

骨力強® 注射液5毫克/100毫升

Aclasta® 5mg/100ml Solution for Infusion

雙磷酸鹽類(Bisphosphonate)藥物

本藥限由醫師使用

Lotus
衛署藥輸字第024692號

1 適應症和用法

1.1 治療停經後婦女的骨質疏鬆症
Aclasta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[見臨床試驗(14.1)]。

1.2 預防停經後婦女的骨質疏鬆症
Aclasta預防停經後婦女的骨質疏鬆症[見臨床試驗(14.2)]。

1.3 男性骨質疏鬆症
Aclasta適用於治療男性骨質疏鬆症，以增加骨密度 [見臨床試驗(14.2)]。目前尚未有極端性試驗證明本品可以降低男性骨折發生率。

1.4 類固醇性骨質疏鬆症

Aclasta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[見臨床試驗(14.3)]。

1.5 骨佩吉特氏病(Paget's disease of bone)
Aclasta治療發生於男性與女性的骨佩吉特氏病(Paget's disease of bone)。治療血鹼性磷酸酶高於正常參考值兩倍以上、具症狀或有併發症危險的骨佩吉特氏病病人[見臨床試驗(14.4)]。

1.6 重要使用限制
Aclasta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藥物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，應考慮議其停用藥物。停止治療的病患仍應定期重新評估其骨折風險。

2 用法用量
建議給於肌酸酐清除率(CrCl)≥35 mL/min的病人使用Aclasta 5mg之靜脈輸注劑量[見醫語與注意事項(5.3)]。

Aclasta使用於肌酸酐清除率< 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)]。

病人目前無安全性或療效資料支持是否依基期腎功能調整Aclasta的劑量。因此，肌酸酐清除率> 35 mL/min的病患不需調整劑量。靜脈注射之藥品需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懸色。

病人接受Aclasta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10mL生理食鹽水沖洗靜脈管線。

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

2.1 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。

2.2 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。建議每日平均需攝取1200 mg鈣與800-1000IU維生素D。

2.3 男性骨質疏鬆症
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800-1000IU維生素D。

2.4 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，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800-1000IU維生素D。

2.5 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Aclasta單一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(血清鹼性磷酸酶增高、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，考慮應以Aclasta的再治療。

2.6 給藥前的實驗室檢測與劑量檢查

給予劑量Aclasta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。Aclasta使用於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Aclasta 5 mg之靜脈輸注劑量。目前並無支持依據基期腎功能調整Aclasta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)、醫語與注意事項(5.3)]。

在開始Aclasta治療前，應進行例行的口腔檢查[見醫語與注意事項(5.4)]。

2.7 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，以及低血鈣的症狀，每天口服應用1500 mg鈣，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8400國際單位維生素D，在接受Aclasta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Aclasta初始治療後，在有反應的病患中可觀察到緩解期延遲的效果。再治療程序是(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 Aclasta，目前有關於愛佩吉特氏病再治療的資料仍屬有限(請參閱第14.4節)。

2.8 給藥方法
Aclasta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。Aclasta注射液不得接觸到任何含鈉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。

若注射液已冷卻，在輸注前先進冷卻液回到溫度至，打開瓶裝後，溶液在2-8°C的溫度下可保持24小時[見使用/保存及操作指南(16)]。

3 劑型與劑量

內含5mg zoledronic acid的100mL立即可輸注之注射液。

- 4 禁忌症**
Aclasta禁用於下列病患：
- 低血鈣症[見醫語與注意事項(5.2)]。
 - Aclasta禁用於於肌酸酐清除率< 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zoledronic acid或Aclasta所含任何成分過敏。過敏反應包括少兒的蕁麻疹

共授予三次劑量。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。Aclasta組為3.4%，安慰劑組為2.9%，嚴重不良反應的發生率在Aclasta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，Aclasta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Aclasta組，802位則隨機分配至安慰劑組；Aclasta的給藥方式為每年單次5 mg劑量溶于100 mL溶液中，輸注時間至少15分鐘。依性別族群分析Aclasta用於治療最近(90天內)發生低創傷性髋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，且在研究藥物輸注後，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Aclasta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Aclasta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Aclasta組為37.04%，在安慰劑組則為39.70%。Aclasta組與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> 2.0%接受Aclasta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。

使用Aclasta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)、病患資訊(17.1)]。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)、病患資訊(17.1)]。

5.3 腎功能不全
Aclasta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)]。Aclasta禁用於於肌酸酐清除率< 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)]。如果病史或身體理學檢查顯示有脫水的情形，應暫停Aclasta治療直到回復正常血容量狀態。(見上市後經驗(6.2))

Aclasta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授予Aclasta治療前曾發生嚴重脫水)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所所述任何風險因子的病患中，有少數性病人和/或進行透析或死亡之案例報告[見上市後經驗(6.2)]。腎功能不全可能會導致由腎臟排除的併用藥物的暴露程度提高[見藥物交互作用(7.4)]。

在每次Aclasta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，以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Aclasta前，應妥善評估這些病患的體液情況，並適當地補充水分。Aclasta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(7.4)]。

5.4 弱骨壞死
以雙磷酸鹽類(包括zoledronic acid)治療的病患曾有弱骨壞死(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、先前已有牙科疾病或感染、貧血、凝血病)病史的病患，在接受雙磷酸鹽類治療前，應考慮先進行適當的預防性牙齒檢查。使用zoledronic acid治療期間，應謹慎維持牙齒檢查，定期進行例行的牙齒檢查，並有任何口腔症狀時立即通報。弱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，應避免避免侵入性牙科治療，在接受雙磷酸鹽類治療時出現弱骨壞死的病患，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，應注意弱骨壞死之危險性仍存在，因此接受雙磷酸鹽類藥物治療前，應考慮先進行適當的預防性牙齒檢查。依據評估個別病人和藥的結果，治療的醫師應作臨床的判斷來決定病人的處理方法；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，牙醫醫師和/或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。

5.5 其他部位的骨質壞死
有報告顯示使用雙磷酸鹽類治療後曾發生其他部位的骨質壞死(包括股骨、髌骨、膝蓋骨及恥骨)；然而，其因果關係尚未在使用Aclasta治療的病患得到證實。

5.6 非典型性腳趾下骨折及股骨骨折
使用雙磷酸鹽類藥物曾有非典型股骨骨折案例報告。病患使用此類藥品後，若感覺大腿或腿部疼痛、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。

使用雙磷酸鹽類藥物之病患曾通報出現非典型、低能量低創傷性股骨骨折。此類骨折可能發生於股骨可能發生於股骨的任何位置，包括從小髀(lesser trochanter)正下方至顴上(supracondylar flare) 可能為橫向斷裂或斜形斷裂。且無骨折情形，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腿，且許多病患通報於患部出現關節疼痛，通常為骨髓完全斷裂前數週至數月在大腿發生鈍痛或燒痛。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。

對於具有非典型股骨骨折的病患，應評估對側股骨的骨折症狀和危險。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。

5.7 懷孕
懷孕期間不應使用Aclasta。Aclasta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危害。應告知介於生育年齡的女性，在接受Aclasta治療時應避免懷孕[見特殊族群之使用(8.1)]。

5.8 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Aclasta)的病患，曾出現少見的報告為嚴重和廣泛性骨痛、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，從一次到數月不等。若出現嚴重的症狀，則考慮先暫停之後的Aclasta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之後是另一種雙磷酸鹽類時再度發症狀[見不良反應(6.2)]。

5.9 氣喘患者
對阿司匹靈過敏的病患，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Aclasta的臨床試驗中出現。對阿司匹靈過敏的病患應小心使用Aclasta。

6 不良反應
6.1 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Aclasta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Aclasta，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分鐘以內。

共授予三次劑量。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。Aclasta組為3.4%，安慰劑組為2.9%，嚴重不良反應的發生率在Aclasta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，Aclasta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Aclasta組，802位則隨機分配至安慰劑組；Aclasta的給藥方式為每年單次5 mg劑量溶于100 mL溶液中，輸注時間至少15分鐘。依性別族群分析Aclasta用於治療最近(90天內)發生低創傷性髋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，且在研究藥物輸注後，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Aclasta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Aclasta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Aclasta組為37.04%，在安慰劑組則為39.70%。Aclasta組與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> 2.0%接受Aclasta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Aclasta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	研究1	研究2
	每年接受一次5 mg靜脈輸注Aclasta®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Aclasta®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)
系統器官類別				
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
關節炎	9.1	9.7	5.7	4.5
筋骨痛	0.4	0.3	3.7	4.2
全身性異常及注射部位情況				
發熱(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，排除以下病患：肌酸酐清除率基值< 30 mL/min、尿液試紙呈≥ 2+蛋白或篩選回診期間的血清肌酸酐值> 0.5 mg/dL。三年中，比較Aclasta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，包括轉化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%以Aclasta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會消失[見醫語與注意事項(5.3)]。為期3年的HORIZON-PFT延伸試驗中，有2.9%持續使用Aclasta的病患(即Aclasta總暴露量為6年)相較於0.65%中斷使用的病患(即在核心試驗中使用3年的Aclasta，再於延伸試驗中使用3年的安慰劑)，出血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 μmol/L(即兩組各為+0.4與-0.26 μmol/L)。

急性期反應：
在研究1中，在Aclasta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(8%)、頭痛(7%)及關節痛(7%)，其中多數的症狀發生在Aclasta投藥後的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禁忌症的病患，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小時內需要自行在家使用acetaminophen。在此試驗中，Aclasta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Aclasta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患者的試驗中，約0.2%的病患在使用Aclasta之後，其血清鈣濃度明顯降低(低於7.5 mg/dL)，並未出現低鈣血症徵狀的病例。在研究2中，隨著預先授予維生素D的處置，並無女性病患出現突發的血清鈣濃度低於7.5 mg/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Aclasta的病患適宜出現低鈣事件(請參閱「臨床試驗」)。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%的病患在使用Aclasta之後，出現輸注部位的局部反應(如發燒、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。

弱骨壞死：
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Aclasta組各有一位於治療開始之後出現弱骨壞死(ONJ)的病例，兩位個案皆於適當治療後後[見醫語與注意事項(5.4)]。研究2的任一研究組別之女性病患均未有弱骨壞死的報告。在HORIZON-PFT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Aclasta治療的病患(即Aclasta總暴露量為6年)，另一位是在核心試驗中使用安慰劑而於延伸試驗中接受Aclasta治療的病患(即Aclasta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：Aclasta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名受試者女組，在其治療前、治療後9-11天，進行心電圖測讀。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，病患以核心與延伸試驗接受Aclasta治療後(即Aclasta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)，而在核心試驗使用安慰劑Aclasta (即暴露量為3年)並在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Aclasta治療的組別為2% (614位中有12位)，而先接受3年Aclasta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/上瞼瞼炎/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(0.2%)以Aclasta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/上瞼瞼炎。

停經後女的骨質疏鬆預防
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Aclasta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個月授予Aclasta (N= 198)，(2)在隨機分配時授予Aclasta，並在第12個月授予安慰劑(N= 181)，(3)在隨機分配時及第12個月授予安慰劑(N= 202)。Aclasta的投藥方法為單次5 mg劑量溶于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個病患間相近：(1)在隨機分配時及第12個月授予Aclasta (10.6%)，(2)隨機分配時授予Aclasta並在第12個月授予安慰劑(9.4%)，(3)在隨機分配時及第12個月授予安慰劑(11.4%)。因不良反應而退出試驗的病患百分比在兩組Aclasta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Aclasta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：> 2.0%接受Aclasta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。

	每年接受一次Aclasta 5 mg靜脈輸注治療的病患比例 (N= 198)	接受一次Aclasta 5 mg靜脈輸注治療的病患比例 (N= 181)	每年接受一次安慰劑治療的病患比例 (N = 202)
系統器官類別			
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
無力	5.6	2.2	2.0
感覺及耳迷路異常			
眩暈	2.0	1.7	1.0
血管性異常			
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

