

## 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 monohydrate .....5.33mg
(eq. to Zoledronic acid .....5mg)

□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)病患的病患，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      |  |                             |  |                             |

在停經後骨質疏鬆症的試驗(研究1)中，與安慰劑組的 0.4% (3852 人中的 17人)相比較，zoledronic acid 治療組中有 1.3% (在 3862 人中的 50 人)的病患判定為心房纖維性顫動的嚴重不良事件。在 zoledronic acid 治療組中，所有心房纖維性顫動不良事件的總發生率為：Zoledronic acid 組有 2.5%的病患(3862人中的 96 人)與安慰劑組的 1.9%病患(3852 人中的 75 人)。在兩個治療組的這些不良事件中，有超過 90%是在輸注後的一個月以後發生。在一項心電圖(ECG)的次組試驗中，針對 559 名受試者次組，在其治療前、治療後 9-11 天，進行心電圖測量。在心房纖維性顫動的發生率方面，兩個治療組間並無差異，顯示這些不良事件與急性輸注無關。在研究 2 中，女性病患判定為心房纖維性顫動之嚴重不良反應發生率，在 zoledronic acid 治療組為 1.0% (在 1054 人中有 11 人)相較於安慰劑組的 1.2% (在 1057 人中有 13 人)，兩組間並未顯示出差異。

HORIZON-PFT 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)，而在核心試驗使用 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例方面，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)。兩組間並未顯示出差異。

*眼部不良反應：*

以雙磷酸鹽類(包括 zoledronic acid)治療的病患，曾有虹膜炎/葡萄膜炎/上鞏膜炎/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 9 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/上鞏膜炎。

*停經婦女的骨質疏鬆預防*

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 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 的投藥方法為單次 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 的鈣質以及 400-800 國際單位(IU)的維生素 D。

嚴重不良事件的發生率在三組病患間相近：(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。

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 5 mg 靜脈輸注治療的病人比例 (N = 198) | 接受一次 Zoledronic acid 5 mg 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                 | 20  | 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>耳朵及耳迷路異常</b>    |   |   |                             |
| 眩暈                 | 2.0   | 1.7   | 1.0                         |
| <b>血管性疾病</b>       |   |   |                             |
| 高血壓                | 5.1   | 8.3   | 6.9                         |
| <b>腸胃道異常</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                         |
| 腹痛*                | 8.6   | 6.6   | 7.9                         |
| 便秘                 | 6.6   | 7.2   | 6.9                         |
| 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  | 19.3                        |
| 肌痛                 | 19.2  | 22.7  | 6.9                         |
| 背痛                 | 18.2  | 16.6  | 11.9                        |
| 肢體疼痛               | 11.1  | 16.0  | 9.9                         |
| 肌肉痠擊               | 5.6   | 2.8   | 5.0                         |
| <b>肌肉骨骼痛**</b>     | 8.1   | 7.2   | 7.9                         |
| 骨骼疼痛               | 5.1   | 3.3   | 1.0                         |
| 頸部疼痛               | 5.1   | 6.6   | 5.0                         |
| 關節炎                | 4.0   | 2.2   | 1.5                         |
| 關節僵硬               | 3.5   | 1.1   | 2.0                         |
| 關節腫脹               | 3.0   | 0.6   | 0.0                         |
| 側腹疼痛               | 2.0   | 0.6   | 0.0                         |

|                       |      |      |     |
|-----------------------|------|------|-----|
| 下頷疼痛                  | 2.0  | 3.9  | 2.5 |
| <b>全身性的疾病與注射部位的症狀</b> |      |      |     |
| 疼痛                    | 24.2 | 14.9 | 3.5 |
| 發熱                    | 21.7 | 21.0 | 4.5 |
| 寒顫                    | 18.2 | 18.2 | 3.0 |
| 疲倦                    | 14.6 | 9.9  | 4.0 |
| 衰弱                    | 6.1  | 2.8  | 1.0 |
| 周邊性水腫                 | 5.6  | 3.9  | 3.5 |
| 非心臟性胸痛                | 3.5  | 7.7  | 3.0 |
| 類流感疾病                 | 1.5  | 3.3  | 2.0 |
| 身體不適                  | 1.0  | 2.2  | 0.5 |

\*腹痛、上腹痛與下腹痛歸為一類不良反應(ADR)

\*\*肌肉骨骼疼痛與肌肉骨骼性胸痛歸為一類不良反應

*眼部不良反應*

曾有接受 zoledronic acid 在內的雙磷酸鹽類藥物治療的患者通報發生下述不良反應：虹膜炎、葡萄膜炎、表層鞏膜炎與結膜炎。在預防骨質疏鬆的試驗中，有 4 位(1.1%)接受 Zoledronic acid 治療的患者產生虹膜炎/葡萄膜炎，安慰劑組則無案例(0%)。

*急性期反應*

於隨機分配時投予 Zoledronic acid 並在第 12 個月投予安慰劑者，其藥物相關的急性期反應的徵象與症狀包括：肌肉疼痛(20.4%)、發燒(19.3%)、寒顫(18.2%)、身體疼痛(13.8%)、頭痛(13.3%)、疲倦(8.3%)、關節痛(6.1%)、四肢疼痛(3.9%)、類流感疾病(3.3%)與背痛(1.7%)，多在投予 Zoledronic acid 後 3 天內發生。症狀多為輕至中度，在 3 天內消除，但也可能長達 7-14 天。

*男性骨質疏鬆症*

Zoledronic acid 使用於患有骨質疏鬆症或性腺功能低下引起骨質疏鬆症的男性，其安全性在針對 302 位年齡介於 25-86 歲的男性進行的一項 2 年期、隨機分配、多中心、雙盲、活性對照組研究中進行評估。其中 153 位病患暴露於 Zoledronic acid 每年單次 5 mg 劑量溶於 100 mL 溶液中，輸注時間超過 15 分鐘，最多投予 2 次劑量；另外 148 位病患則是使用市面上販售的雙磷酸鹽類(活性對照)，每週口服一次持續 2 年。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。所有原因死亡率(各組 1 位)和嚴重不良反應的發生率在 Zoledronic acid 治療組和活性對照治療組均相似。出現至少一種不良反應的病患百分比在 Zoledronic acid 治療組和活性對照組大致相同，除了在 Zoledronic acid 治療組有較高的機率在輸注後 3 天內發生投藥後症狀。Zoledronic acid 的整體安全性及耐受性與活性對照組相似。表 3 所列為患有骨質疏鬆症的男性接受 Zoledronic acid 治療後至少有 2%的患者出現，且發生率較接受活性對照治療的病患高之不良反應。這些不良反應同時為(1)在停經後骨質疏鬆症試驗中未曾被報告過，或(2)於男性骨質疏鬆症試驗中較停經後骨質疏鬆症試驗中出現頻率較高的不良反應。因此，表 3 應與表 1 合併閱讀。

表 3：不良反應發生於 ≥2%患有骨質疏鬆症的男性，且接受 Zoledronic acid 治療的病患比接受活性對照治療的病患有較高的發生，同時為(1)在治療停經後婦女骨質疏鬆症的臨床試驗中未報告的不良反應，或(2)在本試驗中出現之頻率較停經後婦女骨質疏鬆症試驗高的不良反應。

| 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=153) | 接受每週一次活性對照治療的病患比例 % (N=148) |
|-----------------------|--|-----------------------------|
| <b>神經系統異常</b>         |  |                             |
| 頭痛                    | 15.0   | 6.1                         |
| 嗜睡                    | 3.3  | 1.4                         |
| <b>眼睛異常</b>           |  |                             |
| 眼睛痛                   | 2.0  | 0.0                         |
| <b>心臟異常</b>           |  |                             |
| 心房纖維性顫動               | 3.3  | 2.0                         |
| 心悸                    | 2.6  | 0.0                         |
| <b>呼吸、胸腔及縱膈異常</b>     |  |                             |
| 呼吸困難                  | 6.5  | 4.7                         |
| 腹痛                    | 7.9  | 4.1                         |
| <b>皮膚及皮下組織異常</b>      |  |                             |
| 多汗                    | 2.6  | 2.0                         |
| <b>肌肉骨骼、結締組織及骨頭異常</b> |  |                             |
| 肌肉痛                   | 19.6   | 6.8                         |
| 肌肉骨骼痛                 | 12.4   | 10.8                        |
| 肌肉骨骼僵硬                | 4.6  | 0.0                         |
| <b>腎臟及泌尿異常</b>        |  |                             |
| 血中肌酸酐增加               | 2.0  | 0.7                         |
| <b>全身性異常及注射部位症狀</b>   |  |                             |
| 疲倦                    | 17.6   | 6.1                         |
| 疼痛                    | 11.8   | 4.1                         |
| 寒顫                    | 9.8  | 2.7                         |
| 類流感疾病                 | 9.2  | 2.0                         |
| 身體不適                  | 7.2  | 0.7                         |
| 急性期反應                 | 3.9  | 0.0                         |
| <b>觀察</b>             |  |                             |
| C 反應蛋白增加              | 4.6  | 1.4                         |

\*將腹痛、上腹痛及下腹痛合併為一項藥物不良反應

\*\*將肌肉骨骼痛及胸部肌肉骨骼痛合併為一項藥物不良反應

*腎功能不全*

每年投藥前均測量肌酸酐清除率，而在 24 個月期間的長期腎功能改變在 Zoledronic

acid 治療組與活性對照組中大致相同[見警告與注意事項]。

*急性期反應*

與 Zoledronic acid 有關的急性期反應徵兆及症狀為：肌肉痛(17.1%)、發燒(15.7%)、疲倦(12.4%)、關節痛(11.1%)、疼痛(10.5%)、寒顫(9.8%)、頭痛(9.8%)、類流感疾病(8.5%)、身體不適(5.2%)及背痛(3.3%)，在投予 Zoledronic acid 後 3 天內發生。這些症狀大部分為輕度至中度，且大多在不良反應出現後 3 天內即緩解，但有些可能需要 7-14 天才能緩解。這些症狀的發生率會隨著後續的 Zoledronic acid 投藥而減少。

*心房纖維性顫動*

在 Zoledronic acid 治療組中所有心房纖維性顫動不良反應的發生率為 3.3% (在 153 人中有 5 人)，相較於活性對照組的 2.0% (在 148 人中有 3 人)。然而，Zoledronic acid 治療組中無任何病患被判定為心房纖維性顫動嚴重不良反應。

*實驗室結果*

無病患治療後出現血清鈣濃度低於 7.5 mg/dL 的現象。

*注射部位反應*

Zoledronic acid 組的病患有 4 位(2.6%)出現局部注射部位反應，活性對照組則有 2 位(1.4%)。

*頸骨壞死*

本試驗中無頸骨壞死的病例[見警告與注意事項]。

*類固醇性骨質疏鬆症*

Zoledronic acid 用於治療和預防男性及女性的類固醇性骨質疏鬆症，其安全性在一項隨機分配、多中心、雙盲、活性對照、分層研究，針對 833 位年齡介於 18-85 歲且接受≥ 7.5 mg/day 口服 prednisone(或相當之劑量)的男性和女性中進行評估。病患依其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，共有 416 位病患接受 Zoledronic acid 單次劑量為 5 mg 溶於 100 mL 溶液中，輸注時間至少 15 分鐘；另外 417 位病患則是每日口服市面上販售的雙磷酸鹽類(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。

所有原因死亡率在各治療組均相似：在 Zoledronic acid 組為 0.9%，在活性對照組為 0.7%。嚴重不良反應的發生率在 Zoledronic acid 治療性和預防性組間相似，分別為 18.4%和 18.1%；在活性對照治療性和預防性組亦相似，分別為 19.8%和 16.0%。Zoledronic acid 組因不良反應而退出研究的病患百分比為 2.2%，活性對照組則為 1.4%。Zoledronic acid 組和活性對照組的整體安全性及耐受性相似，除了 Zoledronic acid 組在輸注後 3 天內發生投藥後症狀的發生率較高。Zoledronic acid 用於治療類固醇性骨質疏鬆症的整體安全性及耐受性概況，與使用 Zoledronic acid 治療停經後骨質疏鬆症之臨床試驗中的不良反應報告相似。

在停經後骨質疏鬆症試驗中未報告或在治療及預防類固醇性骨質疏鬆症試驗中報告頻率較高，且至少有 2%的病患報告的不良反應包括下列：腹痛(Zoledronic acid 7.5%，活性對照 5.0%)和肌肉骨骼痛(Zoledronic acid 3.1%，活性對照 1.7%)。其他骨骼肌肉不良反應包括背痛(Zoledronic acid 4.3%，活性對照 6.2%)、骨頭痛(Zoledronic acid 3.1%，活性對照 2.2%)和四肢疼痛(Zoledronic acid 3.1%，活性對照 1.2%)。此外，下列不良反應的發生頻率較停經後骨質疏鬆症試驗中高：噁心(Zoledronic acid 9.6%，活性對照 8.4%)及消化不良(Zoledronic acid 5.5%，活性對照 4.3%)。

*腎功能不全*
在投藥前及 12 個月研究結束時測量腎功能，Zoledronic acid 組和活性對照組的測量結果大致相同[見警告與注意事項]。

*急性期反應*

與 Zoledronic acid 有關的短暫急性期反應徵兆及症狀，與在 Zoledronic acid 停經後骨質疏鬆症臨床試驗中觀察到的相似。

*心房纖維性顫動*

在 Zoledronic acid 治療組中心房纖維性顫動不良反應的發生率為 0.7% (416 人中有 3 人)，相較之下，活性對照組並無此不良反應。所有的受試者均有心房纖維性顫動的先前病史，且沒有任何一例被判定為嚴重不良反應。活性對照組中有一位病患出現心房攪動。

*實驗室結果*

無病患在治療後出現血清鈣濃度低於 7.5 mg/dL 的現象。

*注射部位反應*

無局部注射部位反應。

*頸骨壞死*

本試驗中無頸骨壞死的病例[見警告與注意事項]。

*骨質吉特氏病*

在佩吉特氏病試驗中，兩項為期 6 個月的雙盲、比較性、多國研究、共有 349 位超過 30 歲的男性與女性、確定為中度到重度骨質吉特氏病之患者，其中 177 位病患接受 zoledronic acid 注射治療，172 位病患接受 risedronate 治療。Zoledronic acid 的使用方法為將 5mg 的單一劑量加入 100mL 的溶液中，單次輸注至少 15 分鐘以上。Risedronate 的用法為連續 2 個月每日口服 30mg。嚴重不良反應的發生率在 Zoledronic acid 組為 5.1%，在 risedronate 組為 6. 4%。因不良反應而退出研究的病患百分比，Zoledronic acid 與 risedronate 組分別為 1.7%與 1.2%。這與靜脈注射雙磷酸鹽類的結果一致。在 6 個月研究期間內，至少出現在 2%接受 Zoledronic acid (單劑 5mg 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 4 中。

表 4：在 6 個月追蹤期內，至少出現在 2%接受 Zoledronic acid (單劑 5mg 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>        |    |    |
| 低血鈣症                  | 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、胸部及縱膈異常</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  |
| 消化不良                  | 5  | 4  |
| 腹部脹大                  | 2  | 1  |
| 腹部痛                   | 2  | 2  |
| 嘔吐                    | 2  | 2  |
| 上腹部疼痛                 | 1  | 2  |
| <b>皮膚、皮下組織異常</b>      |    |    |
| 皮疹                    | 3  | 2  |
| <b>肌肉骨骼、結締組織及骨頭異常</b> |    |    |
| 關節痛                   | 9  | 11 |
| 骨頭疼痛                  | 9  | 5  |
| 肌肉痛                   | 7  | 4  |
| 背痛                    | 4  | 7  |
| 肌肉骨骼僵硬                | 2  | 1  |
| <b>全身性異常及輸注部位症狀</b>   |    |    |
| 類流感疾病                 | 11 | 6  |
| 發燒                    | 9  | 2  |
| 疲倦                    | 8  | 4  |
| 寒顫                    | 8  | 1  |
| 疼痛                    | 5  | 4  |
| 周邊性水腫                 | 3  | 1  |
| 無力                    | 2  | 1  |

*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 8.4mg/dL。

*腎功能不全*

在佩吉特氏病的臨床試驗中，以 5 mg 劑量單次輸注 15 分鐘並無病患出現腎功能退化[見警告與注意事項]。

*急性期反應*

在 Zoledronic acid 治療組有 25%的病患出現急性性期反應的徵兆及症狀(類流感疾病、發燒、肌肉痛、關節痛及骨頭疼痛)，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 天內消退。

*頸骨壞死*

使用 zoledronic acid 曾通報頸骨壞死的案例(見警告與注意事項)。

• 上市後經驗

因為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用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：

*急性期反應*

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

*急性腎衰竭*

因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、胃腸道流失(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。血清肌酸酐暫上升的情況可以靜脈輸液矯正治療。

*過敏反應*

靜脈注射 zoledronic acid 罕有過敏反應(包括蕁麻疹、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。

氣喘急性發作 (Asthma exacerbation)

曾有罕見的氣喘急性發作案例通報。

*低血鈣*

曾有罕見的低血鈣症案例通報。

*低磷血症*

*頸骨壞死*

曾有罕見的頸骨壞死案例通報。

*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、上鞏膜炎、鞏膜炎及眼部發炎/水腫。

*其他*

於原先已有危險因子之病患，曾有少數低血壓之案例通報。

□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



