥物餘量，表示藥物可能與骨體結合，而緩慢地釋回，進入全身循環內，造成低血中濃度的時間延長。

Zoledronic acid顯示0-24小時腎清除率為3.7 ± 0.2 L/h。Zoledronic acid清除率不受劑量影響。在低劑量及骨轉移患者研究中，使用4 mg zoledronic acid劑量時，腎臟清除率由5分鐘(n=5)增加至15分鐘(n=7)，會隨zoledronic acid濃度在輸注結束時降低34%。(平均血漿濃度差值 403 ± 118 ng/mL對照264 ± 68 ng/mL)。AUC增加超過10% (378 ± 116 ng x h/mL對照420 ± 218 ng x h/mL)。AUC平均值之間的差異並未達到統計上的顯著差異。

**特殊族群**

兒童：目前尚無兒科病患的藥物學資料[見特殊族群之兒童使用(6.3)]。

老年人：對於38-84歲的癌症及骨轉移患者，zoledronic acid的藥動力學不受年齡的影響。

種族：對於癌症及骨轉移患者，zoledronic acid的藥動力學不受種族的影響。

肝腎功能不全：目前尚無臨床研究是針對肝腎功能不全zoledronic acid之藥動力學的影響進行評估。

**延伸試驗**：在一項三年的延伸試驗中，最初接受三次zoledronic acid輸注治療之受試者，隨機分配至安慰劑組或zoledronic acid治療組。額外三次的新輸注一次zoledronic acid比起安慰劑明顯降低(p<0.05)新發生型醫學上的骨折折(3.0%vs. 6.2%)及新發生惡化之型態學上的脊椎骨折風險(3.4% vs. 7.0%)。

**3年內對觀察到的骨折的療效**
Zoledronic acid在位數為3年的追蹤期間，降低發生腕關節骨折風險的發生率達1.1%的絕對降低率和41%的相對降低率。使用zoledronic acid治療之病患的腕關節骨折發生率為1.4%，而安慰劑治療組的病患為2.5%。

**12. 非藥物學(依文獻記載)**

**12.1.致敏、致突變、致不孕**
致敏：在大鼠和小鼠進行標準生命週期致敏組織切片。每天給予小鼠口服0.1、0.5或2.0 mg/kg的zoledronic acid，各治療組、各性別小鼠的哈氏腺癌發生率上升(以mg/m2作為比較基礎，在大於或等於5 mg人類靜脈注射劑量之2.002倍時)。每天給予小鼠口服0.1、0.5或2.0 mg/kg/day的zedronate並未觀察到腫瘤罹患率上升(以mg/m2作為比較基礎，在小於或等於5 mg人類靜脈注射劑量之2.01倍時)。

致突變：Zoledronic acid在Ames組致突變試驗、中國倉鼠卵細胞檢測或中國倉鼠鼠細胞致突變檢測中，不論是否經代謝活化，均不具有基因毒性。Zoledronic acid在大鼠體內微核檢測中並不具有基因毒性。

致不孕：在交配前15天開始，每天經由皮下注射給予母大鼠0.01、0.03或0.1 mg/kg的zoledronic acid，持續到懷孕為止。在高劑量組(以曲線下面積作為比較基礎，相當於接受5 mg靜脈注射劑量後的人類全全身性暴露量)觀察到的藥物效應，包括抑制排卵與減低懷孕的大鼠數量。在中劑量組與高劑量組(以曲線下面積作為比較基礎，接受5 mg靜脈注射劑量後的人類全全身性暴露量的0.3到1倍)觀察到的藥物效應，包括增加著床前的流產率，以及減低著床和胎胎的數量。

**12.2.動物毒理學及(或)藥理學**
骨安全性研究：Zoledronic acid是一種對破骨細胞骨再吸收作用(骨溶蝕的)強效抑制劑。對單尾地鼠大鼠注射4-500 μg/kg的 zoledronic acid(一種對破骨細胞作用)可抑制骨代謝，並可預防降低尾端骨質的骨質密度(BMD)及骨體強度。骨體組強正常且無礦化缺陷(mineralization defect)的跡象，無顯著骨質的堆積，也無礦質骨(woven bone)。

**12.3.生殖與發育毒性研究**
以雌鼠為例，於交配前15日起開始自皮下給予每天0.01、0.03與0.1 mg/kg的zoledronic acid，至懷孕結束為止。結果發現中劑量與高劑量組的產產數增加，且新生鼠存活率降低(比較曲線下面積(AUC) 為人體接受5 mg靜脈注射劑量後之全全身性暴露量的0.3倍以上)。各劑量組均出現母體不良反應事件(比較曲線下面積)。至少為人體接受5 mg靜脈輸注劑量後之全全身性暴露量的0.1倍以上)，包括預計分娩的胎兒發生難產以及發生產期前後死亡。研究資料為母體死亡與藥物誘發的胎兒死亡有關。故於產期前後出現胎兒死亡。這似乎是雙磷酸鹽類藥物，或至少是雙磷酸鹽類藥物。孕鼠至於懷孕期間每天皮下給予0.1、0.2或0.4 mg/kg的zoledronic acid，可在中劑量與高劑量組觀察到胎兒不良反應(比較曲線下面積，約為人體接受5 mg靜脈輸注後預計全全身性暴露量的2-4倍)。包括著床前後的吸收率增加、可存活胎兒數量減少，以及胎兒出現畸形。高劑量組對胎兒骨體的影響包括未骨化或骨化不完全、骨體增厚、彎曲或縮短、波浪形畸形以及上頰變短。其它高劑量組出現的胎兒不良反應還有水晶體缺失、小腦發育不全、肝葉減少或未發育、腎葉減少、血管減少、血液擴張、裂裂及水腫。骨體異常也發生於低劑量組(比較曲線下面積，約為預計人類全全身性暴露量的1.2倍)。高劑量組可見到的母體毒性徵象包括體重減輕、食量下降，表示本試驗已達最大暴露量。孕兔於懷孕期間每天皮下注射\*P.01、0.03或0.1 mg/kg的zoledronic acid(比較mg/m2，劑量為人體接受5 mg靜脈輸注後預計全全身性暴露量的4倍)以下，結果並無胎兒不良反應發生。但在各劑量治療組均可見到母體死亡與流產。孕兔於懷孕期間每天皮下注射5 mg靜脈輸注後預計全全身性暴露量的0.04倍以上)。母體不良反應與藥物導致的低血鈣有關，可能為其原因。

**13. 臨床試驗(依文獻記載)**

**13.1.治療經後骨質疏鬆症**
研究1：Zoledronic acid的療效和安全性已在針對65到89歲(平均年齡73歲)之7736位婦女進行之隨機分配、雙盲、以安慰劑為對照組、多劑量的HORIZON-PFT研究中獲得驗證。這些婦女為股骨頸骨質密度T分數低於或等於-1.5，且至少有兩處骨折處一處中處脊椎骨折；或股骨頸骨質密度T分數低於或等於-2.5，有或沒有脊椎骨折的證據。這些婦女分為兩組(Stratum I)：未同步接受骨質疏鬆症的治療或第二(Stratum II)：實驗前有同步接受骨質疏鬆症治療，包括：calcitonin、raloxifene、tamoxifen、hormone replacement therapy，但不包括其他雙磷酸鹽類。

在Stratum I的婦女(n=5661)位婦女每年均評估發生脊椎骨折的機率。測量所有的女性Stratum I及II的腕關節骨折與所有臨床事件發生率。每年注射1劑5mg zoledronic acid連續3年，包均均以劑量5 mg靜脈輸注於100 mL之溶液中進行輸注，且輸注時間需進行至少15分鐘，共給予3劑。所有婦女每天均使用1000/1500 mg的鈣元素與400到1200 IU的維他命D。

兩項主要的療效變項為第3年出現之型態學上的脊椎骨折，以及使用藥物的3年時間內，腕關節骨折的發生率。骨質骨折發生的診斷依據為放射師的質性診斷和量性型態學標準兩者。型態學標準需兩件事同時發生：在骨體體部之相對骨折的比例或高度相對減少20%且絕對身高減少至少4公釐。

*對特殊骨折的療效*：

Zoledronic acid顯著降低第一年、第二年及第三年新發生之脊椎骨折的發生率，見表5。

結果	Zoledronic acid (N= 1065) 發生率(%)	安慰劑 (N= 1062) 發生率(%)	骨折發生率的絕對比例差(%) (CI)	骨折發生率的相對比例差(%) (CI)
<b>至少一處新的脊椎骨折(0到1年)</b>	1.5	3.7	2.2 (1.4, 3.1)	60 (43.7)**
<b>至少一處新的脊椎骨折(0到2年)</b>	2.2	7.7	5.5 (4.3, 6.6)	61 (78)**
<b>至少一處新的脊椎骨折(0到3年)</b>	3.9	10.9	7.6 (6.3, 9.0)	62 (76)**

在為期三年的骨質疏鬆症研究中，用身高測量器(stadiometer)每年測量一次於特定年齡層。與安慰劑組相比較，zoledronic acid的身高損失較少(分別為7.0 mm對照4.2 mm [p<0.0001])。

、身體質量指數、基期身體質量指數、基期時脊椎骨折數目或股骨頸骨質密度T分數或過去是否曾使用雙磷酸鹽類，均比安慰劑更能減低3年內的腕關節骨折發生率。

**延伸試驗**：在一項三年的延伸試驗中，最初接受三次zoledronic acid輸注治療之受試者，隨機分配至安慰劑組或zoledronic acid治療組。額外三次的新輸注一次zoledronic acid比起安慰劑明顯降低(p<0.05)新發生型醫學上的骨折折(3.0%vs. 6.2%)及新發生惡化之型態學上的脊椎骨折風險(3.4% vs. 7.0%)。

**3年內對觀察到的骨折的療效**
Zoledronic acid在位數為3年的追蹤期間，降低發生腕關節骨折風險的發生率達1.1%的絕對降低率和41%的相對降低率。使用zoledronic acid治療之病患的腕關節骨折發生率為1.4%，而安慰劑治療組的病患為2.5%。



不啻股骨頸骨質密度T分數，zoledronic acid在三年內降低腕關節骨折均按安慰劑組為高。

*對各種臨床骨折的療效*

Zoledronic acid比安慰劑更能減低各種臨床骨折、臨床(症狀)的脊椎和非脊椎性骨折(排除手指、腳趾、臉部和骨節臨床胸椎和臨床腰椎骨折)。各種臨床骨折是依據放射攝影術和/或臨床證據來判定。所有結果彙集於表6。

結果	Zoledronic acid (N= 3875) 發生率(%)	安慰劑 (N= 3861) 發生率(%)	骨折發生率的絕對比例差(%) (95% CI)	骨折發生率的相對比例差(%) (95% CI)
<b>各種臨床骨折<sup>(1)</sup></b>	308 (8.4)	456 (12.8)	4.4 (3.0, 5.8)	