NOVARTIS

卓骨祂 凍晶注射劑 4 毫克

衛署藥輸字第 023733 號

Zometa® powder for solution for infusion 4mg

Bisphosphonate

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 30-49ml/min 之病人，此一毒性之機會可高達至 30%。故 CLcr<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。賦形劑請見 " 賦形劑 "。

粉狀藥物以及製備輸注液用的溶劑。

適應症

- 與標準癌症治療併用，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

卓骨祂 (Zometa) 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 葡萄糖溶液來稀釋) 之含有 4mg Zometa® 的輸注液，每三至四週以至少 15 分鐘的靜脈輸注方式給藥。

應同時給予病患口服每日 500mg 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 12mg/dL 或 3.0mmol/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 葡萄糖溶液來稀釋) 之含有 4mg Zometa® 的輸注液，再以至少 15 分鐘的靜脈輸注來給藥。一般此類適應症治療為單次，而不重覆投藥。病人在輸注 Zometa 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成人病患（HCM）使用 Zometa 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 >4.5mg/dL 的病人。對於血清肌酸酐濃度小於 400 μmol/L 或小於 4.5mg/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 Zometa 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<30mL/min 者，不建議使用。Zometa 的臨床試驗中排除了血清肌酸酐 >265 μmol/L 或 >3.0mg/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 60mL/min 者，Zometa 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)	卓骨祂建議劑量
>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=75mL/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 75mL/min 的患者達到相同的 AUC 值。

在使用每一劑 Zometa 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 ≥0.5mg/dL。
- 原本肌酸酐基值不正常（>1.4 mg/dL）的病人上升 ≥1.0mg/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 Zometa。(見：“使用上的特殊警告和注意事項”)。重新使用 Zometa 治療的劑量如中斷治療前的劑量。

調配較低劑量 Zometa 的方法：

自配製好的溶液（4mg/5mL）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 Zometa 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 100mL 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

用來製備輸注液的 Zometa 藥粉不可使用在對其他雙磷酸鹽化合物或任何 Zometa 組成中的賦形劑會產生臨床顯著過敏現象的病人。

Zometa 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

一般事項

病人在使用 Zometa 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 Zometa 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。

Zometa 所含的主成分 (zoledronic acid) 和 Aclasta 相同，以 Zometa 治療的病人不可同時併用 Aclasta。Zometa 不應與其它雙磷酸鹽類併用，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，Zometa 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 Zometa 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，Zometa 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。Zometa 4mg 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 Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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 Zometa 治療（見“用法用量”)。

由於 Zometa 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 Zometa 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 400micromol/L 或大於等於 4.5mg/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 3.0mg/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 30mL/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 Zometa 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。

骨頭壞死

下顎骨 (頷骨) 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。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 Zometa) 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 (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遭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 Zometa 治療且懷疑股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 Zometa 治療後發生股骨骨折的報告，然而與使用 Zometa 治療之間的因果關係尚未建立。

建議患者在使用 Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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（癲癇，強直，麻木）報告。在某些情況下，低血鈣症可能是威脅生命的。當 Zometa 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 Zometa 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

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 Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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，Zometa 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 Zometa 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 (請參見用法用量乙節)。併用 Thalidomide (每日 100 或 200 毫克) 及 Zometa (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

具有生育能力之婦女

應建議具有生育能力之婦女在使用 Zometa 時應避免懷孕，並告知 Zometa 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。

Zometa 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，Zometa 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

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

安全性資料摘要

使用 Zometa 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 (頷骨) 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來自『自主性通報及文獻案例』，而其頻率為“未知”。

輸注 4mg 的 Zometa 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。Zometa 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 Zometa 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 Zometa 治療的三天內被通報，其症狀有發熱、疲勞、骨頭痠痛、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會降低到產生無症狀性的低血鈣症。

於靜脈輸注 Zometa 後常發生腸胃道方面包括噁心和嘔吐的不良反應。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 4mg 的 Zometa 後常出現缺乏食慾的症狀。

出疹子或有搔癢的症狀不常見。

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 Zometa 4mg 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

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，味覺障礙，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，腹痛，消化不良，口腔炎，口乾
呼吸道、喉部和縱隔膜疾病	
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，低血壓造成的昏厥或循環性虛脫 (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
少見	後天Fanconi症候群
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 Zometa 者尚未有如此報告)。

上市後經驗

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 Zometa 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、喉部和縱隔膜疾病：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 Zometa，典型副作用)

特殊不良反應的描述

腎功能不全

已知 Zometa 與腎臟功能不全相關。一項針對 Zometa 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 Zometa 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，Zometa 或其它雙磷酸鹽類多次療程，併用腎毒性之藥物或輸注時間短於仿單建議。曾有報告指出患者在初次或單次使用 Zometa 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)。

骨頭壞死

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 Zometa。許多下顎骨壞死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)

此副作用含括眾多的症狀，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 Zometa 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 5mg 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 5mg 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 5mg 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，在其它使用 zoledronic acid 的臨床試驗中，包括每三至四周使用 4mg 卓脊祂 (Zometa;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

臨床使用經驗上 Zometa 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。

臨床藥理學

藥物分類：雙磷酸鹽類，ATC code：M05 BA08

作用機轉

Zoledronic acid 屬於藥效較強的雙磷酸鹽化合物中的一類，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。

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 Zometa 和安慰劑在前列腺癌病患 (214 位成人男性使用 4mg 的 Zometa，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 4mg 的 Zometa 比安慰劑較具優勢，病人發生一項 SRE 的機率在 4mg 的 Zometa 為 38%，安慰劑為 49%，p=0.028；發生第一次 SRE 的中位時間在 4mg Zometa 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 4mg Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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 Zometa 可減少發生 SRE 的比率 (在 4mg 的 Zometa 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 4mg Zometa 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 4mg Zometa 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 Zometa 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	
	4mg的 Zometa	安慰劑	4mg的 Zometa	安慰劑	4mg的 Zometa	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	
	4mg的 Zometa	安慰劑	4mg的 Zometa	安慰劑	4mg的 Zometa	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 4mg 的 Zometa，558 位使用 90mg 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 4mg 的 Zometa 或 90mg 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 4mg 的 Zometa 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 Zometa 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	
	4mg 的 Zometa	90mg 的 Pam	4mg 的 Zometa	90mg 的 Pam	4mg 的 Zometa	90mg 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

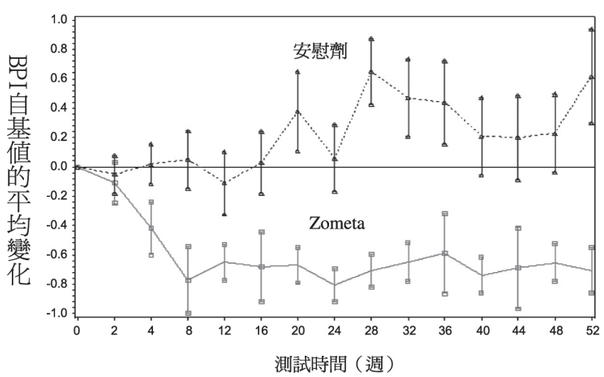
以罹患骨轉移或蝕骨性病灶的成人病患為主的臨床試驗中，整體安全性在所有治療組別中 (Zometa 4mg、pamidronate 90mg 與安慰劑) 的型態和嚴重程度都極為相似。

Zometa 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 Zometa 降低發生 SRE 的比例。病人每四週使用 4mg 的 Zometa 或安慰劑，並平均分配至 Zometa 治療組或安慰劑組。

第一年的 SRE 比例為 0.61，顯示以 Zometa 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)，Zometa 治療組比安慰劑組為 29.8% 比 49.6% (p=0.003)。試驗終了時 Zometa 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，Zometa 比安慰劑降低 SRE 風險約 41% (風險率 =0.59，p=0.019)。

Zometa 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)。Zometa 抑止疼痛分數的惡化較安慰劑組多。此外，Zometa 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： Zometa 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 Zometa 與 90mg pamidronate 對 HCM 成人病患的療效，在一項預先計劃的分析研究中，合併了兩項重要的多中心研究計劃的研究結果，結果顯示使用 4mg 和 8mg Zometa 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 90mg 的 pamidronate。在第 4 天時，使用 8mg 的 Zometa 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 8mg 和 4mg 的 Zometa 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
4mg的Zometa(N=86)	45.3%(p=0.104)	82.6%(p=0.005)*	88.4%(p=0.002)*
8mg的Zometa(N=90)	55.6%(p=0.021)*	83.3%(p=0.010)*	86.7%(p=0.015)*
90mg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 Zometa 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 Zometa 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 2.9mmol/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 Zometa 的兩種劑量在比較復發的時間上都優於 90mg 的 pamidronate，而 Zometa 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 (4mg 及 8mg 的 zoledronic acid 與 90mg 的 pamidronate) 中的型態和嚴重程度都極為相似。

藥物動力學性質

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 16mg 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。

分佈

Zoledronic acid 對血液中的細胞成分親和性性低，在濃度範圍 30 ng/mL 到 5000 ng/mL，平均血液對血漿濃度比為 0.59。對血漿蛋白質的結合能力也很低，在 2 ng/mL 與 2000 ng/mL 濃度下的未結合率分別為 60% 與 77% 。

生物轉換 / 代謝

Zoledronic acid 不經過人體代謝，並且以未經代謝的原型自腎臟排出。在體外試驗中也不會抑制人類細胞色素 P450 酵素。

排除

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。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±2.5L/h，與劑量無關。

線性 / 非線性

Zoledronic acid 的清除率與劑量無關。

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 (AUC) 並無影響。

特殊族群

肝功能不全

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。

腎功能不全

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±29mL/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 20mL/min (嚴重的腎功能不全) 或 50mL/min (中度腎功能不全)，估計其相對應的 zoledronic acid 清除率分別為肌酸酐清除率達 84mL/min 之病患的 37% 或 72%。目前有關嚴重腎功能不全 (肌酸酐清除率低於 30mL/min) 病患的藥物動力學資料仍屬有限。Zometa 不建議使用在嚴重腎功能不全患者。

性別、年齡、種族的作用

針對並有骨轉移的癌症患者所進行之三項藥物動力學研究顯示 zoledronic acid 的總清除率不受性別、年齡 (38 至 84 歲)、族裔和體重的影響。

臨床前的安全性資料

毒性試驗

在腸道外輸注試驗中，當 Zoledronic acid 以高達每天 0.02mg/ 每公斤體重的劑量連續四週皮下輸注到大鼠或經由靜脈輸注到狗後，均呈現出良好的耐受性。當以每天每公斤體重 0.001mg 的劑量經由皮下輸注到大鼠以及使用每公斤體重 0.005mg 的劑量每 2 到 3 天經由靜脈輸注到狗後，時間長達 52 週依然顯現良好的耐受性。在靜脈輸注試驗中，給予大鼠高達 0.6 mg/kg 的劑量，或給予狗高達到 0.5 mg/kg 的劑量 (施打間隔不同)，其腎臟仍具有耐受性。

在重複給藥試驗中最常觀察到的發現是，對於正在成長的動物，幾乎任何給藥劑量都會增加其長骨幹骺端上的生長板，這項發現反映了此化合物在藥理上的抗再吸收活性。

在 zoledronic acid 的腸道外給藥試驗中，腎臟被認定為藥物毒性主要的目標器官。在靜脈輸注試驗中，大鼠對高達 0.6 mg/kg 的劑量每間隔三天施打共 6 劑具有腎臟耐受性，狗對高達 0.25 mg/kg 的劑量每間隔 2 到 3 週施打共 5 劑具有良好的耐受性。

生殖毒性

致畸胎性試驗使用兩個物種進行，皆以皮下輸注給予 zoledronic acid。大鼠在 ≥ 0.2 mg / kg/day 的劑量下，可觀察到其胚胎出現外觀、內臟和骨骼畸形的致畸胎作用。在測試的最低劑量 (0.01 mg/kg/day) 下，仍會觀察到大鼠出現難產的現象。

雖然在 0.1 mg/kg/day 的劑量下，兔子就出現母體毒性，但在兔子試驗中並未觀察到 Zoledronic acid 有致畸胎性或對胚胎 / 胎兒造成影響。母體不良作用與藥物所引起的低血鈣有關，亦可能是由藥物所引起的低血鈣所造成。

致突變性

Zoledronic acid 在*體外*試驗及*活體*試驗中都不具致突變性。

致癌性

以嚙齒動物所進行的口服致癌性試驗，顯示 zoledronic acid 不具有致癌潛力。

賦形劑

卓脊祂小瓶：甘露醇，檸檬酸納

溶劑安瓿：注射用水

不相容性

對玻璃瓶和各式由聚氯乙烯、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 Zometa 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 Zometa 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。

Zometa 的重新配製溶液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或接觸，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溶液給藥。

保存

詳見外盒標示。

在外盒包裝所標示的 "EXP" 日期後即不可再使用本品。

卓脊祂應置放於孩童無法取得處。

配製的溶液

重新配製的溶液在室溫中可於 24 小時內保持化性和物性的穩定。

本品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的藥品；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℃的冰箱到輸注結束後的全部時間不可超過 24 小時。若溶液已冷藏，在輸注前應使溶液回復至室溫 (見用法用量)。

使用和操作指南

製備輸注液用的 4mg Zometa 藥粉僅供用於靜脈輸注。一開始藥粉必須以安瓿中的 5ml 注射用水來調製，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 100ml 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，在輸注前必須使溶液回復到室溫。請參閱 “用法用量”。

醫藥專業人員資訊

如何準備及使用 Zometa

- 欲調製含有 4mg 的 Zometa 輸注溶液，必須在無菌狀態下先將附於包裝中的安瓿內的 5ml 注射用水加入含有 4mg Zometa 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 Zometa 溶液 (5mL)。若需要較低劑量的 Zometa，應先由配製好的溶液 (4mg/5mL) 抽取如下表所述之量，再以 100mL 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。

重新配製的 Zometa 溶液不可與含鈣離子其它含二價陽離子的溶液混合，如乳酸林格氏液。

配製較低劑量 Zometa 的方法

依所需的劑量抽取適量配製好的溶液 (4mg/5mL)：

4.4mL 相當於 3.5mg 的劑量

4.1mL 相當於 3.3mg 的劑量

3.8mL 相當於 3.0mg 的劑量

- 調配好的 Zometa 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 Zometa 的溶液單次以靜脈輸注方式給藥應不少於 15 分鐘。於使用 Zometa 之前應評估病人身體的含水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烯、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 Zometa 有藥物不相容性。
- 由於缺乏 Zometa 與其他靜脈注射成分之間相容性的相關數據資料，Zometa 不應與其他藥品 / 成分混合且應使用不同之輸注管給藥。

製造廠：Zometa vial
Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland
Water for Injection 5ml
Takeda Austria GmbH
St. Peter-Strasse 25, 4020 Linz, Austria

次級包裝廠：裕利股份有限公司

廠　址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

藥　商：台灣諾華股份有限公司

地　址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

電　話：(02) 2341-6580

Information issued: IPL-19 Apr 2016

TWI-180517