ZDI-002
衛署藥製字第057345號

〝永信〞 羅立骨 濃縮注射液 4毫克/5毫升

Zodonic

Concentrate For Solution For Infusion
4mg/5mL "Yung Shin"

本藥對腎功能不全之病人，引起腎臟毒性之機會可能顯著增加。至於肌酸酐清除率(CLcr)介於30-49 mL/min之病人，此一毒性之機會可高達至30%。故CLcr＜30 mL/min之病人，不建議使用本藥，所有使用本藥之病人，皆應嚴密監控腎臟功能。一旦發生腎臟功能惡化之現象，需立刻停藥，待腎功能（以serum creatinine而言）恢復到基準值之10%之內時，才可考慮恢復使用本藥。

【組成、劑型】每mL中含：
Zoledronic Acid Monohydrate ..... 0.8528 mg
(eq. to Zoledronic Acid ..... 0.8 mg)
用以製備輸注液用的濃縮液 。

【適應症】
與標準腫瘤治療併用，適用於多發性骨髓瘤及固體腫瘤併有骨骼轉移之病人。用於攝護腺癌病人之骨骼轉移時，應至少接受過一種荷爾蒙治療而仍持續惡化者。
治療惡性腫瘤之高血鈣併發症(HCM)。

【用法用量】
Zoledronic Acid不可和鈣或其他含二價陽離子（例如，乳酸林格氏液）的靜脈輸注溶液混合，並且應與其他藥物分開，利用獨立的靜脈導管做為單一靜脈注射溶液給藥。
本藥限由醫師使用。
針對Multiple myeloma, breast cancer, prostate cancer發生於骨骼或產生骨轉移之病患預防其骨骼受傷事件
成年人和老年人
在針對Multiple myeloma, breast cancer, prostate cancer發生於骨骼或產生骨轉移之病患預防其骨骼受傷事件時的建議劑量為4 mg的Zoledronic Acid。濃縮的Zoledronic Acid注射液須進一步用100毫升的0.9% w/v氯化鈉溶液或5% w/v葡萄糖溶液稀釋，每三至四週以至少15分鐘的靜脈輸注方式給藥。
應同時給予病患口服每日500 mg的鈣質補充劑及400 IU的維生素D。
惡性腫瘤之高血鈣併發症的治療
成年人和老年人
治療高血鈣症的建議劑量（白蛋白校正過的血清鈣濃度大於或等於12 mg/dL或3.0 mmol/L）為4 mg。Zoledronic Acid濃縮注射液須進一步用100毫升的0.9% w/v氯化鈉溶液或5% w/v葡萄糖溶液稀釋，再以至少15分鐘的靜脈輸注方式給藥。一般對此類適應症治療為單次，而不重覆投藥。病人在輸注Zoledronic Acid注射液的前後必須保持在水份充足的狀態。
腎損傷
惡性腫瘤之高血鈣併發症(HCM)
嚴重腎功能不全的惡性腫瘤之高血鈣併發症成人病患(HCM)使用Zoledronic Acid治療時，須衡量其治療的利弊得失。在臨床試驗中，排除了血清肌酸酐濃度＞400 μmol/L或＞4.5 mg/dL的病人。對於血清肌酸酐濃度＜400 μmol/L或＜4.5 mg/dL不必調整使用的劑量（見〝**使用上的特殊警告和注意事項**〞）。
針對Multiple myeloma, breast cancer, prostate cancer發生於骨骼或產生骨轉移之病患預防骨骼受傷事件
多發性骨髓瘤或骨轉移的成人病患開始使用Zoledronic Acid治療時，要測量血清肌酸酐值及肌酸酐清除率(CLcr)，所測得的血清肌酸酐值依Cockcroft-Gault公式換算成CLcr。嚴重腎功能不全的患者，即CLcr＜30 mL/min者，不建議使用。Zoledronic Acid的臨床試驗中排除了血清肌酸酐＞265 μmol/L或＞3.0 mg/dL的病患。輕度至中度腎功能不全的骨轉移成人病患，即開始治療前的CLcr為30至60 mL/min者，Zoledronic Acid的建議劑量如下（見〝**使用上的特殊警告和注意事項**〞）。

表一

肌酸酐清除率基值(mL/min)	Zoledronic Acid建議劑量
＞60	4.0 mg
50-60	3.5 mg*
40-49	3.3 mg*
30-39	3.0 mg*

* 假設標的AUC為0.66 (mg・hr/L)(CLcr=75 mL/min)時，來計算劑量。腎功能不全的患者調降劑量，以期和肌酸酐清除率75 mL/min的患者達到相同的AUC值。
在使用每一劑Zoledronic Acid前需測量血清肌酸酐濃度。對所有發生腎功能惡化的病人應停止給藥。在臨床試驗中的腎功能惡化被定義為：
- 原本具正常血清肌酸酐基值(＜1.4 mg/dL)的病人上升≧0.5 mg/dL。
- 原本肌酸酐基值不正常(＞1.4 mg/dL)的病人上升≧1.0 mg/dL。

在臨床試驗中，只有在病人的肌酸酐濃度恢復到基值的10%以內，才會再度使用Zoledronic Acid。（見〝**使用上的特殊警告和注意事項**〞）。重新使用Zoledronic Acid治療的劑量如中斷治療前的劑量。
調配較低劑量Zoledronic Acid的方法：
自濃縮溶液中抽取所需的適當量：
4.4 mL相當於3.5 mg的劑量
4.1 mL相當於3.3 mg的劑量
3.8 mL相當於3.0 mg的劑量
所抽取的濃縮注射液需再以100毫升的無菌0.9% w/v生理食鹽水或5% w/v葡萄糖液稀釋，以至少15分鐘單一靜脈輸注的方式給藥。

【禁忌症】依文獻記載
Zoledronic Acid濃縮注射液不可使用在對其他雙磷酸鹽化合物或任何Zoledronic Acid組成中的賦形劑會產生臨床關著過敏現象的病人。
Zoledronic Acid注射液不可使用在孕婦、哺乳婦。

【使用上的特殊警告和注意事項】 依文獻記載
一般事項
病人在使用Zoledronic Acid治療前應先作評估以確定是否保持在水份充足的情況下。
有心衰竭風險的病人應避免水中毒。
在開始接受Zoledronic Acid治療後應該仔細地監測如經白蛋白校正之血清鈣、磷酸鹽和鎂離子濃度及血清肌酸酐濃度等的標準高血鈣相關代謝參數。若發生低血鈣、血內磷酸鹽過少、血鎂過少的情況，短期的補充性療法是必要的。未經治療的高血鈣患者，一般都有不同程度的腎功能不全現象，因此應考慮小心監測其腎功能。
Zoledronic Acid所含的主成分(Zoledronic Acid)和Aclasta相同，以Zoledronic Acid治療的病人不可同時併用Aclasta。Zoledronic Acid不應與其他雙磷酸鹽類併用，因為併用的效果未知。
曾接獲對乙醯水楊酸(acetylsalicylic acid)敏感之氣喘患者以雙磷酸鹽類治療發生支氣管收縮，**Zoledronic Acid**臨床試驗並未發現此情形。
腎功能不全
對高血鈣成人患者及腎功能明顯惡化的病患則必須仔細評估以**Zoledronic Acid**持續治療的好處是否大於可能發生的危險性（見〝用法用量〞）。
在決定對骨轉移病人治療以預防相關骨骼受傷事件時，療效要在治療2-3個月時才會出現。
在過去的報告中，雙磷酸鹽化合物和腎功能損傷有相關性。可能增加腎功能惡化可能性的原因包括脫水，病患原有腎損害，**Zoledronic Acid**或其他雙磷酸鹽化合物的重覆療程，並使用腎毒性藥品或輸注時間低於建議的時間。**Zoledronic Acid 4 mg**給藥時間超過15分鐘以上，雖可降低危險性，腎功能惡化仍可能發生。曾有病患在給予**Zoledronic Acid**最初劑量或單劑注射時發生腎功能惡化、腎衰竭惡化及需要洗腎的報告。雖然罕較低，但某些以建議劑量長期注射**Zoledronic Acid**以預防相關骨骼受傷事件的病人也會發生血清肌酸酐濃度增加的情形。
在每次給予**Zoledronic Acid**前，都應測量病患的血清肌酸酐值。除高血鈣患者外，輕度至中度腎功能不全的骨轉移成人病患在開始使用**Zoledronic Acid**治療時，建議從較低的劑量開始。治療期間若病患的腎功能惡化時，應考到肌酸酐濃度之變化量回復到基值的10%以內，才可重新使用**Zoledronic Acid**治療（見〝用法用量〞）。
由於**Zoledronic Acid**用於重度腎損傷患者的臨床安全性資料及藥物動力學數據相當有限，及**Zoledronic Acid**可能降低患者腎功能的風險，故不建議**Zoledronic Acid**使用在重度腎損傷病人。在臨床試驗中，重度腎損傷患者的定義分別是血清肌酸酐濃度基值大於等於**400 micromol/L**或大於等於**4.5 mg/dL**的高血鈣(**HCM**)患者，以及血清肌酸酐濃度大於等於**265 μmol/L**或大於等於**3.0 mg/dL**的癌症併有骨骼轉移患者。在藥物動力學試驗，重度腎損傷患者的定義為肌酸酐清除率基值小於**30 mL/min**（見〝臨床藥理學〞中的〝藥物動力學性質〞，見〝用法用量〞）。
小兒科病人
目前尚未建立有關**Zoledronic Acid**在小兒科病人的安全性和療效的資料。
肝功能不全
因為對肝功能嚴重不足的病人只有有限的臨床資料，因此對這類族群的病人無法提供使用藥物的特別建議。
下顎骨（顎骨）壞死
下顎骨壞死(**ONJ**)的報告主要發生在接受藥物治療，包括雙磷酸鹽化合物治療的癌症成人病患。許多病例有局部感染的現象，包括骨髓炎。顎骨壞死之風險會隨著用藥時間增加而提高。
上市後的經驗和文獻顯示，根據腫瘤種類（晚期乳癌、多發性骨髓瘤）和牙齒狀態（拔牙、牙周病、局部創傷，包括不合適的假牙）有較高的下顎骨壞死發生率。
病患應該維持良好的口腔衛生，在使用雙磷酸鹽化合物治療前也應先做好牙科檢查和口腔預防。
在使用雙磷酸鹽化合物治療時，病患應儘可能避免具侵入性的牙科治療。病患在以雙磷酸鹽化合物治療發生下顎骨壞死時，牙科手術會使症狀惡化。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
已有其他部位骨頭壞死，包括髖部、股骨及外聽道耳骨壞死的案例報告，主要發生於接受雙磷酸鹽類（包含**Zoledronic Acid**）治療的成人癌症病患。
非典型股骨骨折
使用雙磷酸鹽類藥品曾有非典型股骨轉子下(**less subtrochanteric**)骨折和股骨骨幹(**diaphyseal**)骨折案例報告，主要發生在長期治療骨質疏鬆的患者。
橫向或斜短型骨折會沿股骨略低於小轉子(**less trochanter**)而在**supracondylar flare**上方的任何位置發生。這些骨折發生在很小或無創傷的情形下且有些患者於發生完全股骨骨折前連遇數週至數月大腿或鼠蹊疼痛，通常顯示壓力性骨折的影像。骨折發生常為兩側，因此使用**Zoledronic Acid**治療且標誌股骨骨幹股骨之患者的對側股骨應接受檢查。亦有案例報告指出這些骨折癒合不良。對於疑似發生非典型股骨骨折的病人，評估對側股骨出現骨折的症狀或徵兆，應考量中斷雙磷酸鹽類治療，並評估個別病人的效益與風險。
目前已接獲患者使用**Zoledronic Acid**治療後發生股骨骨折的報告，然而與使用**Zoledronic Acid**治療之間的因果關係尚未建立。
建議患者在使用**Zoledronic Acid**治療期間應通報任何大腿、髖部或鼠蹊部疼痛的情形，且當患者出現這些症狀時，應評估是否為不完全股骨骨折。
肌肉骨骼痛
上市後的經驗中，使用雙磷酸鹽化合物的病患，包括使用**Zoledronic Acid**的病患，曾有嚴重且偶而可導致行動功能受到影響的骨頭痛、關節痛、及/或肌肉疼痛的報告，（請參見〝副作用〞）。症狀發生時間不一，可在治療後一日至數月發生，大部份病患在停藥後症狀會緩解。有一部份病人在重新使用相同的藥品或其他雙磷酸鹽化合物時，症狀復發。

低血鈣症
曾有使用**Zoledronic Acid**治療的患者發生低血鈣症的案例報告。嚴重低血鈣症的案例曾有繼發的心律不整和神經系統的不良事件（痙攣，強直，麻木）報告。在某些情況下，低血鈣症可能是既存生命的。當**Zoledronic Acid**與其他會造成低血鈣的藥物合併使用時應特別注意，其可能會發生加成作用導致嚴重的低血鈣（見〝交互作用〞）。應測量患者血清鈣濃度，在開始**Zoledronic Acid**治療前必須校正低血鈣。患者應適當補充鈣與維生素**D**。

【交互作用】依文獻記載
體外試驗顯示**Zoledronic Acid**不會抑制人類細胞色素**p450**酵素
已知的交互作用
當雙磷酸鹽化合物如**Zoledronic Acid**與胺基配醣體藥物(**aminoglycosides**)或**calcitonin**或亨利氏環利尿劑(**loop diuretics**)合併使用時要特別注意，因為低血鈣的風險會增加，因為**Zoledronic Acid**與這些藥物合併使用可能有加成效應而使血鈣濃度的降低持續至比所需的時間更久。（見〝警語及注意事項〞）
當**Zoledronic Acid**與其他具潛在腎毒性的藥物併用時應特別注意（見〝藥物不良反應〞）。
應考慮已觀察到的交互作用
合併**Zoledronic Acid**與抗血管新生藥物(**anti-angiogenic drugs**)應特別注意，因曾有報告指出，當患者以這些藥物合併治療時下顎骨壞死(**ONJ**)的發生率上升。
未觀察到交互作用
在臨床研究中，**Zoledronic Acid**曾經與一般常使用的抗癌藥物、利尿劑（環狀利尿劑除外，參見已知的不良反應）、抗生素和止痛藥合併使用，在臨床上並未觀察到明顯的交互作用。
合併**Zoledronic Acid**與**Thalidomide**治療時，除腎功能基值為輕度至中度腎功能不全的患者外，無須調整劑量（請參見用法用量之節）。併用**Thalidomide**（每日100或200毫克）及**Zoledronic Acid**（4毫克，以15分鐘輸注）並不會顯著改變**Zoledronic Acid**的藥物動力學與多發性骨髓瘤病人的肌酸酐清除率。

【具有生育能力、懷孕、授乳之婦女及生殖能力】依文獻記載
具有生育能力之婦女
應建議具有生育能力之婦女在使用**Zoledronic Acid**時應避免懷孕，並告知**Zoledronic Acid**對胎兒的潛在危害。若婦女在接受雙磷酸鹽化合物治療時懷孕（見〝禁忌症〞），可能會對胎兒造成危害（如：骨骼或其他異常）。例如：停止雙磷酸鹽化合物治療與受孕的間隔時間、使用特定雙磷酸鹽化合物、以及給藥途徑。目前仍不清楚以下變數對此風險的影響。
懷孕
在大鼠試驗中，**Zoledronic Acid**呈現生殖毒性作用（見〝非臨床安全性資料〞）。其對人類的潛在風險仍未知。
授乳
目前並不知道**Zoledronic Acid**是否會分泌到人類乳汁中，**Zoledronic Acid**不應使用於授乳婦女。（見〝禁忌症〞）
生殖能力
在接受劑量為**0.1 mg/kg/day**的**Zoledronic Acid**皮下輸注後，大鼠會出現生殖能力降低。尚無人類生殖能力方面的研究。

【對駕車和操作機器能力的影響】依文獻記載
目前並沒有影響駕車和操作機器能力的相關研究。

【不良反應】依文獻記載
安全性資料摘要
使用**Zoledronic Acid**於已核准之適應症重要之副作用為：嚴重過敏反應，眼睛不良反應、下顎骨（顎骨）壞死、非典型股骨骨折、心房纖維顫動、腎功能不全、急性期反應及低血鈣症。不良反應發生之頻率如下表二所示或求自「自主性通報及文獻案例」，而其頻率為〝未知〞。
輸注**4 mg**的**Zoledronic Acid**後所發生的不良反應的機率，主要是依據長期治療所收集的資料而得。**Zoledronic Acid**的不良反應通常為輕微的和暫時性的，類似於其他雙磷酸鹽化合物所導致的不良反應。
使用**Zoledronic Acid**的患者，預期發生不良反應的機率約為三分之一。
急性期反應(**acute phase reaction**)常常在給予**Zoledronic Acid**治療的三天內被通報，其症狀有發熱、疲勞、骨頭疼痛、關節痛、肌肉痛、寒顫及類似流行性感冒的症狀。關節炎及伴隨之關節腫脹；這些症狀通常會在數天內消失（請參見本節中「特殊副作用之相關描述」）。也有報告指出病人會發生關節痛和肌肉痛的症狀。
經常地，患者腎臟過濾蛋白的能力降低並且伴隨有血清磷酸鹽濃度降低，但它們是無症狀性的，因此不需治療。通常血清鈣離子濃度常常降低到產生無症狀性的低血鈣症。
靜脈輸注**Zoledronic Acid**後常發生鼻腔道方面包括感冒和鼻吐的不良反應。在輸注部位也會偶爾造成發紅或腫脹和/或疼痛。
病患在輸注**4 mg**的**Zoledronic Acid**後常出現缺乏食慾的症狀。
出膠子或有攝護的症狀不常見。
如同其他雙磷酸鹽化合物一般曾報告常見產生結膜炎。
根據安慰劑對照試驗的彙整分析資料，嚴重貧血 (**Hb<8.0 g/dL**) 常見發生於使用**Zoledronic Acid 4 mg**組的患者。
表二所示藥物不良反應來自臨床研究，以**MedDRA**器官系統分類列出。
依照副作用的發生頻率來排序，頻率最高的排在首位。另外，每個藥物不良反應的發生頻率排序，並依照以下的標準(**CIOMS III**)：很常見（大於或等於十分之一），常見（大於或等於百分之一，小於十分之一），不常見（大於或等於千分之一，小於百分之一），少見（大於或等於萬分之一，小於千分之一），非常少見(小於萬分之一）。

表二　不良反應列表

血液和淋巴系統疾病	
常　見	貧血
不 常 見	血小板減少症，白血球減少症
少　見	全部血球減少症
免疫系統疾病	
不 常 見	過敏反應
少　見	血管性神經性水腫
神經系統疾病	
常　見	頭痛，感覺異常
不 常 見	頭暈，感覺障礙，感覺減退，感覺過敏，震顫
非常少見	抽搐、感覺遲鈍和強直(tetany)（因低血鈣所引起）
精神病疾病	
常　見	睡眠障礙
不 常 見	焦慮
少　見	精神混亂狀態
眼睛疾病	
常　見	結膜炎
不 常 見	視覺模糊
非常少見	葡萄膜炎，上皮鞏膜炎
腸胃道疾病	
常　見	噁心，嘔吐，食慾減退 (**anorexia**)，便秘
不 常 見	腹瀉，腹脹，消化不良，口腔炎，口乾
呼吸道、胸部和縱隔膜疾病	
不 常 見	呼吸困難，咳嗽
少　見	間質性肺疾病(**ILD**)
皮膚和皮下組織疾病	
常　見	多汗
不 常 見	搔癢，出疹（包括紅斑和斑疹）
骨骼肌、結締組織和骨頭疾病	
常　見	骨頭痛，肌肉痛，關節痛，全身疼痛，關節僵硬
不 常 見	下顎骨壞死 (**ONJ**)，肌肉痙攣
心臟疾病	
不 常 見	高血壓、低血壓，心房顫動，低血壓造成昏厥或循環性虛脫(circulatory collapse)
少　見	心搏徐緩、心律不整（因低血鈣所引起）
血管疾病	
常　見	高血壓
不 常 見	低血壓
腎臟和泌尿疾病	
常　見	腎臟損傷
不 常 見	急性腎衰竭，血尿，蛋白尿
一般疾病和輸注部位症狀	
常　見	急性期反應，發熱，類似流行性感冒的症狀（包括疲勞，寒顫，不舒服，皮膚潮紅），周邊水腫，無力
不 常 見	輸注部位不良反應（包括疼痛、過敏、腫脹、硬化），胸痛，體重增加
少　見	急性期反應相關之關節炎及關節腫脹
實驗室檢查異常	
很 常 見	低磷酸鹽血症
常　見	血肌酸酐和血尿素增加，低血鈣症
不 常 見	低血鎂症，低血鉀症
少　見	高血鉀症，高血鈉症

阿斯匹靈敏感性氣喘病患者使用其他雙磷酸鹽化合物曾伴隨發生支氣管收縮的狀況（雖然使用**Zoledronic Acid**者尚未有此報告）。

【上市後經驗】依文獻記載
以下不良反應來自上市後通報系統或文獻記載，由於人數的不確定性，故確切發生頻率並不可得知，與**Zoledronic Acid**相關性亦無法建立。
免疫系統疾病：過敏反應/休克
神經系統疾病：嗜睡
眼睛疾病：葡萄膜炎、結膜炎、上鞏膜炎及眼眶炎
心臟疾病：心房纖維顫動
血管疾病：主要在具有潛在因子之患者會發生低血壓導致昏厥或循環衰竭(circulatory collapse)
呼吸道、胸部和縱隔膜疾病：支氣管痙攣、間質性肺炎
皮膚和皮下組織疾病：蕁麻疹
骨骼肌和結締組織疾病：嚴重且偶而可導致行動功能受到影響的骨頭、關節、肌肉疼痛。轉子股下骨折和股骨幹骨折（雙磷酸鹽類，包括**Zoledronic Acid**，典型副作用）
特殊不良反應的描述
腎功能不全
已知**Zoledronic Acid**與腎臟功能不全相關。一項針對**Zoledronic Acid**預防晚期惡性腫瘤患者（含骨轉移）骨骼相關之事件所進行之查驗登記用研究中，其安全性資料的合併分析顯示，懷疑可能與**Zoledronic Acid**相關之腎功能不全發生頻率如下：多發性骨髓瘤(**3.2%**)，前列腺癌(**3.1%**)，乳癌 (**4.3%**)，肺癌及其他固體腫瘤(**3.2%**)。可能增加腎功能不全情形惡化的原因包含脫水，已存在之腎功能不全，**Zoledronic Acid**或其他雙磷酸鹽類多次療程，併用腎毒性之藥物或輸注時間短於仍單建議。曾有報告指出患者在初次或單次使用**Zoledronic Acid**後發生腎功能惡化、進展至腎衰竭及洗腎（請參見〝警語及注意事項〞，見〝交互作用〞章節）。
下顎骨（顎骨）壞死
骨頭壞死症（主要為下顎骨，但也有其他部位，包括髖部、股骨及外聽道耳骨壞死）的報告主要發生在接受雙磷酸鹽化合物治療的癌症成人患者，包括**Zoledronic Acid**。許多病例有局部感染的現象，包括骨髓炎，大部分報告顯示癌症患者曾有拔牙或其他牙科手術。與下顎骨壞死已知的風險因子：癌症診斷、併用藥物治療（如：化療、抑制血管新生的藥物、放射療法、類固醇）及罹病狀況（如：貧血、凝血疾病、感染、已存在之牙科疾病）。雖然因果關係尚未確認，患者應避免牙科手術因可能延長恢復的時間（請參見警語及注意事項）。資料顯示，根據腫瘤種類（晚期乳癌、多發性骨髓瘤）有較高的下顎骨壞死發生率。

急性期反應(**acute phase reaction**)
此劇作用書括寒多的症狀，包含發熱，疲勞，骨頭疼痛，關節痛，肌肉痛，寒顫及類似流行性感冒的症狀，關節炎及伴隨之關節腫脹。通常在**Zoledronic Acid**給藥後三天內會發生，且反應通常使用「類似流行性感冒的」或「給藥後」症狀，這些症狀通常在數天後會消失。
心房纖維顫動
在一個為期**3**年，隨機分配，雙盲對照的試驗中，評估相較於安慰劑，一年使用一次**5 mg Zoledronic Acid**治療停經後之骨質疏鬆症(**PMO**)病患的藥效以及安全性。
服用**5 mg Zoledronic Acid**受試者的心室纖維性顫動總發生率為**2.5%**（**3,862**位中的**96**位），使用安慰劑的受試者則為**1.9%**（**3,852**位中的**75**位）。服用**5 mg Zoledronic Acid**和安慰劑的嚴重心室纖維性顫動不良事件率分別為**1.3%**（**3,862**位中的**51**位）和**0.6%**（**3,852**位中的**22**位）。在這個試驗中所觀察到的不平衡現象，在其他使用**Zoledronic Acid**的臨床試驗中，包括每三至四週使用**4 mg Zoledronic Acid**的腫瘤病患的臨床試驗，並無觀察到類似的現象。在這個單一的臨床試驗中，心室纖維性顫動增多的機制還是未知。
【過量】依文獻記載
臨床使用經驗上**Zoledronic Acid**急性中毒的狀況仍然有限。必須小心監控使用超過建議劑量的病人，因為已觀察到腎臟功能損傷（包括腎衰竭）及血中電解質（包括鈣離子、磷酸、鎂離子）異常，若發生臨床上顯著的低血鈣時，應以輸注葡萄糖鈣溶液作為臨床上的治療。

【臨床藥理學】依文獻記載
藥物分類：雙磷酸鹽類，ATC code：M05 BA08
作用機轉
Zoledronic Acid屬於雙磷酸鹽化合物中新的藥效較強的一類，主要作用在骨骼。它是目前所知最強的蝕骨細胞骨質再吸收作用的抑制劑。
雙磷酸鹽化合物對骨骼的選擇性作用是因為對礦質化骨骼具有高親和性，但導致抑制蝕骨細胞活性的詳細分子機制目前仍不清楚。在長期的動物研究中，Zoledronic Acid可以抑制骨骼的再吸收作用而不會影響到骨骼的形成、礦質化或機械性質。
除了可以抑制骨骼的再吸收作用之外，Zoledronic Acid也擁有抗癌的特性，可提高治療癌症骨轉移的整體療效。下列的特性已經在臨床前的研究獲得驗證：
– 在體內：抑制蝕骨細胞的骨質再吸收作用，改變骨髓的微環境，使它不利於癌細胞的生長，並具有抗血管新生的活性和止痛的療效。
– 在體外：抑制蝕骨細胞的增生，對癌細胞有直接的細胞周期靜止作用以及促細胞凋亡活性，與其他抗癌藥物產生協同性的細胞周期靜止作用，抑制癌細胞附著和侵入的活性。

臨床研究
針對Multiple myeloma, breast cancer, prostate cancer發生於骨骼或產生骨轉移之病患預防骨骼受傷事件的臨床試驗結果
比較Zoledronic Acid和安慰劑在前列腺癌病患（214位成人男性使用4 mg的Zoledronic Acid，208位使用安慰劑）中，對預防骨骼相關症狀(SRE)的差異，在最初的15個月治療之後，其中186位病人接受持續治療達9個多月，亦即完成長達24個月的雙盲試驗。結果顯示出4 mg的Zoledronic Acid比安慰劑較具優勢，病人發生一項SRE的機率在4 mg的Zoledronic Acid為38%，安慰劑為49%，p=0.028；發生第一次SRE的中位時間在4 mg Zoledronic Acid組為488天，而使用安慰劑組則是321天，p=0.009；對每位病人骨骼事件的年發生率（骨骼病變機率）方面，在4 mg Zoledronic Acid組為0.77，而安慰劑組則是1.47，p=0.005。在多事件分析中，使用Zoledronic Acid的病人其骨骼受傷事件的風險比較安慰劑組減少36%（p=0.002）。疼痛值在最初（基線時）有測量，之後在整個試驗期間內則是定期測量。使用Zoledronic Acid的病人比使用安慰劑組的病人較少有疼痛加劇的發生，其結果在第3、9、21及24個月時達到明顯差異。使用Zoledronic Acid的病人較少發生病理性骨折，對已有骨髓損害的病人，其治療效果較不確定。有關療效的結果則提供於表三。在第二個試驗中，對患有其他固體腫瘤成人病患（發生於骨骼或發生骨轉移），其存活時間的中位數僅達半年的病人，由有非小細胞肺癌的134位病人和123位患有其他固體腫瘤的病人使用安慰劑作比較，使用Zoledronic Acid可以降低發生SRE的數目和延長發生SRE的中位時間兩個月以上。在最初的9個月治療之後，其中101位病人接受12個月的延長治療，有26位病人則是完成長達21個月的試驗。結果顯示Zoledronic Acid可減少發生SRE的比率（在4 mg的Zoledronic Acid組為39%，安慰劑為48%，p=0.039），延後發生第一次SRE的中位時間（在4 mg Zoledronic Acid組為236天，而使用安慰劑組的則是155天，p=0.009），以及減少每位病人骨骼事件的年發生率—骨骼病變機率（在4 mg Zoledronic Acid組為1.74，而安慰劑組則是2.71，p=0.012）。在多事件分析中，使用Zoledronic Acid的病人其骨骼受傷事件的風險比較安慰劑組減少30.7%（p=0.003）。在療效方面，非小細胞肺癌病人比其他固體腫瘤病人療效差。療效結果列於表四。

表三：療效結果（前列腺癌病患接受賀爾蒙療法）

	所有SRE (-HCM)		骨折*		針對骨頭的放射線治療	
	4 mg的Zoledronic Acid	安慰劑	4 mg的Zoledronic Acid	安慰劑	4 mg的Zoledronic Acid	安慰劑
N	214	208	214	208	214	208
病人發生SRE的比例(%)	38	49	17	25	26	33
P值	0.028		0.052		0.119	
發生SRE的中位時間(天)	488	321	NR	NR	NR	640
P值	0.009		0.020		0.055	
骨骼病變的機率	0.77	1.47	0.20	0.45	0.42	0.89
P值	0.005		0.023		0.060	
多重事件的風險降低** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
P值	0.002		NA		NA	

* 包括脊椎和非脊椎骨折
**所有骨骼事件的總合，試驗中的總件數與達到事件發生之所需時間。
NR=未達到
NA=不適用

表四：療效結果（患有除乳癌與前列腺癌以外的固體腫瘤病人）

	所有SRE (-HCM)		骨折*		針對骨頭的放射線治療	
	4 mg的Zoledronic Acid	安慰劑	4 mg的Zoledronic Acid	安慰劑	4 mg的Zoledronic Acid	安慰劑
N	257	250	257	250	257	250
病人發生SRE的比例(%)	39	48	16	22	29	34
P值	0.039		0.064		0.173	
發生SRE的中位時間(天)	236	155	NR	NR	424	307
P值	0.009		0.020		0.079	
骨骼病變的機率	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
P值	0.012		0.066		0.099	
多重事件的風險降低** (%)	30.7	-	NA	NA	NA	NA
P值	0.003		NA		NA	

* 包括脊椎和非脊椎骨折
**所有骨骼事件的總合，試驗中的總件數與達到事件發生之所需時間。
NR=未達到
NA=不適用

此外，第三個臨床第三期、隨機分配的雙盲試驗，在1122位（564位使用4 mg的Zoledronic Acid，558位使用90 mg的pamidronate）罹患多發性骨髓瘤或乳癌且至少有一處骨損傷的成人病患中，每三至四週使用4 mg的Zoledronic Acid或90 mg的pamidronate。其中8位病人因未符合優良臨床試驗標準而不列入療效分析。606位病患納入12個月的雙盲延長試驗，整個治療期間長達24個月。結果顯示4 mg的Zoledronic Acid與90mg的pamidronate在針對預防骨骼受傷事件之發生時有相同的療效。在多事件分析中，使用Zoledronic Acid的病人其風險明顯比較另一組減少16% (p=0.030)。療效的結果列表在表五。

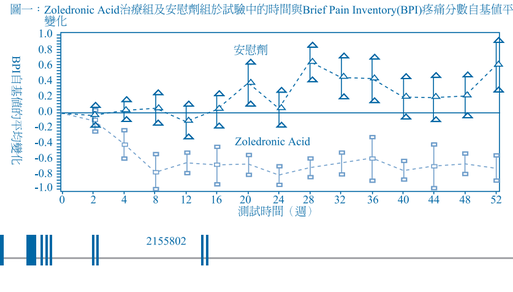
表五：療效結果（乳癌和多發性骨髓瘤病患）

	所有SRE (-HCM)		骨折*		針對骨頭的放射線治療	
	4 mg的Zoledronic Acid	90 mg的Pam	4 mg的Zoledronic Acid	90 mg的Pam	4 mg的Zoledronic Acid	90 mg的Pam
N	561	555	561	555	561	555
病人發生SRE的比例(%)	48	52	37	39	19	24
P值	0.198		0.653		0.037	
發生SRE的中位時間(天)	376	356	NR	714	NR	NR
P值	0.151		0.672		0.026	
骨骼病變的機率	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
P值	0.084		0.614		0.015	
多重事件的風險降低** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
P值	0.030		NA		NA	

* 包括脊椎和非脊椎骨折
**所有骨骼事件的總合，試驗中的總件數與達到事件發生之所需時間。
NR=未達到
NA=不適用

以罹患骨轉移或蝕骨性病灶的成人病患爲主的臨床試驗中，整體安全性在所有治療組別中（Zoledronic Acid 4 mg、pamidronate 90 mg與安慰劑）的型態和嚴重程度都極爲相似。
Zoledronic Acid亦於228名乳癌且有骨轉移的成人病患進行雙盲、隨機、安慰劑對照的平行設計試驗，以發生SRE總件數（高血鈣症除外，並依之前曾發生骨折之情況做調整）除以總風險時間來計算，以評估Zoledronic Acid降低發生SRE的比例。病人每四週使用4 mg的Zoledronic Acid或安慰劑，並平均分配至Zoledronic Acid治療組或安慰劑組。
第一年的SRE比例爲0.61，顯示以Zoledronic Acid治療與安慰劑組比較，降低SRE發生率39% (p=0.027)。至少發生一次SRE的病患（高血鈣症除外），Zoledronic Acid治療組比安慰劑組爲29.8%比49.6% (p=0.003)。試驗終了時Zoledronic Acid治療組未測得第一次發生SRE的中位時間，顯示較安慰劑組明顯延後發生(p=0.007)。多事件分析中，Zoledronic Acid比安慰劑降低SRE風險約41%，風險率=0.59，p=0.019）。
Zoledronic Acid治療組自第四週起，及之後試驗期間的每個測試時間點，疼痛分數（以Brief Pain Inventory，BPI測量）較較基線值降低，而安慰劑組之疼痛分數則未改變或較基線值增加（圖一）。
Zoledronic Acid抑止疼痛分數的惡化較安慰劑組多。此外，Zoledronic Acid治療病患中有71.8%，及安慰劑病患有63.1%顯示在最後觀察結果之ECOG表現分數有進步或未改變。

圖一：Zoledronic Acid治療組及安慰劑組於試驗中的時間與Brief Pain Inventory(BPI)疼痛分數自基值平均變化



治療惡性腫瘤之高血鈣併發症(HCM)的臨床試驗結果
對惡性腫瘤的高血鈣併發症(HCM)所進行的臨床試驗證實了Zoledronic Acid的作用特性在於降低血鈣濃度和腎臟的排鈣作用。
爲了評估並比較Zoledronic Acid與90 mg pamidronate對HCM成人病患的療效，在一項預先計劃的分析研究中，合併了兩項隨機多中心研究計劃的研究結果，結果顯示使用4 mg和8 mg Zoledronic Acid在第7天和第10天表現出完全治療反應的病人比例，在統計上優於使用90 mg的pamidronate。在第4天時，使用8 mg的Zoledronic Acid後，校正過的血清鈣濃度可以較快地回到正常值，而在第7天時，使用8 mg和4 mg的Zoledronic Acid都可以表現出此特性。研究所觀察到的治療反應比例如下表所示：

表六：在合併的HCM研究中，不同天數中表現出完全治療反應的比例：

	第4天	第7天	第10天
4 mg的Zoledronic Acid (N=86)	45.3% (p=0.104)