

愛立宜注射液 5 毫克/100 毫升

CaKeep 5mg/100mL Solution for Infusion

雙磷酸鹽類(Bisphosphonate)藥物

□主成分

Each 100mL contains:
Zoledronic acid monohydrate5.33mg
(eq. to Zoledronic acid5mg)

□劑型與劑量

內含 5mg zoledronic acid 的 100mL 注射液。

注射液為無菌、透明、無色之溶液。

賦形劑請見「賦形劑」。

□適應症和用法

• **治療停經後婦女的骨質疏鬆症**

Zoledronic acid 治療停經後婦女的骨質疏鬆症，以降低發生髖關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率，並增加骨密度[見臨床實驗]。

• **預防停經後婦女的骨質疏鬆症**

Zoledronic acid 預防停經後婦女的骨質疏鬆症[見臨床實驗]。

• **男性骨質疏鬆症**

Zoledronic acid 適用於治療男性骨質疏鬆症，以增加骨密度 [見臨床實驗]。

目前尚未有樞紐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**

Zoledronic acid 適用於治療及預防發生於男性與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，且預期將持續使用類固醇至少 12 個月者[見臨床實驗]。

• **骨佩吉特氏病(Paget’s disease of bone)**

Zoledronic acid 治療發生於男性與女性的骨佩吉特氏病(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佩吉特氏病人[見臨床實驗]。

• **重要使用限制**

Zoledronic acid 使用於治療骨質疏鬆症的安定性與療效是根據三年期間的臨床數據，最適合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再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。停止治療的病患仍應定期重新評估其骨折風險。

□用法用量【本藥限由醫師使用】

建議給肌酸酐清除率(CrCl)≥35 mL/min 的病人使用 Zoledronic acid 5mg 之靜脈輸注劑量 [見警語與注意事項]。

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]。

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 的病患不需調整劑量。

靜脈注射之藥品應在溶液與容器容許的狀況下，於使用前檢測是否有微粒狀物質或變色。

病人接受 Zoledronic acid 輸注前必須保持在水分充足的狀態[見警語與注意事項]。在靜脈輸注之後，應以 10mL 生理食鹽水沖洗靜脈管線。

在 Zoledronic acid 輸注後給予 acetaminophen 或 ibuprofen 可降低急性期反應之症狀。

• **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 輸注液，輸注時間不得少於 15 分鐘，以固定的輸注速率給藥。

為了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。停經後婦女每日平均需攝取 1200mg 鈣與 800-1000IU 維生素 D。

• **預防停經後婦女的骨質疏鬆症**

建議劑量為每兩年單次靜脈輸注 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 1200mg 鈣與 800-1000IU 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。

• **治療骨佩吉特氏病**

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。

佩吉特氏病的再治療

以 Zoledronic acid 單次治療佩吉特氏病之後，可觀察到有延長緩解期的現象。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正常值的病人，或是出現症狀的病人，考慮施以 Zoledronic acid 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。肌酸酐清除率大於 35 mL/min 的病患則建議使用 Zoledronic acid 5 mg 之靜脈輸注劑量。目前並無支持依據基期腎功能調整 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、警語與注意事項]。在開始 Zoledronic acid 治療前，應進行例行的口腔檢查[見警語與注意事項]。

• **鈣和維生素 D 的補充**

應告知骨佩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 750 mg 或每日 3 次 500 mg)，以及每天 800 國際單位維生素 D，在接受 Zoledronic acid 治療後 2 週內應特別注意[見警告與注意事項]。

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 國際單位維生素 D。

佩吉特氏病的再治療程序: 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病患為對象，在接受初始治療後間隔 1 年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(請參閱臨床實驗)。

• **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線。Zoledronic acid 注射液不得接觸到任何含鈣離子或其他含二價離子的溶液，須以單獨的輸注管以單次注射液給藥。

若注射液已冷藏，在輸注前先讓冷藏溶液回復到室溫。打開瓶裝後，溶液在 2-8℃ 的溫度下可保持 24 小時[見使用/保存及操作指南]。

□禁忌症【依文獻記載】

Zoledronic acid 禁用於下列病患：

• **低血鈣症**[見警語與注意事項]。

• 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[見警語與注意事項]。

• 已知對 zoledronic acid 或本藥所含任何成分過敏。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/休克案例報告[見不良反應]。

□警語與注意事項【依文獻記載】

• 具有相同活性成分的藥品

本藥品所含的活性成分與使用於腫瘤適應症之 Zometa 相同，接受 Zometa 治療的病患不應再接受 Zoledronic acid 治療。

• **低血鈣症與礦物質代謝**

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礦物質代謝障礙(如副甲狀腺機能不足、甲狀腺手術、副甲狀腺手術；吸收不良症候群、小腸切除)。強烈建議對這些病患進行鈣及礦物質(磷和鎂)濃度的臨床監測[見禁忌症]。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、不良反應]。

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、不良反應]。

• **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]。

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]。如果病史或身體理學檢查顯示有脫水的情形，應暫停 Zoledronic acid 治療直到回復正常血量狀態。[見上市後經驗]

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)，特別是先前已有腎功能降低、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/或進行造析或死亡之案例報告[見上市後經驗]。腎功能不全可能會導致由腎臟排除的併用藥物之暴露程度提高[見藥物交互作用]。

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；應考慮對高風險病患進行期中肌酸酐清除率監測。老年病患及接受利尿劑治療的病患具有較高的急性腎衰竭風險。給予 Zoledronic acid 前，應妥善評估這些病患的體液情況，並適當地補充水分。Zoledronic acid 與其他腎毒性藥物併用時應小心[見藥物交互作用]。對於具有急性腎衰竭高風險之病患，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]。

• **顎骨壞死**

以雙磷酸鹽類(包括 zoledronic acid) 治療的病患曾有顎骨壞死(ONJ)的報告。大部分的案例為靜脈輸注雙磷酸鹽類接受牙科治療的癌症病患。有些案例發生於以口服或是靜脈輸注雙磷酸鹽類治療之停經後骨質疏鬆症患者。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(如癌症、接受化療或抗血管新生藥物或放射治療、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、凝血病變) 病史的病患，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，應謹慎維持口腔清潔，定期進行例行的牙齒檢查，並在有任何口腔症狀時立即通報。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，即使停用雙磷酸鹽，應注意顎骨壞死之危險性仍存在，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/和牙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、膝蓋骨及胫骨)；然而，其因果關係尚未在使用 Zoledronic acid 治療的病患得到證實。

• **非典型轉子下骨折及股骨骨折**

使用雙磷酸鹽類藥品曾有非典型股骨骨折案例報告。病患使用此類藥品後，若感覺大腿或鼠蹊部疼痛，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曾通報出現非典型、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，且無粉碎情形。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病患，因此未確立兩者之因果關係。

非典型股骨骨折絕大多數發生於對患部造成極小創傷或無創傷。此類骨折可能發生於雙側，且許多病患通報於患部出現前驅疼痛，通常為骨頭完全斷裂前數週至數月在大腿發生鈍痛或隱痛。一些報告指出病患發生骨折時亦同時接受糖皮質類固醇(如 prednisone)治療。

針對具有非典型股骨骨折的病患，也應評估對側股骨的骨折症狀和徵候。

應針對病患個別情況，並依據其風險/效益評估結果，考量是否中斷雙磷酸鹽類治療。

• **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[見特殊族群之使用]。

• **肌肉骨點疼痛**

在上市後藥物使用的經驗中，使用雙磷酸鹽類藥物(包括 Zoledronic acid)的病患，曾出現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症狀[見不良反應]。

• **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、安慰劑對照的大型跨國性研究(研究 1)中，評估 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 國際單位(IU)的維生素 D。

各組間所有原因死亡率的发生率相似：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、指標導向的研究(研究 2)，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 組，802 位則隨機分配至安慰劑組；Zoledronic acid 的投藥方式為每年早次 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 4.40%。

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)
血液及淋巴系統異常				
貧血	4.4	3.6	5.3	5.2
代謝及營養異常				
脫水	0.6	0.6	2.5	2.3
厭食	2.0	1.1	1.0	1.0
神經系統異常				
頭痛	12.4	8.1	3.9	2.5
暈眩	7.6	6.7	2.0	4.0
耳朵及耳迷路異常				
眩暈	4.3	4.0	1.3	1.7
心臟異常				
心房纖維性顫動	2.4	1.9	2.8	2.6
血管異常				

表 7: 各治療組間臨床骨折主要變項發生率之比較

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(%) (95% CI)*	骨折發生率的相對比例差(%) (95% CI)
各種臨床骨折 ⁽¹⁾	92 (8.6)	139 (13.9)	5.3 (2.3, 8.3)	35 (16, 50)**
臨床脊椎骨折 ⁽²⁾	21 (1.7)	39 (3.8)	2.1 (0.5, 3.7)	46 (8, 68)*

- *p 值< 0.05；**p 值<0.005

*發生率係根據第 24 個月時的 Kaplan-Meier 估計值

⁽¹⁾排除手指、腳趾和臉部骨折

⁽²⁾包括臨床胸椎和臨床腰椎骨折在內

對骨質密度(BMD)的療效

於所有時間點(第 12、24 與 36 個月)觀察，Zoledronic acid 均可比安慰劑顯著增加韌關節和股骨頭的骨質密度。以 Zoledronic acid 治療可比安慰劑在 36 個月年內增加全韌關節和股骨頭的骨質密度達 6.4%與 4.3%。

•**停經後骨質疏鬆症的預防**

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 名年齡 45 歲以上之停經婦女為對象，評估停經後骨質缺乏(osteopenia) (低骨量)的婦女使用 Zoledronic acid 之療效與安全性。這些婦女依據停經年數進行分層：第 I 層婦女的停經年數小於 5 年(n = 224)，而第 II 層婦女的停經年數達 5 年以上 (n = 357)。這兩層婦女均隨機分配至 3 個治療組：(1)第 I 層婦女(n = 77)與第 II 層婦女(n = 121)於隨機分配及第 12 個月時均授予 Zoledronic acid；(2)第 I 層婦女(n = 70)與第 II 層婦女(n = 111)於隨機分配授予 Zoledronic acid，並在第 12 個月時授予安慰劑；(3)於隨機分配及第 12 個月時均授予安慰劑(n = 202)。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。所有參與試驗的婦女每天補充 500 至 1200 mg 元素鈣與 400 至 800 IU 維生素 D，主要療效指標為第 24 個月時相較於基準期的骨質密度(BMD)變化之百分比。

對骨質密度(BMD)的療效

於第 24 個月觀察兩分層之婦女，Zoledronic acid 均可比安慰劑顯著增加腰椎的骨質密度。隨機分配時單次授予 Zoledronic acid(以及第 12 個月授予安慰劑)的婦女，在第 24 個月時 BMD 增加了 4% (第 I 層婦女)與 4.8% (第 II 層婦女)；隨機分配與第 12 個月均授予安慰劑的婦女，在第 24 個月時 BMD 則減少了 2.2% (第 I 層婦女)與 0.7% (第 II 層婦女)。因此相較於安慰劑，隨機分配時單次授予 Zoledronic acid (以及第 12 個月授予安慰劑)者，第 24 個月的 BMD 增加 6.3% (第 I 層)與 5.4% (第 II 層)(p 值均<0.0001)。於第 24 個月觀察兩分層之婦女，Zoledronic acid 均可比安慰劑顯著增加全韌關節的骨質密度。隨機分配時單次授予 Zoledronic acid (以及第 12 個月授予安慰劑)的婦女，在第 24 個月時 BMD 增加了 2.6% (第 I 層婦女)與 2.1% (第 II 層婦女)；隨機分配與第 12 個月均授予安慰劑的婦女，在第 24 個月時 BMD 則減少了 2.1% (第 I 層婦女)與 1.0% (第 II 層婦女)。因此相較於安慰劑，隨機分配時單次授予 Zolednic acid (以及第 12 個月授予安慰劑) 的婦女，第 24 個月的 BMD 增加 4.7% (第 I 層)與 3.2% (第 II 層)(p 值均<0.0001)。

•**男性骨質疏鬆症**

Zoledronic acid 使用於患有骨質疏鬆症或性功能低下引起顯著骨質疏鬆的男性的療效與安全性，在一項隨機分配、多中心、雙盲、活性對照研究中，針對 302 位年齡介於 25-86 歲(平均年齡 64 歲)的男性進行評估。試驗期間為 2 年。病患被隨機分配到接受每年單次 5 mg Zoledronic acid 劑量溶於 100 mL 溶液中，輸注時間為至少 15 分鐘，最多授予 2 次劑量，或持續 2 年每週口服雙磷酸鹽類(活性對照)。所有參與者均每天接受 1000 mg 的鈣質加上 800 至 1000 IU 的維生素 D 補充劑。

對骨質密度(BMD)的療效

根據第 24 個月相對於基期的腰椎 BMD 變化百分比，每年輸注一次 Zoledronic acid 不劣於每週口服雙磷酸鹽類的活性對照治療(Zoledronic acid：上升 6.1%；活性對照：上升 6.2%)。

•**治療和預防類固醇性骨質疏鬆症**

Zoledronic acid 用於治療和預防類固醇性骨質疏鬆症(GIO)的療效和安全性在一項隨機分配、多中心、雙盲、分層、活性對照研究中，針對 833 位年齡介於 18-85 歲(平均年齡 54.4 歲)且接受≥ 7.5 mg/day 口服 prednisone (或相當之劑量)的男性和女性進行評估。病患依其進入研究前皮質激素治療的時間長短進行分層：隨機分配前≤ 3 個月(預防性次族群)以及隨機分配前> 3 個月(治療性次族群)。試驗期間為 1 年，病患被隨機分配至接受 Zoledronic acid 單次劑量 5 mg 溶於 100 mL 溶液中，輸注時間 15 分鐘，或每天口服雙磷酸鹽類(活性對照)，持續 1 年。所有參與者均每天補充 1000 mg 的鈣質加上 400 至 1000 IU 的維生素 D 補充劑。

對骨質密度(BMD)的療效

在 GIO 治療性次族群中，Zoledronic acid 相較於活性對照治療，在 1 年時的腰椎 BMD 上展現出顯著的平均上升(Zoledronic acid 為 4.1%，活性對照為 2.7%)，治療效果差異為 1.4% (p < 0.001)。在 GIO 預防性次族群中，Zoledronic acid 相較於活性對照治療，在 1 年時的腰椎 BMD 上展現出顯著的平均上升(Zoledronic acid 為 2.6%，活性對照為 0.6%)，治療效果差異為 2.0% (p < 0.001)

骨頭組織學

在第 12 個月時，從 23 位(12 位在 Zoledronic acid 治療組，11 位在活性對照治療組)接受每年單次 Zoledronic acid 治療或每天口服活性對照藥物治療的病患取得骨切片樣本。質性評估證實骨結構和骨質均正常，且無骨礦化作用缺損。當與 Zoledronic acid 在停經後骨質疏鬆症族群的組織型態學結果相比較時，在活化頻率及骨重塑造速率上觀察到明顯的下降。此一程度的骨重塑造抑制對接受類固醇治療病患中的長期影響目前仍屬未知。

•**骨佩吉特氏病**

已針對患有中度至重度骨佩吉特氏病(加入研究時，血清鹼性磷酸酶的濃度至少為特定年齡層正常參考值範圍上限的兩倍)的男性和女性患者進行 Zoledronic acid (zoledronic acid)的研究。診斷由放射學證據確認。

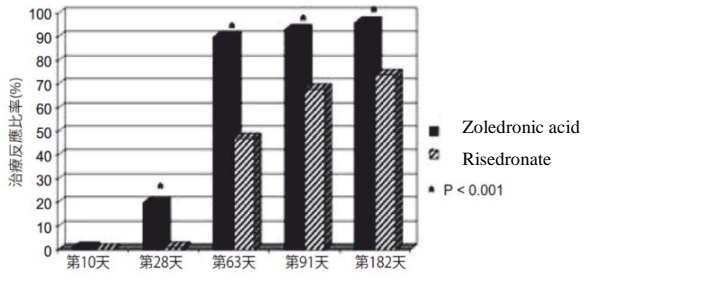
以兩項完全相同、研究為期 6 個月的隨機分配、雙盲試驗比較單次輸注 5 mg Zoledronic acid 與連續 2 個月每天口服 30 mg risedronate 的療效。兩項試驗的病患平均年齡為 70 歲。93%的病患為白種人。治療反應的定義為血清鹼性磷酸酶(serum alkaline phosphatase，SAP)的正常化，或是在第 6 個月結束時的 SAP 濃度至少比基準

期過量的 SAP 降低 75%。SAP 過量的定義為測得的濃度與正常值範圍中點間的差異。

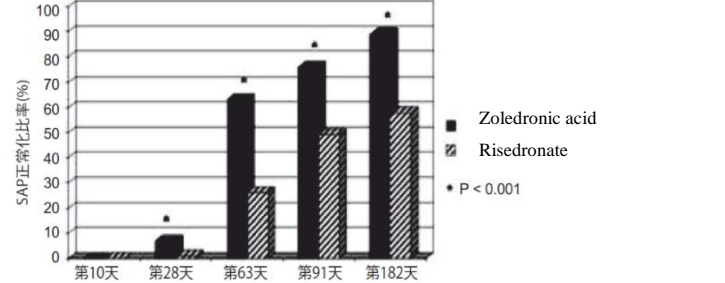
兩項試驗皆顯示，相較於 risedronate，Zoledronic acid 的治療反應較佳且更快速，骨質轉換正常化的病人也較多，證據在於骨形成的生化標記(SAP、血清中的第一型前膠原蛋白之 N 端前肽鏈(P1NP)和骨質再吸收的生化標記(血清 CTx 1 (第一型膠原蛋白之碳末端肽鏈)與尿液 CTx)顯示之證據。兩項研究在 6 個月時的合併數據顯示，96% (169/176)接受 Zoledronic acid 治療的病人有治療反應，74% (127/171)接受 risedronate 的病人有治療反應。

大部分使用 Zoledronic acid 的病患在第 63 天的回診時，達到治療反應。此外，在第 6 個月時，89% (156/176)接受 Zoledronic acid 治療的病人達到 SAP 濃度正常化，而接受 risedronate 治療的病人則只有 57.9%(99/171) (p<0.0001) (請見「圖 2」)。

圖 2: 治療反應/血清鹼性磷酸酶 SAP 正常化的時間變化
治療反應的時間變化



SAP 正常化的時間變化



Zoledronic acid 在各人口學特性與疾病嚴重度中均有相似的治療反應，包括性別、年齡、過去是否曾使用雙磷酸鹽類與疾病嚴重度。在 6 個月時，Zoledronic acid 治療組病患之各基期疾病嚴重度次族群(基期血清鹼性磷酸酶< 3xULN，≥ 3xULN)，達到治療反應的百分比分別為 97%與 95%，相較之下，risedronate 治療組病患之相同的疾病嚴重度次族群，達到治療反應的百分比分別為 75%與 74%。在過去曾使用口服雙磷酸鹽類治療的病患中，Zoledronic acid 與 risedronate 的治療反應率分別為 96%與 55%。Risedronate 反應率比較低，是因為過去使用 risedronate 治療之病患的反應率低(7/23，30%)。在過去未曾接受治療的病患中，Zoledronic acid(98%)也比 risedronate (86%)有較高的治療反應。在篩檢時出現疼痛症狀的病患中，Zoledronic acid 與 risedronate 的治療反應率分別為 94%與 70%。在篩檢時未出現疼痛的病患中，Zoledronic acid 與 risedronate 的治療反應率分別為 100%與 82%。

評估 7 位罹患骨佩吉特氏病，且使用 Zoledronic acid 5mg 治療 6 個月後的骨組織。骨切片的結果顯示並無骨重塑造障礙，擁有正常骨質，且無骨礦化作用缺損的證據。6 個月核心試驗結束後被歸類為反應者的病患，即符合進入延伸追蹤期的資格。進入延伸觀察試驗的 153 位 Zoledronic acid 治療病患及 115 位 risedronate 治療病患中，從開始用藥並經過平均 3.8 年的追蹤時間後，risedronate 組(48 位病患，41.7%)因需要再治療(依據臨床判斷)而終止延伸觀察期的病患比例高於 zoledronic acid 組(11 位病患，7.2%)。自初始用藥至因需要接受佩吉特氏病再治療而終止延伸觀察期的平均歷時上，zoledronic acid 組(7.7 年)較 risedronate 組(5.1 年)為長。

有 6 位經 Zoledronic acid 治療 6 個月後達到療效反應但於延伸追蹤期出現疾病復發的病患接受 Zoledronic acid 再治療，初始治療至再治療之間的平均歷時為 6.5 年。6 位病患中有 5 位於第 6 個月時血清鹼性磷酸酶(SAP)回復到正常範圍內(最後觀察值推估法 [LOCF])。
口服劑型
甘露醇(mannitol)、檸檬酸鈉(sodium citrate)、注射用水
口服不相容性
Zoledronic acid 注射液不得接觸到任何含鈣離子的溶液。
口服使用/保存及操作指南
-**處理**
未開封瓶裝：請見外盒。
打開瓶裝後，溶液在 2-8℃ (36-46°F)的溫度下至少可保持 24 小時的化性及物性穩定。就微生物學的觀點而言，應立即使用本品。若未能馬上使用，使用者應負下次使用前的保存責任。正常情況下注射液應保存在 2-8℃且不超過 24 小時。在外盒包裝所標示的「EXP」日期後即不可使用
Zoledronic acid。
-**保存**
請存放於 30℃下，請置於小孩伸手不及之處。
-**操作指南**

Zoledronic acid 不應與其他藥物混合或其他藥物靜脈給藥，而必須使用不同的輸注管以及固定的輸注速率給藥。若注射液已冷藏，在輸注前先將冷藏溶液回復到室溫。**準備輸注期間必須遵守無菌技術。**
口服包裝
100 毫升塑膠瓶裝、塑膠軟袋裝。
衛署藥製字第 056296 號G.M.P.:G—11296

含雙磷酸鹽類成分藥品之「病人用藥安全指引」

開始使用愛立宜注射液5毫克/100毫升前，請先詳細閱讀此用藥安全指引。如果有任何問題，請詢問您的醫師或藥師，此用藥安全指引並不能取代醫師對您的病情或治療所提出的專業諮詢與建議，用藥期間請務必依照醫師安排，定期回診。

在使用愛立宜注射液5毫克/100毫升期間，請保持好個人口腔衛生，並定期至牙科門診追蹤。若需要拔牙、植牙等侵入性之相關手術，請先告知牙醫師您正在使用雙磷酸鹽類藥物，並經醫師評估後始可施行。

- 藥品中英文商品名：
 - 愛立宜注射液5毫克/100毫升（CaKeep 5 mg/100mL Solution for Infusion、Zoledronic Acid）。
- 「關於愛立宜注射液5毫克/100毫升您必須了解的資訊」：
 - 本藥品屬於雙磷酸鹽類藥物，可用於治療「治療骨佩吉特氏病 (Paget’s disease of bone)。治療停經後婦女的骨質疏鬆症，以降低發生髌關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率，並增加骨密度。男性骨質疏鬆症之治療，以增加骨密度。Zoledronic Acid適用於治療及預防男性與女性因類固醇引起之骨質疏鬆症；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 prednisolone或更高劑量的全身性類固醇，且預期將持續使用類固醇至少12個月者。Zoledronic Acid預防停經後婦女的骨質疏鬆症。」。
 - 本藥品須由醫師處方使用，病人不可自行購買。
 - 長期使用本藥品期間，若您發現下列疑似症狀時，請立即諮詢您的醫師：
 - 持續感覺口腔牙齦疼痛、腫脹、化膿、唇或顏面麻木感、牙齒鬆動或脫落、齒槽骨暴露、牙齒傷口無法癒合等症狀，您可能有顎骨壞死的風險。
 - 持續感覺到大腿、鼠蹊部或臀部疼痛，您可能有非典型大腿骨骨折的風險。
 - 應請定期回診，讓醫師評估藥品療效與需求性。
 - 本藥品用於兒童之安全性及療效未知，無特殊臨床需求或醫師指示，不建議用於兒童。
 - 不宜使用本藥品的情形(須配合專業臨床判斷)；

口服劑型	注射劑型
血鈣過低	
對愛立宜注射液5毫克/100毫升或其任何成分過敏。完整成分列表請參閱本藥品說明書【賦形劑】段	
腎功能嚴重不全	
有某些食道(連接口腔到胃部的管道)或消化問題	—
無法站立或直坐至少30分鐘	—

3. 使用愛立宜注射液5毫克/100毫升同時已了解以下事項

- 已經由醫師確認我的口腔狀況，包括無明顯牙齦流血、疼痛或發炎等狀況。
- 如有下列情形會主動告知您的醫師：
 - 即將或正進行牙科手術、拔牙等侵入性牙科治療。
 - 嘴巴或牙齒有任何問題。
 - 曾服用過或正在服用雙磷酸鹽類或其他抗骨鬆症藥品。
 - 目前正在服用類固醇藥品或有糖尿病。
 - 吸菸。
 - 曾經罹患過癌症。
 - 懷孕、哺乳。
- 使用愛立宜注射液5毫克/100毫升期間應注意事項
 - 每天保持餐後及睡前刷牙習慣以維持口腔清潔，並經常漱口以保持口腔濕潤。
 - 每天用鏡子檢查口腔牙齦，若出現牙齦疼痛、腫脹、化膿、唇或顏面麻木感、牙齒鬆動或脫落、齒槽骨暴露、牙齒傷口無法癒合等症狀時，應告知您的醫師或牙醫師。
 - 定期至牙科診所接受口腔檢查，若需要進行拔牙、植牙等侵入性之相關手術時，主動告知牙醫師，目前您正在使用雙磷酸鹽類成分藥品。
 - 若持續出現任何大腿、臀部或鼠蹊部疼痛的情形時，應告知您的醫師。
- 本病人用藥安全指引僅提供最重要之藥品安全訊息，更多詳細內容請參閱盒內藥品說明書(仿單)，或諮詢您的醫師或藥師。

如有任何藥品安全方面的疑慮請諮詢本公司，諮詢專線：【06-5984121】。如果您懷疑發生了與藥品相關的不良反應，請盡快諮詢您的醫師或藥師，或通報至全國藥物不良反應通報中心。(02-2396-0100；<https://adr.fda.gov.tw/Manager/WebLogin.aspx>)

	南光化學製藥股份有限公司 台灣·台南市新化區中山路1001號、1001-1號 TEL:886-6-5984121(代表) FAX:886-6-5981845	062821-01 2620000000523
--	---	--