



永骨信注射液5毫克/100毫升

YungClasta 5mg/100ml Solution for Infusion

衛部藥製字 第 061816 號

限由醫師使用

版本日期 2025-07-01

1 性狀

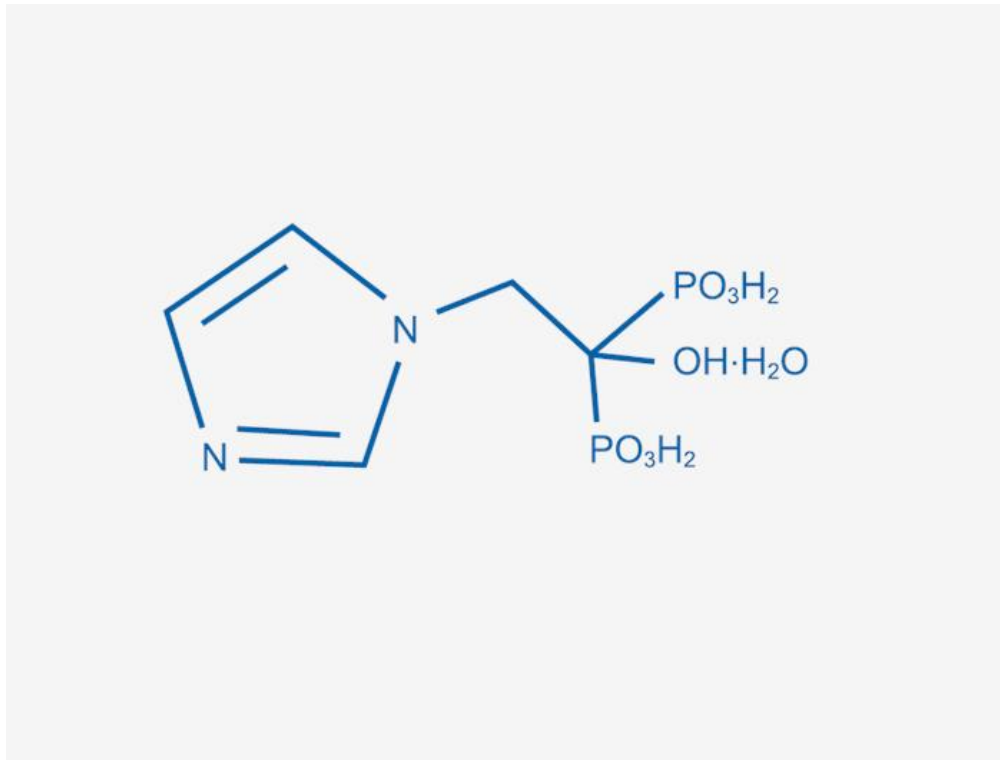
1.1 有效成分及含量

每mL中含：

Zoledronic Acid Monohydrate 0.0533mg

(eq. to Zoledronic Acid 0.05mg)

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指定的化學成分為(1-hydroxy-2-imidazol-1-yl-phosphonoethyl) phosphonic acid monohydrate，且其結構式為：



Zoledronic Acid Monohydrate是一種白色結晶狀粉末，其分子式為 $C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$ ，分子量為290.1g/Mol。Zoledronic Acid Monohydrate在0.1N氫氧化鈉溶液中具有高溶解度，在水中與0.1N鹽酸中的溶解度較低，且幾乎不溶於有機溶劑中。Zoledronic Acid注射液的酸鹼值大約為6.0-7.0。

Zoledronic Acid注射液為瓶裝的無菌溶液，供靜脈輸注使用。一瓶100mL的溶液，含有5.330mg的Zoledronic Acid Monohydrate，相當於5mg的無水Zoledronic Acid。

非活性成分：4950mg甘露醇(美國藥典標準物質)、30mg檸檬酸鈉(美國藥典標準物質)。

1.2 賦形劑

Mannitol、Sodium Citrate。

1.3 劑型

注射劑。

1.4 藥品外觀

無色透明液體。

2 適應症

2.1 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，以降低發生髖關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率，並增加骨密度(見12.1. 治療停經後骨質疏鬆症)。

2.2 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12.2. 停經後骨質疏鬆症的預防)。

2.3 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12.3. 男性骨質疏鬆症)。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。

2.4 類固醇性骨質疏鬆症

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；這些病人為剛開始使用或持續使用每日劑量相當於7.5mg 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12.4. 治療和預防類固醇性骨質疏鬆症)。

2.5 骨佩吉特氏病(Paget's disease of bone)

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病人(見12.5. 骨佩吉特氏病)。

2.6 重要使用限制

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。骨折風險低的病人，在使用3至5年後，應考慮讓其停用藥物。停止治療的病人仍應定期重新評估其骨折風險。

3 用法及用量

3.1 用法用量

建議給肌酸酐清除率(CrCl) $\geq 35\text{mL/min}$ 的病人使用Zoledronic Acid 5mg之靜脈輸注劑量(見5.1.3. 腎功能不全)。

Zoledronic Acid禁用於肌酸酐清除率 $< 35\text{mL/min}$ 以及證實具有急性腎功能不全的病人(見4. 禁忌)。

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 $\geq 35\text{mL/min}$ 的病人不需調整劑量。

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5.1.3. 腎功能不全)。

在靜脈輸注之後，應以10mL生理食鹽水沖靜脈管線。

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

3.1.1 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5mg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。

3.1.2 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5mg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。

3.1.3 男性骨質疏鬆症

建議療程為每年單次靜脈輸注5mg，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1200mg鈣與800-1000IU維生素D。

3.1.4 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5mg，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1200mg鈣與800-1000IU維生素D。

3.1.5 治療骨佩吉特氏病

建議劑量為靜脈輸注5mg，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。

3.1.6 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35mL/min以及證實具有急性腎功能不全的病人。肌酸酐清除率大於35mL/min的病人則建議使用Zoledronic Acid 5mg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35mL/min的病人不需調整劑量(見**4. 禁忌、5.1.3. 腎功能不全**)。

在開始Zoledronic Acid治療前，應進行例行的口腔檢查(見**5.1.4. 顎骨壞死**)。

3.1.7 鈣和維生素D的補充

應告知骨佩吉特氏病病人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1500mg鈣質，以分開劑量的方式服用(每日2次750mg或每日3次500mg)，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**5.1.2. 低血鈣症與礦物質代謝**)。

告知骨質疏鬆症病人，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1200mg的鈣與800-1000國際單位維生素D。

佩吉特氏病的再治療程序：於佩吉特氏病病人給予Zoledronic Acid初始治療後，在有反應的

病人中可觀察到緩解期延長的效果。再治療程序是以復發病人為對象，在接受初始治療後間隔1年以上時再接受一次靜脈注射5mg Zoledronic Acid。目前有關接受佩吉特氏病再治療的資料仍屬有限(見12.5. 骨佩吉特氏病)。

3.1.8 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10mL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°C的溫度下可保持24小時(見13.4. 儲存注意事項)。

4 禁忌

(依文獻記載)

Zoledronic Acid禁用於下列病人：

- 低血鈣症(見5.1.2. 低血鈣症與礦物質代謝)。
- **Zoledronic Acid**禁用於肌酸酐清除率<35mL/min以及證實具有急性腎功能不全的病人，因為這些病人發生腎衰竭的風險較高(見5.1.3. 腎功能不全)。
- 已知對**Zoledronic Acid**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8.3. 上市後經驗)。

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

5.1.1 具有相同活性成分的藥品

Zoledronic Acid所含的活性成分與使用於腫瘤適應症之**Zometa**相同，接受**Zometa**治療的病人不應再接受**Zoledronic Acid**治療。

5.1.2 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)。強烈建議對這些病人進行鈣及礦物質(磷和鎂)濃度的臨床監測(見4. 禁忌)。

使用**Zoledronic Acid**之後發生低血鈣症為佩吉特氏病(Paget's disease)病人的一大風險。應告知所有的病人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3.1.2. 預防停經後婦女的骨質疏鬆症、8.2. 臨床試驗經驗)。

應告知所有的停經後骨質疏鬆症病人，補充鈣及維生素D對於維持血清鈣濃度的重要性(見3.1.1. 治療停經後婦女的骨質疏鬆症、8.2. 臨床試驗經驗)。

5.1.3 腎功能不全

Zoledronic Acid的單一劑量不應超過5mg，輸注時間不得少於15分鐘(見3.1.1. 治療停經後婦女的骨質疏鬆症)。

Zoledronic Acid禁用於肌酸酐清除率 $<35\text{mL}/\text{min}$ 以及證實具有急性腎功能不全的病人。(見4.禁忌)。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8.3.上市後經驗)

Zoledronic Acid在慢性腎功能不全病人中應小心使用。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)的病人。曾在單次給藥後觀察到有病人發生急性腎衰竭(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人中，有少數住院和/或進行透析或死亡之案例報告(見8.3.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7.4.主要由腎臟排除的藥物)。

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病人可能較為顯著；應考慮對高風險病人進行期中肌酸酐清除率監測。老年病人及接受利尿劑治療的病人具有較高的急性腎衰竭風險。給予Zoledronic Acid前，應妥善評估這些病人的體液情況，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7.3.腎毒性藥物)。對於具有急性腎衰竭高風險之病人，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7.4.主要由腎臟排除的藥物)。

5.1.4 顎骨壞死

以雙磷酸鹽類(包括Zoledronic Acid)治療的病人曾有顎骨壞死(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人。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病人。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)病史的病人，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。

伴隨危險因子的病人在接受治療期間，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人，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病人，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；伴隨危險因子的病人在接受治療期間，應盡量避免侵入性牙科治療，對於需要進行牙科治療的病人，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。

5.1.5 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、髌骨、膝蓋骨及肱骨)；然而，其因果關係尚未在使用Zoledronic Acid治療的病人得到證實。

5.1.6 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。病人使用此類藥品後，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人曾通報出現非典型、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人，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，且許多病人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。一些報告指出病人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人，也應評估對側股骨的骨折症狀和徵候。

應針對病人個別情況，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。

5.1.7 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。

如果病人在使用此藥期間懷孕，應告知該病人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6.1. 懷孕)。

5.1.8 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(包括Zoledronic Acid)的病人，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，多數的病人在停藥之後症狀就會緩解。部分病人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8.3. 上市後經驗)。

5.1.9 氣喘病人

對阿斯匹靈過敏的病人，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人應小心使用Zoledronic Acid。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

妊娠安全分類D(見5.1.6. 非典型轉子下骨折及股骨骨折)。

不應在懷孕期間使用Zoledronic Acid。如果病人在使用藥物期間懷孕，應為該病人評估對胎兒的潛在傷害。應告誡具有生育能力的女性避免於接受Zoledronic Acid治療期間懷孕。

雙磷酸鹽類會併入骨基質中，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體循環的總量，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並無研究資料，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，胎兒骨骼會比母體骨骼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療程後懷孕，將會有傷害胎兒的風險(例如：骨骼及其他異常)。完整變項與風險間的關係，如停止雙磷酸鹽類治療到受孕間的時間間隔、使用的雙磷酸鹽類形式以及給藥途徑(靜脈注射與口服)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5mg靜脈注射劑量後之全身性暴露量的0.3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5mg靜脈注射劑量後之全身性暴露量的0.1倍)，包括難產和可進行分娩之孕鼠的分娩死亡率。母體死亡率可能與藥物誘發的骨骼鈣釋放抑制作用有關，而導致分娩時的低鈣血症。

此作用似乎為雙磷酸鹽類的同類藥物效應。

在妊娠期間每天皮下注射Zoledronic Acid之孕鼠中，劑量約為人類接受5mg靜脈注射後之全身性暴露量的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，以及骨骼、內臟和外觀的畸形。

在懷孕期中，每天皮下注射Zoledronic Acid之孕兔，劑量小於或等於人類接受5mg靜脈注射劑量後之全身性暴露量的0.4倍(以mg/m²作為比較基礎)，並未觀察到不良胎兒反應。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5mg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10.3.3. 生殖與發展毒性研究)。

Zoledronic Acid不可在懷孕期間使用。若病人於懷孕期間使用此藥，應被告知對胎兒造成的潛在傷害。具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5.1.7. 懷孕)。

6.2 哺乳

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會長期和骨骼結合，故餵哺母乳的母親不應使用Zoledronic Acid。

6.4 小兒

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Zoledronic Acid的安全性及療效。納入的族群為患有重度成骨不全症、年齡介於1-17歲的受試者，其中55%為男性、84%為白人，且平均腰椎BMD為0.431gm/cm²，較對應年齡之對照組平均低2.7個標準差(BMDZ分數為-2.7)。Zoledronic Acid治療組在1年時觀察到BMD上升。然而，患有重度成骨不全症的病人，其BMD的變化並不必然與骨折風險或慢性骨疼痛的發生率或嚴重度相關。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佩吉特氏病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，在兒童病人中較常觀察到的不良反應包括發燒(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，且隨著重覆投藥而慢慢減少。在本研究中並未觀察到顎骨壞死或腎功能不全的病例。由於Zoledronic Acid會長期存留在骨頭中，只有在Zoledronic Acid的潛在效益超過其潛在風險時，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0.05mg/kg輸注，輸注時間超過30分鐘的病人中取得血漿中Zoledronic Acid的濃度資料。平均C_{max}和AUC (0-last)分別為167ng/mL和220ng.h/mL。如同在使用約略相等mg/kg劑量的成人癌症病人中所觀察到的，Zoledronic Acid的血漿濃度經時變化在兒童病人中呈現多重指數下降。

6.5 老年人

合併骨質疏鬆症試驗包含4863名接受Zoledronic Acid治療的病人的年齡至少為65歲，有2101名病人的年齡至少為75歲。在低於75歲與至少75歲的病人之間，除了後者較少發生急性期反應之外，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、類固醇性骨質疏鬆症及骨佩吉特氏病的研究中，分別有83位、116位及132位病人其年齡為65歲以上，其中分別有24位、29位及68位病人為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。

6.6 肝功能不全

Zoledronic Acid不會經由肝臟代謝。目前並無Zoledronic Acid使用於肝功能不全病人方面的臨床資料。

6.7 腎功能不全

Zoledronic Acid禁用於肌酸酐清除率<35mL/min以及證實具有急性腎功能不全的病人。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≥35mL/min的病人無須調整劑量(見5.1.3. 腎功能不全、11. 藥物動力學特性)。急性腎衰竭的風險可能會因原本就有的腎臟疾病、發燒引起的脫水、敗血症、胃腸道流失(gastrointestinal losses)、利尿劑治療引起的脫水或年老等狀況而上升(見8.3. 上市後經驗)。

7 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200ng/mL的28%至50ng/mL的53%。體內試驗證實，Zoledronic Acid並不會被代謝，而是排出完整的藥物至尿液中。

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，因為會增加低血鈣症的風險。

7.3 腎毒性藥物

Zoledronic Acid與其他可能具腎毒性的藥物(如非類固醇類抗發炎藥物)一起使用時，應指示要謹慎使用。

7.4 主要由腎臟排除的藥物

曾在原本就有腎功能降低或其他危險因子的病人中，在投予Zoledronic Acid後觀察到腎功能不全的現象(見5.1.3. 腎功能不全)。在腎功能不全的病人中，對於主要經由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之腎功能不全高風險病人進行血清肌酸酐監測。

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

目前尚無資訊。

8.2 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病人，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5mg在100mL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1000-1500mg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發生率相似：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人百分比，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位病人隨機分配至Zoledronic Acid組，802位則隨機分配至安慰劑組；Zoledronic Acid的投藥方式為每年單次5mg劑量溶於100mL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)發生低創傷性腕部骨折的女性骨質疏鬆症病人的安全性，此研究持續進行至211位病人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，但每一位病人都給予起始劑量50,000至125,000IU(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1500mg的鈣加上800至1200IU的維生素D，持續至少14天。

女性病人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%。女性病人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%。女性病人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人百分比，分別為4.94%與4.40%。

表1所示有 $\geq 2.0\%$ 接受Zoledronic Acid治療的停經後骨質疏鬆症病人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 $\geq 2.0\%$ 接受Zoledronic Acid治療(每年一次，每次靜脈輸注5mg)的停經後骨質疏鬆症病人發生自比接受安慰劑治療者更為常見之不良反應

系統器官類別	研究1		研究2	
	每年接受一次5mg靜脈輸注Zoledronic Acid的病人比例%(N=3862)	每年接受一次安慰劑治療的病人比例%(N=3852)	每年接受一次5mg靜脈輸注Zoledronic Acid的病人比例%(N=1054)	每年接受一次安慰劑治療的病人比例%(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				
高血壓	12.7	12.4	6.8	5.4
胃腸道異常				
噁心	8.5	5.2	4.5	4.5
腹瀉	6.0	5.6	5.2	4.7
嘔吐	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
肌肉骨骼、結締組織及骨頭疾病				
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	3.8	1.4	1.1
肌肉痠痛	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
全身性異常及注射部位情況				
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
寒顫	5.4	1.0	1.5	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
體溫升高	0.3	<0.1	2.3	0.3
胸口痛	1.3	1.1	2.4	1.8
觀察				
腎肌酸酐清除率減少	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(即血清肌酸酐增加)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，排除以下病人：肌酸酐清除率基值 $< 30\text{mL/min}$ 、尿液試紙呈 $\geq 2+$ 蛋白或篩選回診期間的血清肌酸酐值 $> 0.5\text{mg/dL}$ 。三年中，比較Zoledronic Acid組及安慰劑組的肌酸酐清除率變化值(每年投藥前測量)、腎衰竭發生率和腎功能不全發生率，包括輕度至中度腎功能不全的病人(肌酸酐清除率基值介於 $30\text{-}60\text{mL/min}$ 之間)。整體而言，有 1.8% 以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 0.8% ，此情形無須特殊治療便會消失(見5.1.3. 腎功能不全)。

為期3年的HORIZON-PFT延伸試驗中，有 2.9% 持續使用Zoledronic Acid的病人(即Zoledronic Acid總暴露量為6年)相較於 0.65% 中斷使用的病人(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上升。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 $< 0.5\mu\text{mol/L}$ (即兩組各為 $+0.4$ 與 $-0.26\mu\text{mol/L}$)。

急性期反應：

在研究1中，在Zoledronic Acid輸注後出現的急性期反應徵象與症狀包括發燒(18%)、肌肉疼痛(9%)、類流感症狀(8%)、頭痛(7%)及關節痛(7%)。其中多數的症狀發生在Zoledronic Acid投藥後的前3天內，而且通常會在症狀出現後的3天內緩解，但也可能會花費7-14天。在研究2中，對於無acetaminophen禁忌症的病人，在靜脈輸注時提供標準口服劑量的

acetaminophen，並指示他們在接下來72小時內視需要自行在家使用acetaminophen。在此試驗中，Zoledronic Acid相關的急性期反應徵兆及症狀均較少：發燒(7%)及關節痛(3%)。這些症狀的發生率會隨著後續Zoledronic Acid的投藥而減少。

實驗室結果：

在研究1停經後骨質疏鬆症女性病人的試驗中，約0.2%的病人在使用Zoledronic Acid之後，其血清鈣濃度明顯降低(低於7.5mg/dL)，但並未出現低血鈣症狀的病例。在研究2中，隨著預先投予維生素D的處置，並無女性病人出現突發的血清鈣濃度低於7.5mg/dL的現象。

HORIZON-PFT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的病人證實出現低血鈣事件(請參閱8.2. 臨床試驗經驗)。

在其他治療組則無已證實的低血鈣事件。所有的案例均無症狀，不需要提供治療或醫療介入但皆停藥。

注射部位反應：

在停經後骨質疏鬆症試驗中，0至0.7%的病人在使用Zoledronic Acid之後，出現輸注部位的局部反應(如發癢、發紅及/或疼痛)，0至0.5%的病人在使用安慰劑之後，出現上述反應。

顎骨壞死：

在7736位停經後骨質疏鬆症病人的試驗(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5.1.4. 顎骨壞死)。研究2的任一研究組別之女性病人均未有顎骨壞死的報告。

在HORIZON-PFT延伸試驗的2456位意圖治療病人中，證實有兩例ONJ病例，一位是在核心與延伸試驗中接受Zoledronic Acid治療的病人(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治療的病人(即Zoledronic Acid暴露量為3年)。

兩位病人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)的病人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%的病人(3862人中的96人)與安慰劑組的1.9%病人(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，女性病人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，病人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人組則是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，病人接受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)治療的病人，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。病人在隨機分配後，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5mg劑量溶於100mL溶液中，輸注時間至少15分鐘。

每位女性受試者每日補充500-1200mg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人間相近：(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人百分比在兩個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病人通報發生，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病人出現目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)
代謝及營養異常			
厭食	2.0	0.6	0.0
神經系統異常			
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
耳及耳迷路異常			
眩暈	2.0	1.7	1.0
血管性疾病			
高血壓	5.1	8.3	6.9
胃腸道異常			
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
皮膚與皮下組織疾病			
皮疹	3.0	2.2	2.5
肌肉骨骼、結締組織異常			
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
肌肉痙攣	5.6	2.8	5.0
肌肉骨骼痛**	8.1	7.2	7.9
骨節疼痛	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
脛腫疼痛	2.0	0.6	0.0
下鎖疼痛	2.0	3.9	2.5
全身性的疾病與注射部位的症狀			
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
非心臟性胸悶	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病人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治療的病人產生虹膜炎/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位病人暴露於Zoledronic Acid每年單次5mg劑量溶於100mL溶液中，輸注時間超過15分鐘，最多投予2次劑量；另外148位病人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1000mg的鈣質加上800至1000IU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人百分比在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%的病人出現，且發生率較接受活性對照治療的病人高之不良反應。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治療的病人比接受活性對照治療的病人有較高的發生，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5mg靜脈輸注 Zoledronic Acid的病人比例% (N=153)	接受每週一次活性對 照治療的病人比例% (N=148)
神經系統異常		
頭痛	15.0	6.1
嗜睡	3.3	1.4
眼睛異常		
眼睛痛	2.0	0.0
心臟異常		
心房纖維性顫動	3.3	2.0
心悸	2.6	0.0
呼吸、胸腔及縱膈異常		
呼吸困難	6.5	4.7
腹痛	7.9	4.1
皮膚及皮下組織異常		
多汗	2.6	2.0
肌肉骨骼、結締組織及骨頭異常		
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
腎臟及泌尿異常		
血中肌酸酐增加	2.0	0.7
全身性異常及注射部位症狀		
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
觀察		
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5.1.3. 腎功能不全)。

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

何病人被判定為心房纖維性顫動嚴重不良反應。

實驗室結果

無病人治療後出現血清鈣濃度低於7.5mg/dL的現象。

注射部位反應

Zoledronic Acid組的病人有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%)。

顎骨壞死

本試驗中無顎骨壞死的病例(見5.1.4. 顎骨壞死)。

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 $\geq 7.5\text{mg/day}$ 口服prednisone(或相當之劑量)的男性和女性中進行評估。病人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位病人接受Zoledronic Acid單次劑量為5mg溶於100mL溶液中，輸注時間至少15分鐘；另外417位病人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1000mg的鈣質加上400至1000IU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人百分比為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%的病人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5.1.3. 腎功能不全)。

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人出現心房撲動。

實驗室結果

無病人在治療後出現血清鈣濃度低於7.5mg/dL的現象。

注射部位反應

無局部注射部位反應。

顎骨壞死

本試驗中無顎骨壞死的病例(見5.1.4. 顎骨壞死)。

骨佩吉特氏病

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佩吉特氏病之病人，其中177位病人接受Zoledronic Acid注射治療，172位病人接受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人百分比，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)之佩吉特氏病病人中的不良反應，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)之佩吉特氏病病人中的不良反應

系統器官類別	5mg I.V. Zoledronic Acid % (N=177)	30mg/天，連續2個月 服用risedronate % (N=172)
感染及寄生蟲感染		
流感	7	5
代謝及營養異常		
低血鈣症	3	1
厭食	2	2
神經系統異常		
頭痛	11	10
頭暈	9	4
嗜睡	5	1
感覺異常	2	0
呼吸、胸部及縱膈異常		
呼吸困難	5	1
腸胃道異常		
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
皮膚、皮下組織異常		
皮疹	3	2
肌肉骨骼、結締組織及骨頭異常		
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
全身性異常及輸注部位症狀		
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%的病人，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5mg劑量單次輸注15分鐘並無病人出現腎功能退化(見5.1.3. 腎功能不全)。

急性期反應

在Zoledronic Acid治療組有25%的病人出現急性期反應的徵兆及症狀(類流感疾病、發燒、肌肉痛、關節痛及骨頭疼痛)，在risedronate治療組則有8%的病人出現同樣的反應。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。

顎骨壞死

使用Zoledronic Acid曾通報顎骨壞死的案例(見5.1.4. 顎骨壞死)。

8.3 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病人、或輸注後期間併用腎毒性藥物的病人，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

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、上鞏膜炎、鞏膜炎及眼窩部發炎/水腫。

其他

於原先已有危險因子之病人，曾有少數低血壓之案例通報。

9 過量

(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。對於使用高於建議劑量的病人，應仔細地監測。劑量過高可能會造成臨床上明顯的腎功能不全、低血鈣症、低磷酸鹽血症及低血鎂症。血中鈣、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、鉀或磷酸氫二鈉及硫酸鎂來作矯正。

Zoledronic Acid的單一劑量不應超過5mg，輸注時間不得少於15分鐘(見3.1. 用法用量)。

10 藥理特性

(依文獻記載)

10.1 作用機轉

Zoledronic Acid屬於含氮的雙磷酸鹽類化合物，主要作用在骨骼。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骼的選擇性作用是因為對礦質化骨骼具有高親和性。Zoledronic Acid以靜脈給藥方式可快速分佈至骨骼中，如同其他雙磷酸鹽類化合物，具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分子標的為酵素的焦磷酸酯合成酶(farnesyl pyrophosphate synthase)。Zoledronic Acid之相對長作用周期，使得其與骨鈣質具高結合率。

10.2 藥效藥理特性

在骨質疏鬆症治療的試驗中，定期對病人(次組人數為517-1246名病人)進行下列評估：Zoledronic Acid治療對骨質再吸收指標[血清中 β -碳端胜肽(b-CTx)]及骨形成[骨特异性鹼性磷酸酶(BSAP)、血清中第一型膠原蛋白之氮端胜肽(P1NP)]的影響。年劑量5mg的Zoledronic Acid治療，在36個月後可使骨代謝指標降至停經前的範圍內，b-CTx約降低55%、BSAP降低29%、P1NP降低52%。再次投予年劑量並未使骨代謝指標逐步降低。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌、致突變、致不孕

致癌：在大鼠和小鼠進行標準生命週期致癌組織切片。每天給予小鼠口服0.1、0.5或2.0mg/kg的Zoledronic Acid，各治療組、各性別小鼠的哈氏腺瘤發生率上升(以 mg/m^2 作為比較基礎，在大於或等於5mg人類靜脈注射劑量之0.002倍時)。每天給予大鼠口服0.1、0.5或2.0mg/kg/day的zoledronate並未觀察到腫瘤罹患率上升(以 mg/m^2 作為比較基礎，在小於或等於5mg人類靜脈注射劑量之0.1倍時)。

致突變：Zoledronic Acid在Ames細菌致突變試驗、中國倉鼠卵細胞檢測或中國倉鼠基因突變檢測中，不論是否經代謝活化，均不具基因毒性。Zoledronic Acid在大鼠活體內微核檢測中並不具基因毒性。

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0.1mg/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5mg靜脈注射劑量後的人類全身性暴露量)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5mg靜脈注射劑量後的人類全身性暴露量的0.3到1倍)觀察到的藥物效應，包括增加著床前的流產率，以及減低著床和活胎的數量。

10.3.2 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(骨骼溶蝕)的強效抑制劑。

對卵巢切除大鼠投予4-500 μg /公斤的Zoledronic Acid單一靜脈注射劑量(比人體在5mg靜脈注射劑量時的暴露量還低0.1-3.5倍，以 mg/m^2 作比較)，可抑制骨代謝，並以劑量依存的方式，使其免於小樑骨減少、骨皮質變薄，以及脊椎骨和股骨的骨骼強度減少。當使用劑量相當於人類在5mg靜脈注射劑量的暴露量時，藥效可持續8個月，這相當於約8個骨塑形過程或人類的三年。

對於卵巢切除大鼠和猴子，每週以劑量依存的方式，進行Zoledronic Acid治療，當每年的累積劑量達到人類在5mg靜脈注射劑量的3.5倍時(以 mg/m^2 作比較)，可抑制骨代謝，並可預防降低海綿骨與皮質骨的骨質密度(BMD)及骨骼強度。骨骼組織正常且無礦化缺損(mineralization defect)的跡象，無類骨質的堆積，也無織網骨(woven bone)。

10.3.3 生殖與發展毒性研究

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死產數增加，且新生鼠存活率降低(比較曲線下面積(AUC)，為人體接受5mg靜脈輸注後預計全身總暴露量的0.3倍以上)。各劑量治療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5mg靜脈輸注後預計全身總暴露量的0.1倍以上)，包括預計分娩的孕鼠發生難產以及在生產期前後死亡。研究認為母體死亡與藥物引發的骨骼肌鈣離子活動受抑制有關，故於生產期前後出現低血鈣現象。這似乎是雙磷酸鹽類藥物的效應。

孕鼠若於懷孕期間每天皮下投予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5mg靜脈輸注後預計全身總暴露量的2-4倍)。包括著床前後的失敗率增加、可存活的胎兒數減少，以及胎兒出現骨骼、內臟與外觀畸形。高劑量組對胎兒骨骼的影響包括未骨化或骨化不完全，骨骼增厚、彎曲或縮短，波浪形肋骨以及下頷變短。其他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、肺葉減少、血管擴張、腭裂與水腫。骨骼異常也發生於低劑量組(比較曲線下面積，約為預計人體全身總暴露量的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值。

孕免於懷孕期間每天皮下投予0.01、0.03或0.1 mg/kg 的Zoledronic Acid (比較 mg/m^2 ，劑量為人體接受5mg靜脈輸注後預計全身總暴露量的0.4倍以下)，結果並無胎兒不良反應發生。但各劑量治療組均可見到母體死亡與流產(比較 mg/m^2 ，劑量為人體接受5mg靜脈輸注後預計全身總暴露量的0.04倍以上)。母體不良反應與藥物導致的低血鈣有關，可能為其成因。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

目前尚無停經後骨質疏鬆症病人及骨佩吉特氏病病人的藥動學資料。

分佈：以2、4、8或16 mg Zoledronic Acid，對64名癌症及骨轉移病人進行5分鐘或15分鐘的單次輸注或多次輸注(每隔28天)。輸注後血中Zoledronic Acid濃度下降與三相顯影所顯示的結果一致；在輸注後24小時

· 由輸注結束時的最高濃度遽降至低於 C_{max} 的1%，族群半衰期為 $t_{1/2\alpha}$ 0.24小時，藥物排除初期的半衰期為 $t_{1/2\beta}$ 1.87小時。Zoledronic Acid排除末期的時間延長，輸注後第2-28天的血中濃度極低，末期排除半衰

期為146小時的 $t_{1/2\gamma}$ 。Zoledronic Acid的血漿濃度-時間曲線下面積($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$)的劑量比例為2-16 mg 。在三個週期中所測得的Zoledronic Acid累積量低，第2週期和第3週期對第1週期的平均

AUC_{0-24h}比分別為 1.13 ± 0.30 及 1.16 ± 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200ng/mL的28%至50ng/mL的53%。

代謝：Zoledronic Acid無法在試管試驗內抑制人類P450酵素。Zoledronic Acid在體內試驗中不會歷經生物轉化。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骼佔用的量相當，這表示藥物是經由腎臟完整排除。在對癌症及骨轉移病人靜脈注射20nCi ¹⁴C-Zoledronic Acid的劑量後，在色層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並未被代謝掉。

分泌：64名癌症與骨轉移病人在24小時內，平均(\pm S.D.)有 $39 \pm 16\%$ 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，表示藥物可能與骨骼相結合，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的0-24小時腎清除率為 3.7 ± 2.0 L/小時。

Zoledronic Acid清除率不受劑量的影響，但取決於病人的肌酸酐清除率。在一項癌症及骨轉移病人的研究中，使用4mg Zoledronic Acid劑量時，將輸注時間由5分鐘(n=5)增加至15分鐘(n=7)，會使Zoledronic Acid

濃度在輸注結束時降低34% [(平均值 \pm 標準差)403 \pm 118ng/mL對照264 \pm 86ng/mL]，總AUC增加10% (378 \pm 116ng x h/mL對照420 \pm 218ng 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

小兒：目前尚無兒科病人的藥動學資料。(見6.4. 小兒)

老年人：對於38-84歲的癌症及骨轉移病人，Zoledronic Acid的藥動學不受年齡的影響。

種族：對於癌症及骨轉移病人，Zoledronic Acid的藥動學不受種族的影響。

肝功能不全：目前尚無臨床研究是針對肝功能不全對Zoledronic Acid之藥動學的影響進行評估。

腎功能不全：針對64名癌症病人所進行的藥動學研究，代表具有正常至中度腎功能不全的典型臨床族群。與腎功能正常的病人(肌酸酐清除率>80mL/分鐘，N=37)相比較，輕度腎功能不全病人(肌酸酐清除率=50-80mL/分鐘，N=15)的血中AUC平均增加15%，而中度腎功能不全病人(肌酸酐清除率=30-50mL/分鐘，N=11)的血中AUC卻平均增加43%。肌酸酐清除率 \geq 35mL/分鐘的病人無須調整劑量。Zoledronic Acid禁用於肌酸酐清除率<35mL/min以及證實具有急性腎功能不全的病人，因為這些病人發生腎衰竭的風險較高(見4. 禁忌、5.1.3. 腎功能不全、6.7. 腎功能不全)。

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)

12.1 治療停經後骨質疏鬆症

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、多國的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，且至少有兩處輕度或一處中度脊椎骨折；或股骨頸骨質密度T分數低於或等於-2.5分，有或沒有脊椎骨折的證據。這些婦女分為第一層(Stratum I):未同步接受骨質疏鬆症的治療或第二層(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。測量所有的婦女Stratum I及II的髖關節骨折與所有臨床骨折的發生率。每年注射1劑Zoledronic Acid連續3年，每劑均以單劑5mg劑量溶於100mL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到1500mg的鈣元素與400到1200IU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，以及使用藥物之3年時間內，髖關節骨折的發生率。

脊椎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：在脊椎體部之相對高度的比例或高度相對減少20%且絕對身高減少至少4公厘。

對脊椎骨折的療效：

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。

表5：具新型態脊椎骨折的病人比例

結果	Zoledronic Acid (%)	安慰劑 (%)	骨折發生率的絕對比例差 (%) (CI)	骨折發生率的相對比例差 (%) (CI)
至少一處新的脊椎骨折 (0到1年)	1.5	3.7	2.2 (1.4, 3.1)	60 (43, 72)**
至少一處新的脊椎骨折 (0到2年)	2.2	7.7	5.5 (4.3, 6.6)	71 (61, 78)**
至少一處新的脊椎骨折 (0到3年)	3.9	10.9	7.6 (6.3, 9.0)	70 (62, 76)**

** p<0.0001

在3年內Zoledronic Acid比安慰劑更能顯著減低脊椎骨折發生率(包括新/惡化和多處脊椎骨折)，不論病人的年齡、地域、身體質數基期、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年內的髖關節骨折發生率。

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。額外三次的每年輸注一次Zoledronic Acid比起安慰劑明顯降低(p<0.05)新發生型態學上的脊椎骨折(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年內對髖關節骨折的療效：

Zoledronic Acid在中位數為3年的追蹤期間，降低發生髖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治療之病人的髖關節骨折發生率為1.4%，而安慰劑治療組的病人為2.5%。

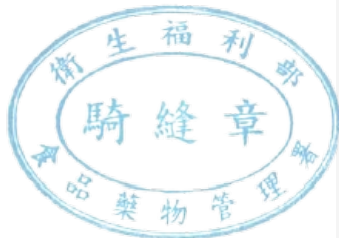
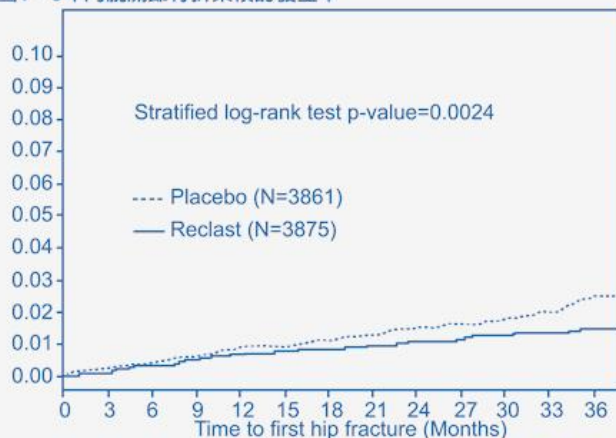


圖1：3年內髖關節骨折累積的發生率



不管股骨頸骨質密度T分數，Zoledronic Acid在三年內降低髖關節骨折均較安慰劑組為高。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)脊椎與非脊椎性骨折(排除手指、腳指、臉部與骨折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。所有結果彙總於表6。

表6：各治療間的3年內重大臨床骨折發生率變項比較

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)
各種臨床骨折 ⁽¹⁾	308 (8.4)	456 (12.8)	4.4 (3.0, 5.8)	33 (23, 42)**
臨床脊椎骨折 ⁽²⁾	19 (0.5)	84 (2.6)	2.1 (1.5, 2.7)	77 (63, 86)**
非脊椎性骨折 ⁽³⁾	292 (8.0)	388 (10.7)	2.7 (1.4, 4.0)	25 (13, 36)*

- * p值<0.001, **p值<0.0001

⁽¹⁾ 排除手指、腳指與臉部骨折。

⁽²⁾ 包括臨床胸椎和臨床腰椎骨折在內。

⁽³⁾ 排除手指、腳指、臉部與骨折臨床胸椎和臨床腰椎骨折。

對骨質密度(BMD)的療效:

於第12、24與36個月觀察，Zoledronic Acid均可比安慰劑顯著增加腰椎、全髌關節和股骨頭的骨質密度。以Zoledronic Acid治療可比安慰劑在3年內增加腰椎、全髌關節和股骨頭的骨質密度達6.7%、6.0%與5.1%。

骨骼組織學:

82名停經後骨質疏鬆症病人，接受3次Zoledronic Acid年劑量的治療，在第33個月與第36個月之間採集骨切片樣本。在取得的切片中，有81個足以進行定性組織形態學評估，59個足以進行部分定量組

織形態學評估，38個足以進行完整的定量組織形態學評估。有76個樣本進行微電腦斷層(micro CT)分析。定性、定量及微電腦斷層評估顯示，骨骼結構與骨質量正常，未出現礦化缺損。

對身高的影響:

在為期三年的骨質疏鬆症研究中，用身高測量器(stadiometer)每年測量一次站立身高。與安慰劑組相比較，Zoledronic Acid組的身高損失較少[分別為7.0mm對照4.2mm ($p < 0.001$)]。

研究2：患有骨質疏鬆症且最近發生低創傷性髌關節骨折的病人使用Zoledronic Acid的療效及安全性顯示於研究2：針對2127位年齡介於50-95歲(平均年齡74.5歲)的男性與女性的一項隨機分配、雙盲

、安慰劑對照、跨國性之研究。除了其他雙磷酸鹽類和副甲狀腺素以外，可允許其他併用骨質疏鬆症之療法。Zoledronic Acid的投藥方式為每年單次5mg劑量溶於100mL溶液中，輸注時間至少15

分鐘。研究持續進行至研究族群中達211位病人證實發生臨床骨折為止。研究期間未定期測量維生素D的濃度，但於研究之初給予病人起始劑量為50,000至125,000IU (口服或肌肉注射)的維生素D，

且在研究藥物輸注前持續至少14天，讓病人每天補充1000至1500mg的鈣質加上800至1200IU的維生素D。主要療效變項為整個研究期間臨床骨折的發生率。

Zoledronic Acid顯著降低各種臨床骨折之發生率達35%。臨床脊椎骨折的風險也下降達46%。

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髌關節和股骨頭的骨質密度。以Zoledronic Acid治療可比安慰劑在36個月年內增加全髌關節和股骨頭的骨質密度達6.4%與4.3%。

12.2 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個月時均投予Zoledronic Acid；(2)第I層婦女(n=70)與第II層婦女(n=111)於隨機分配投予Zoledronic Acid，並在第12個月時投予安慰劑；(3)於隨機分配及第12個月時均投予安慰劑(n=202)。Zoledronic Acid的投藥方式為每年單次5mg劑量溶於100mL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1200mg元素鈣與400至800IU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。隨機分配時單次投予Zoledronic Acid (以及第12個月投予安慰劑)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個月均投予安慰劑的婦女，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，隨機分配時單次投予Zoledronic Acid(以及第12個月投予安慰劑)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髌關節的骨質密度。隨機分配時單次投予Zoledronic Acid (以及第12個月投予安慰劑)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個月均投予安慰劑的婦女，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，隨機分配時單次投予Zoledronic Acid (以及第12個月投予安慰劑)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)。

12.3 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。病人被隨機分配到接受每年單次5mg Zoledronic Acid劑量溶於100mL溶液中，輸注時間為至少15分鐘，最多投予2次劑量，或持續2年每週口服雙磷酸鹽類(活性對照)。

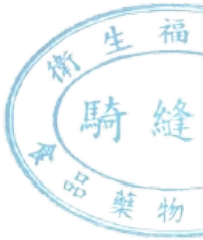
所有參與者均每天接受1000mg的鈣質加上800至1000IU的維生素D補充劑。

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%)。

12.4 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 $\geq 7.5\text{mg/day}$



口服prednisone (或相當之劑量)的男性和女性進行評估。病人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，病人被隨機分配至接受Zoledronic Acid單次劑量5mg溶於100mL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1000mg的鈣質加上400至1000IU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人取得骨切片樣本。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速率上觀察到明顯的下降。此一程度的骨重塑抑制對接受類固醇治療病人中的長期影響目前仍屬未知。

12.5 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)的男性及女性病人進行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5mg Zoledronic Acid與連續2個月每天口服30mg risedronate的療效。兩項試驗的病人平均年齡為70歲。93%的病人為白種人。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。

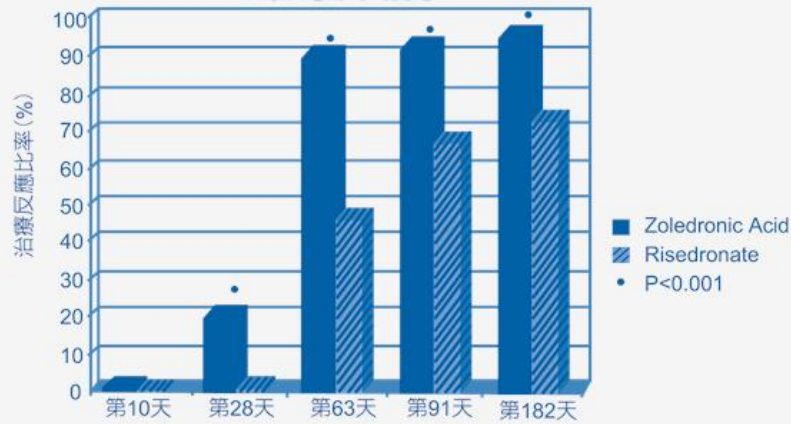
兩項試驗皆顯示，相較於risedronate，Zoledronic Acid的治療反應較佳且更快速，骨質轉換正常化的病人也較多，證據在於骨形成的生化標記(SAP、血清中的第一型前膠原蛋白之N端前勝鏈(P1NP)和骨質再吸收的生化標記(血清CTx 1 (第一型膠原蛋白之碳末端勝鏈)與尿液CTx)顯示之證據。

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。

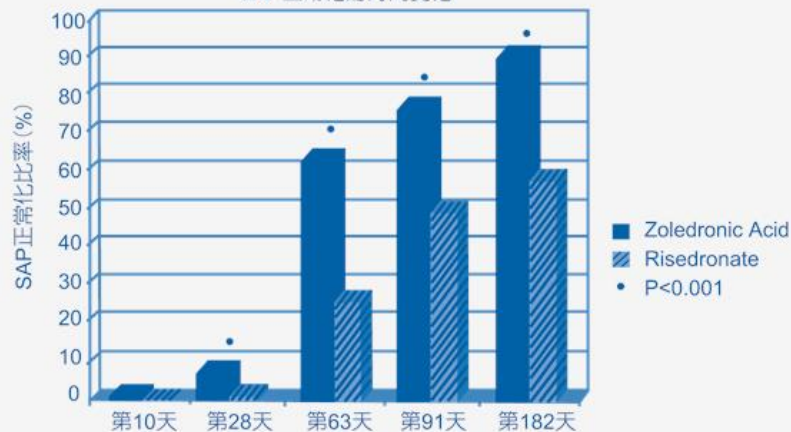
大部分使用Zoledronic Acid的病人在第63天的回診時，達到治療反應。此外，在第6個月時，89% (156/176)接受Zoledronic Acid治療的病人達到SAP濃度正常化，而接受risedronate治療的病人則只有57.9% (99/171) ($p < 0.0001$) (請見圖2)。



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治療組病人之各基期疾病嚴重度次族群(基期血清鹼性磷酸酶 $<3xULN$ ， $\geq 3xULN$)，達到治療反應的百分比分別為97%與95%，相較之下，risedronate治療組病人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人中，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治療之病人的反應率

低(7/23, 30%)。在過去未曾接受治療的病人中，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人中，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人中，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人，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治療病人及115位risedronate治療病人中，從開始用藥並經過平均3.8年的追蹤時間後，risedronate組(48位病人，41.7%)因需要再治療(依據臨床判斷)而終止延伸觀察期的病人比例高於Zoledronic Acid組(11位病人，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人接受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位病人中有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)]。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

100毫升Type II玻璃瓶裝，100支以下盒裝。

13.2 效期

如外包装標示。

13.3 儲存條件

於25°C以下儲存。

13.4 儲存注意事項

本藥應置於小兒伸手不及處。

請在有效期限內使用。

打開瓶裝後，溶液在2-8°C (36-46°F)的溫度下可保持24小時。

注射前請將冰過的溶液回溫到室溫。

14 病人使用須知

含雙磷酸鹽類成分藥品

永骨信注射液之「病人用藥安全指引」

開始使用永骨信注射液前，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。

在使用永骨信注射液期間，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。

1. 藥品中英文商品名：

永骨信注射液 5毫克/100毫升(YungClasta 5mg/100mL Solution for Infusion, Zoledronic Acid

(Monohydrate)

2. 「關於永骨信注射液您必須了解的資訊」：

(1) 本藥品屬於雙磷酸鹽類藥物，可用於「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，以降低發生髖關節、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」、「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；這些病人為剛開始使用或持續使用每日劑量相當於7.5mg 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」、「預防停經後婦女的骨質疏鬆症」。

(2) 本藥品須由醫師處方使用，病人不可自行購買。

(3) 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、鼠蹊部或腕部疼痛，您可能有非典型大腿骨骨折的風險。

(4) 應請定期回診，讓醫師評估藥品療效與需求性。

(5) 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。

(6) 不宜使用本藥品的情形(須配合專業臨床判斷)：

- 血鈣過低。
- 對永骨信注射液或其他成分過敏。完整成分請參閱本藥品說明書(仿單)。
- 腎功能嚴重不全。

3. 使用永骨信注射液同時已了解以下事項：

(1) 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。

(2) 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質疏鬆症之藥品。
- 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。

4. 使用永骨信注射液期間應注意事項：

◎ 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、植牙等相關侵入性手術，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、腕部或鼠蹊部疼痛的情形時，應告知您的醫師。

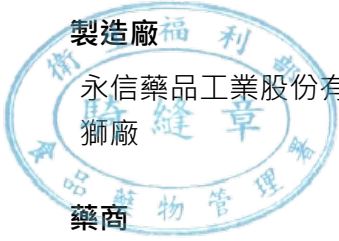
5. 本病人用藥安全指引僅提供最最重要之藥品安全訊息，更多詳細內容請參閱盒內藥品說明書(仿單)，或諮詢您的醫師或藥師。

6. 如有任何藥品安全方面的疑慮請諮詢本公司，諮詢專線：【0800-012679】。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/home>)。

版本日期：February 26, 2025

114.07.01



製造廠

永信藥品工業股份有限公司台中幼

獅廠

台中市大甲區日南里工七路9號、工九路27號

藥商

永信藥品工業股份有限公司

台中市大甲區頂店里中山路一段1191號