

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。至於肌酐清除率(CrCl)於30-49ml/min之病人，此一毒性之機會可高達至30%。故 CrCl <30ml/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：一小瓶內含 4mg zoledronic acid(無水物)，相當於 4.264mg 的 zoledronic acid monohydrate 過渡症：與標準癌症治療併用，適用於多發性骨腫瘤及固體腫瘤伴有骨轉移之病人。用於攝護腺癌病人之骨轉移時，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：本藥須由醫師使用。Zoledronic acid 不可和鈣或其它含二價陽離子(例如，乳酸林格氏液)的靜脈輸注溶液混合，並且應與其它的藥物分開，利用獨立的靜脈導管做為單一靜脈注射液給藥。

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質受傷害事件

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質受傷害事件時的建議劑量為再調配且進一步稀釋(以 100 公撮的 0.9% w/v 氯化鈉溶液或 5% w/v 葡萄糖注射液來稀釋)之含有 4 mg zoledronic acid 的輸注液，每三至四週以至少 15 分鐘的靜脈輸注方式給藥。應同時給予病人口服每日 500 mg 的鈣質補充劑及 400 IU 的維生素 D。

治療惡性腫瘤之高血鈣併發症 成年人和老年人：治療高血鈣的建議劑量(白蛋白校正過的血清鈣濃度大於或等於 2 mg/dL 或 3.0 mmol/L)為重新調配且進一步稀釋(以 100 公撮的 0.9% w/v 氯化鈉溶液或 5% w/v 葡萄糖注射液來稀釋)之含有 4 mg zoledronic acid 的輸注液，再以至少 15 分鐘的靜脈輸注來給藥。一般此類過渡症治療為單次，而不重複投藥病人在輸注 zoledronic acid 輸注液的前後必須保持在水分充足的狀態。

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病患(HCM)使用 zoledronic acid 治療時，須留意其治療的利弊得失。在臨床試驗中，排除了血清肌酐濃度 >400 μmol/L 或 >4.5 mg/dL 的病人。對於血清肌酐濃度小於 400 μmol/L 或小於 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質受傷害事件

多發性骨腫瘤或骨轉移的病患開始使用 zoledronic acid 治療時，要測量血清肌酐值及肌酐清除率(CrCl)，所測得的血清肌酐值使用 Cockcroft-Gault 公式換算成 CrCl。嚴重腎功能不全的患者，即 CrCl <30 mL/min 者，不建議使用。Zoledronic acid 的臨床試驗中排除了血清肌酐 >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病人，即開始治療前的 CrCl 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”)：

Table with 3 columns: 肌酐清除率基值(mL/min), 本藥建議劑量, 假設標本的 AUC 為 0.66 (mg · hr/L) (CrCl = 75 mL/min) 時, 來計算劑量。腎功能不全的患者調劑量，以期和肌酐清除率 75 mL/min 的患者達到相同的 AUC 值。在使用每一劑本藥前須測量血清肌酐濃度。

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：

- 原本具正常血清肌酐基值(<1.4 mg/dL)的病人上升≥0.5 mg/dL。
• 原本肌酐基值不正常(>1.4 mg/dL)的病人上升≥1.0 mg/dL。

在臨床試驗中，只有在病人的肌酐濃度恢復到基值的10%以內，才會再度使用本藥。(見“使用上的特殊警告和注意事項”)。重新使用本藥治療的劑量如中斷治療前的劑量。

調配較低劑量本藥的方法：自配製好的溶液(4 mg/5 mL)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。有關本藥的調配和稀釋，請看“使用和操作指南”章節。將調配好的溶液抽出後，須以 100 mL 的無菌生理食鹽水或 5% w/v 葡萄糖注射液稀釋，以單一靜脈輸注至少 15 分鐘的方式給藥。

禁忌症 (依文獻記載) 用來製備輸注液的 zoledronic acid 藥粉不可使用在孕婦、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過敏反應過敏現象的病人。

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，短期的補充性療法也是必要的。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。本藥所含的主成分(zoledronic acid)和 Aclasta 相同，以本藥治療的病人不可同時併用 Aclasta。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。

腎功能不全 而對腎功能明顯惡化的高血鈣病人則必須仔細評估以 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質受傷害事件時，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 或其它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、腎臟衰竭及需要洗腎的報告。雖頻率較低，但某些以建議劑量長期注射 zoledronic acid 以預防相關骨質受傷害事件的病人也會發生血清肌酐濃度增加的情形。在每次給予 zoledronic acid 前，都應測量病患的血清肌酐值。輕度至中度腎功能不全的骨轉移病患在開始使用 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，應等到肌酐值的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酐濃度大於等於 400 μmol/L 或大於等於 4.5 mg/dL 的 HCM 病人，以及血清肌酐濃度大於等於 265 μmol/L 或大於等於 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(肌酐清除率小於 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。

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(頤骨)壞死

下顎骨壞死(OJN)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病患。許多這類病患同時接受化療及類固醇藥物。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)和牙齒狀況(拔牙、牙周病、局部創傷，包括不適當的假牙)，有較高的下顎骨壞死發生率。

癌症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。治療時，病患應儘可能避免侵入性的牙科治療。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低下顎骨壞死的危險。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可導致行動功能受到影響的骨、關節功能不足，及/或肌肉痛的報告，但此類報告並不常見，這一類藥物包括 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癲癇藥物、利尿劑、抗生素和止痛藥合併使用，在臨床並未觀察到明顯的交互作用。Zoledronic acid 與血漿蛋白結合率不高，同時在體內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 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 與其他具備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 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升大白鼠體重 0.2 mg 的劑量會導致胎齡。在兔子中，zoledronic acid 並不會導致胎齡或具有胎毒性，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。

非正常性，約有 20% 的病人具備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彙整分析資料，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%。

下列在表一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。

Table with 2 columns: 副作用類別, 發生率/描述. 包括：血液和淋巴系統疾病(貧血, 血小板減少症, 白血球減少症), 神經系統疾病(頭痛, 頭暈, 感覺異常), 精神科疾病(焦慮, 睡眠障礙), 眼睛疾病(結膜炎, 視力模糊), 腸胃道疾病(噁心, 嘔吐, 食慾缺乏), 呼吸道、喉部和縱膈膜疾病(呼吸困難, 咳嗽), 皮膚和皮下組織疾病(搔癢, 出疹), 骨骼肌、結締組織和骨頭疾病(骨痛, 肌肉痛), 心血管病(高血壓, 低血壓), 腎臟和泌尿道疾病(腎臟損傷), 免疫系統疾病(過敏反應), 實驗室檢查異常(低磷酸鹽血症, 血肌酸酐和血尿素氮增加, 低血鈣症).

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質的選擇性作用是因為對礦質化骨質具有高親和性，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 可以抑制骨質的再吸收作用而不會影響到骨質的形成、礦質化或機械性質。

除了可以抑制骨質的再吸收作用之外，zoledronic acid 也擁有抗痛的特性，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：一在體內：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。一在體外：抑制蝕骨細胞的增生，對癌細胞有直接的細胞靜止作用以及前細胞凋亡活性，與其他抗癌藥物產生協同性的細胞靜止作用，抑制癌細胞附著和侵入的活性。

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質受傷害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 位男性使用 4 mg 的 zoledronic acid, 208 位使用安慰劑)中，對預防骨質相關症狀(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，其結果在第三、九、二一及 24 個月時達到明顯差異。使用 zoledronic acid 的病人較少發生椎體性骨折，對已有骨質損害的病人，其治療效果較不確定。有關療效的結果則提供於表二。表二：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。 \*\* 所有骨骼事件的總和，試驗中的總事件數與達到事件發生之所需時間。NR = 未達到 NA = 不適用

在第二個試驗中，對患有其他固體腫瘤(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 兩個月以上可以降低發生 SRE 的數目和延長發生 SRE 的中位時間。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。療效結果列於表三。表三：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	50	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	

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)罹患多發性骨腫瘤或乳癌且至少有一處骨損傷的病人中，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 90 mg 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另一組減少 16% (p = 0.030)。療效的結果列於表四。表四：療效結果 (乳癌與多發性骨腫瘤病患)

	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	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。 \*\* 所有骨骼事件的總和，試驗中的總事件數與達到事件發生之所需時間。NR = 未達到 NA = 不適用 \*\*NR

以罹患骨轉移或蝕骨性病灶的病人為主的臨床試驗中，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病人進行雙盲、隨機、安慰劑對照的平行設計試驗，以發生 SRE 總事件數(高血鈣症除外)及在此之前曾發生骨折之情況(除調整以總風險時間計算)來評估 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 可阻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：本藥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。

為了評估並比較 zoledronic acid 與 90 mg pamidronate 對 HCM 病人的療效，在一項預先計劃的分析研究中，合併了兩項重要的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：表五：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	血鈣回到正常值的中位時間為第 4 天。在第 10 天時，使用本藥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%。以本藥治療後，復發的中位時間(自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
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

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 的兩種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)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 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  $t_{1/2\alpha}$  和  $t_{1/2\beta}$  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  $t_{1/2\gamma}$  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、種族和體重不同的影響。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 的清除率與肌酐的清除率有顯著的正相關，腎臟清除率為肌酐清除率的 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酐清除率如為 20 mL/min (嚴重的腎臟損傷)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，在大白鼠為 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 在大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畸胎性或胎毒性，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耐受的耐受性。

**賦形劑：**本藥小瓶：甘露醇，檸檬酸鈉。溶劑安瓿：注射用水

**不相容性：**(依文獻記載) 對玻璃瓶和各式由聚氯乙烷、聚乙烯和聚丙稀所製造的輸注袋和輸注管(先裝滿重/體積百分比為 0.9% 的氯化鈉溶液或重/體積百分比為 5% 的葡萄糖溶液)所進行的研究並未顯示出 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/體積百分比為 0.9% 的氯化鈉溶液或重/體積百分比為 5% 的葡萄糖溶液來稀釋。Zoledronic acid 的重新配製溶液不可和鈣或其其它二價陽離子(例如，乳酸林格氏液)的靜脈輸注溶液混合，並且應與其它藥物分開調劑，利用獨立的靜脈管做為單一靜脈注射之輸注液給藥。

**保存：**詳見外盒標示。在外盒包裝所標示的“保存期限”日期後即不可再使用本品。

**配製的溶液：**(依文獻記載)重新配製的溶液在室溫中可於 24 小時內保持化學性和物理性的穩定。以無菌技術重新配製溶液並稀釋後，最好馬上使用此重新配製且稀釋後的藥液；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。從重新配製、稀釋、保存在 2 至 8°C 的冰箱輸注結束後的全部時間不可超過 24 小時。

**使用和操作指南：**(依文獻記載)製備輸注液用的 4 mg zoledronic acid 藥粉僅供用於靜脈輸注。一開始藥粉必須以安瓿中的 5 ml 注射用水來調劑，在抽出溶液前必須使藥粉充分溶解，重新配製的溶液接著以 100 ml 不含鈣離子的輸注溶液(重/體積百分比為 0.9% 的氯化鈉溶液或重/體積百分比為 5% 的葡萄糖溶液)來稀釋。若溶液已冷藏，在輸注前必須使溶液回復到室溫。請參閱“用法用量”。注意：本品應放置於兒童無法取得之處。

### 醫療專業人員責任 (依文獻記載) 如何準備及使用本藥

● 欲調劑含有 4 mg 的 zoledronic acid 輸注溶液，必須在無菌狀態下將附於包裝中的安瓿內的 5 ml 注射用水加入含有 4 mg zoledronic acid 粉末的小瓶中，輕輕搖晃小瓶使粉末充分溶解。● 再以 100 ml 不含鈣離子的輸注溶液稀釋重新配製後的 zoledronic acid 溶液(5 mL)。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 ml 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/體積百分比為 0.9% 的氯化鈉溶液或重/體積百分比為 5% 的葡萄糖溶液。

**重新配製的 zoledronic acid 溶液不可與含鈣離子其它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 (依文獻記載)**依所需的劑量抽取適量配製好的溶液(4 mg/5 mL)：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。

● 調劑好的 zoledronic acid 輸注液最好立刻使用。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°C 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水量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烷、聚乙烯和聚丙稀所製造的輸注袋和輸注管(先裝滿重/體積百分比為 0.9% 的氯化鈉溶液或重/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 與其它靜脈注射成分之間相容性的相關數據資料，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：**4 毫克玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝，附加支數 5 毫升安瓿裝注射用水。

**賦形劑：**Mannitol, Sodium citrate, Water for Injection

**儲藏：**於 30°C 以下儲存。

 中國化學製藥股份有限公司 新豐工廠  
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL: (02)23124200  
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 ㊟