



“永信”

羅立骨 Zodonic

濃縮注射液 4毫克/5毫升

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

ZDI-001
衛署藥製字第057345號

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】
與標準癌症治療併用，適用於多發性骨腫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，並且應與其他的藥物分開，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，而不重複投藥。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
多發性骨腫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孕婦、哺乳婦和對Zoledronic Acid及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顯著過敏現象的病人。

【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。
腎功能不全
而對腎功能明顯惡化的高血鈣成人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。
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複療程，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。雖頻率較低，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。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，應等到肌酸酐值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”）。
考慮到雙磷酸鹽化合物（包括Zoledronic Acid）對腎功能的潛在影響，由於重度腎損傷病人（在臨床試驗中的定義分別是血清肌酸酐濃度≥400 micromol/L或≥4.5 mg/dL的**HCM**病人，以及血清肌酸酐濃度≥265 μmol/L或≥3.0 mg/dL患有癌症與骨轉移的病人）缺乏大規模的臨床安全性資料以及重度腎損傷病人（肌酸酐清除率<30 mL/min）的藥物動力學數據相當有限，故不建議Zoledronic Acid使用在重度腎損傷病人。

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（顴骨）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。
上市後的經驗和文獻顯示，根據腫瘤種類（晚期乳癌、多發性骨腫瘤）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，並無資料顯示停用雙磷酸鹽化合物治療是否會降下顎骨壞死的危險。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。
肌肉痛
上市後的經驗中，使用雙磷酸鹽化合物病患曾有嚴重且偶而可導致行動功能受到影響的骨、關節官

能不足，及／或肌肉痛的報告，但此類報告並不常見，這一類藥物包括Zodonic (Zoledronic Acid)。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。

【交互作用】依文獻記載
在臨床研究中，Zoledronic Acid曾經與一般常使用的抗癌藥物、利尿劑、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。Zoledronic Acid與血漿蛋白結合率不高，同時在體外試驗中也不會抑制人類細胞色素P450酵素（請見“藥物動力學性質”），但目前仍沒有進行過正式的臨床交互作用研究。當合併使用雙磷酸鹽化合物如Zoledronic Acid及胺基配體藥物時要特別注意，因為此兩種藥物可能有加乘效應而使血鈣濃度的降低持續至比所需的時間更久。當Zoledronic Acid與其他具潛在腎毒性的藥物併用時應特別注意。在治療的過程中，也要注意發生血中鎂離子過低的可能性。
當雙磷酸鹽化合物如Zoledronic Acid與Thalidomide合併使用在多發性骨腫瘤的病人時，可能會增加腎臟功能不全的危險。

【懷孕和授乳】依文獻記載
懷孕
在動物的生殖研究中係皮下輸注Zoledronic Acid到大白鼠和兔子上，結果發現超過或等於每公斤大白鼠體重0.2 mg的劑量會導致畸胎。在兔子中，Zoledronic Acid並不會導致畸胎或具有胚胎毒性，但對母體卻具有毒性。Zoledronic Acid不應使用於懷孕婦女。
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”）

【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。

【副作用】依文獻記載
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；對於使用Zoledronic Acid或90 mg pamidronate的病人而言，預期發生這些不良反應的機率約為三分之一。約有9%的病人在靜脈輸注後會有類似流行性感冒的症狀，如骨頭痠疼、發燒、疲勞和寒顫。也有報告指出，約有3%的病人會發生關節痛和肌肉痛的症狀。
經常地，約有20%的病人其腎臟過濾鈣的能力降低並且伴隨有血清磷酸鹽濃度降低，不過因為它們是非症狀性的，所以不需治療。約有3%的病人血清鈣離子濃度會降低到產生非症狀性的低血鈣症。曾有報告指出在靜脈輸注Zoledronic Acid後，於腸胃道方面產生包括噁心(5.8%)和嘔吐(2.6%)的不良反應。低於1%的病人在輸注部位也會偶爾造成發紅或腫脹和／或疼痛。
約有1.5%的病人在輸注4 mg的Zoledronic Acid後出現缺乏食慾的症狀。
有少數的個案會有出疹子或有搔癢的症狀（低於1%）。
如同其他雙磷酸鹽化合物一般，約有1%的病人曾報告產生結膜炎。
某些報告指出，在骨轉移病患的族群中會導致腎功能損傷(2.3%)，不過在這個族群的病患中，腎功能的損傷也可能是源自其他的危險因子。根據安慰劑對照試驗的疊整分析資料，使用Zoledronic Acid與對照組病人發生嚴重貧血(Hb<8.0 g/dL)的比例分別為5.2%與4.2%。
下列在表二中的藥物副作用來自於長期以Zoledronic Acid治療的臨床研究所累積的資料。依照副作用的發生頻率來排序，頻率最高的排在首位，並依照以下的標準：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，包括獨立的報告。

表二

血液和淋巴系統疾病	貧血 血小板減少症，白血球減少症 全部白血球減少症
神經系統疾病	頭痛 頭暈，感覺異常，味覺混淆，感覺減退，感覺過敏，震顫
精神疾病	焦慮，睡眠障礙 精神混亂
眼睛疾病	結膜炎 視覺模糊 葡萄膜炎，上鞏膜炎
腸胃道疾病	噁心，嘔吐，食慾缺乏 腹瀉，便秘，腹痛，消化不良，口腔炎，口乾
呼吸道、喉部和縱隔膜疾病	呼吸困難，咳嗽
皮膚和皮下組織疾病	搔癢，出疹（包括紅斑和斑疹），發汗
骨骼肌、結締組織和骨頭疾病	骨頭痛，肌肉痛，關節痛，一般疼痛 肌肉痙攣
心血管疾病	高血壓、低血壓 心悸徐緩
腎臟和泌尿疾病	腎臟損傷 急性腎衰竭，血尿，蛋白尿
免疫系統疾病	過敏反應 血管神經性水腫
一般疾病和輸注部位症狀	發燒，類似流行性感冒的症狀（包括疲勞，寒顫，不舒服，皮膚潮紅） 無力，周邊水腫，輸注部位不良反應（包括疼痛，過敏，腫脹，硬化），胸痛，體重增加
實驗室檢查異常	低磷酸鹽血症 血肌酸酐和血尿素增加，低血鈣症 低血鎂症，低血鉀症 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者尚未有如此報告）。
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。

【上市後副作用】依文獻記載
以下是於Zoledronic Acid核准使用後所通報的不良反應，因為這些報告來自大小不明的族群並且易受到干擾因子的影響，因此無法根據這些報告來可信賴地估計不良反應的發生頻率或其與藥物之間的關係。
骨壞死（主要為下顎骨）報告主要發生在以雙磷酸鹽，包括Zoledronic Acid治療的癌症病患，但不常見。許多這類病人都有局部感染的現象，包括骨髓炎，且大部份的報告為發生在癌症病人拔牙或進行其他牙科手術後。已確立造成下顎骨壞死的危險因子包括癌症、合併治療（例如化療、放射線療法、使用類固醇）及併有其他疾病（例如貧血、凝血病變、感染、已患有口腔疾病），雖然發生原因尚未確立，避免牙科手術是很重要的，因為復原的時間會延長（見“使用上的特殊警告和注意事項”）。試驗數據依腫瘤種類（晚期乳癌、多發性骨腫瘤）顯示有較高的下顎骨壞死發生率。極少案例發生低血壓而引起昏厥或循環崩潰，主要是病患本身有潛在的危險因子、心房顫動、嗜眠、支氣管收縮、過敏反應／休克、蕁麻疹、鞏膜炎和眼窩發炎。

【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，若發生臨床上明顯的低血鈣時，應以輸注葡萄糖鈣溶液作為臨床上的治療。

【藥效學性質】依文獻記載
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，抑制癌細胞附和侵入的活性。

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，而使用安慰劑組的則是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（患有非小細胞肺癌的134位病人和123位患有其他固體腫瘤的病人使用Zoledronic Acid與患有非小細胞肺癌的130位病人和120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

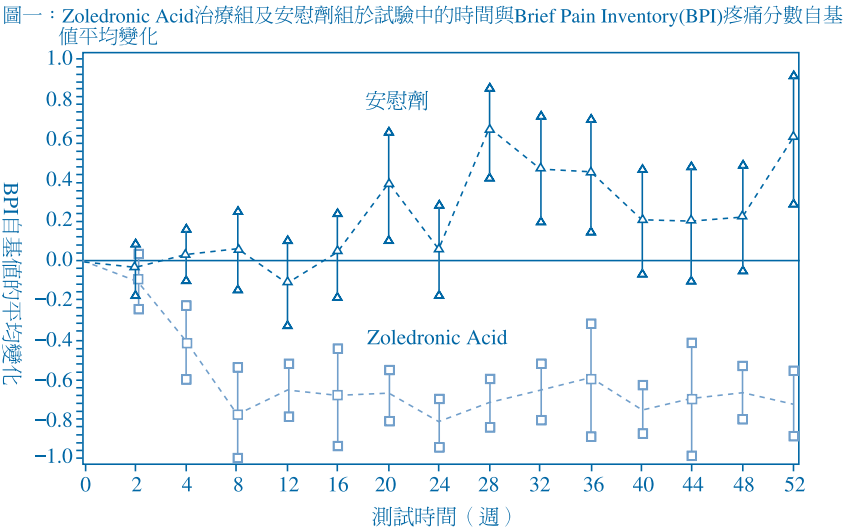
**所有骨骼事件的總合，試驗中的總件數與達到事件發生之所需時間。

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为主的臨床試驗中，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為相似。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比例為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治療組比安慰劑組為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）皆較基線值降低，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。



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。

為了評估並比較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，合併了兩項樞紐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)	82.6% (p=0.005)*	88.4% (p=0.002)*
8 mg的Zoledronic Acid (N=90)	55.6% (p=0.021) *	83.3% (p=0.010)*	86.7% (p=0.015)*
90 mg的pamidronate (N=99)	33.3%	63.6%	69.7%
* P值表示統計優於pamidronate			

血鈣回到正常值的中位時間為第4天。在第10天時，使用Zoledronic Acid治療的這一組表現出完全治療反應的比例為87-88%，而使用pamidronate僅有70%。以Zoledronic Acid治療後，復發的中位時間（白蛋白校正過的血清鈣濃度再增加到大於或等於2.9 mmol/L)為30天至40天，而以pamidronate來治療後，復發的中位時間為17天。這些結果顯示Zoledronic Acid的兩種劑量在比較復發的時間上都優於90 mg的pamidronate，而Zoledronic Acid的兩組劑量在統計上並無顯著的差異。對惡性腫瘤的高血鈣併發症(HCM)成人患者所進行的臨床試驗中，整體安全性在3組治療組別（4 mg及8 mg的Zoledronic Acid與90 mg的pamidronate）中的型態和嚴重程度都極為相似。

【藥物動力學性質】依文獻記載

對64位罹患骨轉移的病人進行單次或多次輸注5和15分鐘的2、4、8和16 mg Zoledronic Acid後，得到下列的藥物動力學數據，這些數據不受劑量影響。開始輸注Zoledronic Acid後，藥物在血漿中的濃度迅速地增加，在完成輸注時會達到最高濃度，並在4小時後降低到低於高峰值的10%，在24小時後只剩不到1%，最後會維持一個非常低的濃度（低於高峰值的0.1%），並持續到第28天輸注第二劑之前。

經由靜脈輸注的Zoledronic Acid會經由三相的程序自體內排除：藥物在循環系統中的快速雙相排除期，半衰期 t 1/2 α和 t 1/2 β分別為0.24和1.87小時，接著是一段長時間的排除期，最終的排除半衰期 t 1/2 γ為146小時。每28天輸注一次的多重劑量不會造成藥物在血漿中蓄積。Zoledronic Acid不經過人體代謝，並且以未經代謝的原型自腎臟排出。在最初的24小時中，輸注劑量的39±16%會出現在尿液中，而其他部分主要是結合在骨組織上，並以非常緩慢的速率自骨組織釋放到循環系統中，再經由腎臟排除到體外。總體的身體清除率為5.04±2.5 L/h，與劑量無關，且不受性別、年齡、種族和體重的影響。輸注的時間自5分鐘增加到15分鐘後，Zoledronic Acid在輸注完畢時的濃度會降低30%，不過對血漿濃度與時間圖中的曲線下面積並無影響。目前並沒有關於Zoledronic Acid對高血鈣症或肝功能不足病人的藥物動力學資料。Zoledronic Acid在體外試驗並不會抑制人類P450酵素，顯示未有生物轉化的現象；在動物試驗中，出現在糞便中的Zoledronic Acid低於輸注劑量的3%，這些結果暗示肝臟的代謝作用在Zoledronic Acid的藥物動力學上並未扮演重要的角色。腎臟對Zoledronic Acid的清除率與肌酸酐的清除率有顯著的正相關，腎臟清除率為肌酸酐清除率的75±33%。在64位癌症患者的試驗中，Zoledronic Acid清除率的平均值為84±29 mL/min（範圍22至143 mL/min）。群體分析顯示病人的肌酸酐清除率如為20 mL/min（嚴重的腎損傷）或50 mL/min（中度損傷），估計其相對應的Zoledronic Acid清除率分別為肌酸酐清除率達84 mL/min之病患的37%或72%。目前有關重度腎臟損傷（肌酸酐清除率低於30 mL/min）病患的藥物動力學資料仍屬有限。Zoledronic Acid對血液中的細胞成分並沒有親和性，對血漿蛋白質的結合能力也很低（約56%），且與Zoledronic Acid的濃度無關。

【臨床前的安全性資料】依文獻記載

急性中毒

單次靜脈輸注的最高非致命性劑量在小鼠中為10 mg/每公斤體重，大白鼠為0.6 mg/每公斤體重。

亞慢性和慢性中毒

當Zoledronic Acid以高達每天0.02 mg/每公斤體重的劑量連續四週皮下輸注到大白鼠以及經由靜脈輸注到狗後，可表現出良好的耐受性。當以每天每公斤體重0.001 mg的劑量經由皮下輸注到大白鼠以及使用每天每公斤體重0.005 mg的劑量經由靜脈輸注到狗後，最高達52週也還表現出良好的耐受性。

生殖毒性

Zoledronic Acid在白鼠中經皮下輸注大於或等於0.2 mg/kg時，會導致畸胎，僅管在兔子的實驗中並未發現有致畸胎性 or 胎毒性，但對母體卻有毒性。

致突變性和致癌的潛在性

Zoledronic Acid在突變測試中並未發現有致突變的能力，在致癌性的測試中並未有任何證據顯示Zoledronic Acid具有致癌的可能性。

局部耐受性

在兔子中進行局部耐受性測試，結果顯示靜脈輸注具有良好的耐受性。

【賦形劑】

Mannitol, Sodium Citrate Hydrate, Water for Injection

【不相容性】依文獻記載

對玻璃瓶和各式由聚氯乙稀、聚乙烯和聚丙烯所製造的輸注袋和輸注管（先裝滿重量/體積百分比為0.9%的氯化鈉溶液或重量/體積百分比為5%的葡萄糖溶液）所進行的研究並未顯示出對Zoledronic Acid有藥物不相容性。

為了避免可能的藥物不相容性，重新配製後的Zoledronic Acid溶液必須以重量/體積百分比為0.9%的氯化鈉溶液或重量/體積百分比為5%的葡萄糖溶液來稀釋。

Zoledronic Acid濃縮液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。

【保存上之注意】

本藥應置於小兒伸手不及處。

於25℃以下儲存。

請在有效期限內使用。

配製的溶液：

以100毫升的生理食鹽水或重量/體積百分比為5%的葡萄糖溶液稀釋後的Zoledronic Acid溶液應保存在2至8℃的冰箱中，可保持化性和物性的穩定24小時。

以無菌技術稀釋後，最好馬上使用；若未能馬上使用，在下次使用前，注意保存的期間和狀態是醫療照護者的責任。從稀釋、2至8℃冰箱冷藏、到輸注結束後的全部時間不可超過24小時。

【使用和操作指南】

Zoledronic Acid 4 mg/5 mL濃縮液僅供調製靜脈輸注用溶液。使用前，須將小瓶中的5毫升濃縮液或所需抽取的的量为100毫升不含鈣離子的輸注溶液（重量/體積百分比為0.9%的氯化鈉溶液或重量/體積百分比為5%的葡萄糖溶液）來稀釋。若溶液已冷藏，在輸注前可以使溶液回復到室溫。請參閱“用法、用量”。

注意：本品應放置於兒童無法取得之處。

【醫藥專業人員資訊】

如何準備及使用Zoledronic Acid

欲調製含有4 mg的Zoledronic Acid輸注溶液，必須將5毫升的Zoledronic Acid濃縮液以100毫升不含鈣離子的輸注溶液加以稀釋。若需要較低劑量的Zoledronic Acid，應先由配製好的溶液(4 mg/5 mL)抽取如下表所述之量，再以100毫升的輸注液稀釋。為了避免可能的藥物不相容性，稀釋用的輸注溶液應為重量/體積百分比為0.9%的氯化鈉溶液或重量/體積百分比為5%的葡萄糖溶液。Zoledronic Acid濃縮液不可與含鈣離子其他含二價陽離子的溶液混合，如乳酸林格氏液。

配製較低劑量Zoledronic Acid的方法

依所需的劑量抽取適量的濃縮溶液：

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

●調配好的Zoledronic Acid輸注溶液最好立刻使用。若未能馬上使用，在下次使用前的保存是醫療

照護者的責任且必須保存在2至8℃的冰箱內。若溶液已冷藏，在輸注前必須使溶液回復到室溫。

●從重新配製、稀釋、在冰箱中保存到輸注結束的全部時間不可超過24小時。

●含有Zoledronic Acid的溶液單次以靜脈輸注方式給藥應不少於15分鐘，於使用Zoledronic Acid之前應評估病人身體的含液狀態以確定他們體內含有充足的水份。

●對玻璃瓶和各式由聚氯乙稀、聚乙烯和聚丙烯所製造的輸注袋和輸注管（先裝滿重量/體積百分比為 0.9%的氯化鈉溶液或重量/體積百分比為5%的葡萄糖溶液）所進行的研究並未顯示出對Zoledronic Acid有藥物不相容性。

●由於缺乏Zoledronic Acid與其他靜脈注射成分之間相容性相關數據資料，Zoledronic Acid不應與其他藥品/成分混合且應使用不同之輸注管給藥。

【包裝】

5毫升塑膠小瓶裝；100支以下盒裝。



永信藥品工業股份有限公司

YUNG SHIN PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD.

公司地址：台中市大甲區中山路1段1191號

電話：（04）26875100

台中幼獅廠：台中市大甲區日南里工九路27號