

# 吉利康注射液 1 毫克/毫升

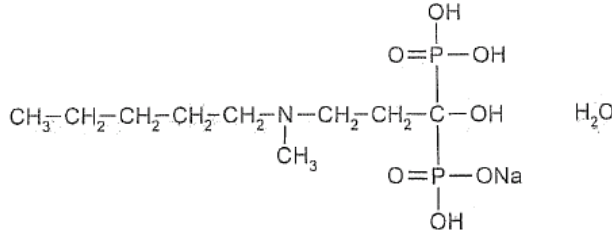
## KeyBone Injection 1 mg/mL

衛署藥製字第 057913 號

G. M.P.:G-11942

### 【說明】

Ibandronate sodium 是一種可抑制蝕骨細胞(osteoclast)所媒介之骨溶解作用(bone resorption)的含氮雙磷酸鹽。Ibandronate sodium 的化學名為 3-(*N*-methyl-*N*-pentyl)amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid, monosodium salt, monohydrate, 其分子式為  $C_{23}H_{42}NO_7P_2Na \cdot H_2O$ , 分子量為 359.24。Ibandronate sodium 為白色至灰白色的粉末。本品極易溶於水, 但幾不溶於有機溶劑。Ibandronate sodium 的結構式如下:



Ibandronate Sodium 注射劑僅供靜脈注射使用。Ibandronate Sodium 注射劑為一無菌、澄清、無色、並預先充填於針筒中的立即可用溶液。

### 【成分】

Each ml contains:

Ibandronate Sodium (eq. to Ibandronic acid) ..... 1 mg)

賦形劑: 氯化鈉、醋酸鈉、冰醋酸及水。

### 【適應症】

用於治療停經後婦女之骨質疏鬆症(BMD T SCORE < -2.5 SD), 以減少脊椎骨骨折。

對患有骨質疏鬆症的停經婦女而言, Ibandronate Sodium 可升高 BMD 並降低脊椎骨折的發生率(參見臨床藥理學: 臨床研究)。骨質疏鬆症或可經由現在或過去曾發生骨質疏鬆症性骨折、或是發生骨量偏低(BMD 較停經前平均值低 2.5 個標準偏差以上[即 T 分數])而加以確認。

### 【藥量及用藥方式】本藥限由醫師使用

Ibandronate Sodium 注射劑用於治療停經後骨質疏鬆症時的建議劑量為每 3 個月一次, 以 15 至 30 秒的時間靜脈注射 3 毫克(參見適應症與用途)。

在以 15 至 30 秒的時間靜脈推注授予 Ibandronate Sodium 的對照性臨床試驗中並未發現任何發生急性腎衰竭的病例。使用其他的靜脈注射用雙磷酸鹽類藥物時, 發生嚴重腎毒性的風險似乎和投藥的速率呈反比關係(參見注意事項)。

Ibandronate Sodium 注射劑必須由健康照護專業人員施打。

Ibandronate Sodium 注射劑僅可靜脈注射授予(參見警語)。使用時務必小心, 不要將

Ibandronate Sodium 注射劑注入動脈或注入靜脈旁側, 因為這樣可能會導致組織損害。

切勿透過任何其他途徑授予 Ibandronate Sodium 注射劑。透過非靜脈途徑授予

Ibandronate Sodium 注射劑的安全性與療效目前尚未確立。

請使用包裝內附的針頭施打 Ibandronate Sodium 注射劑。預先充填的針筒僅供單次使用。未使用的部份請拋棄。

Ibandronate Sodium 注射劑不可與含鈣溶液或其他靜脈注射藥物混合使用。

非口服藥品在使用前都應先目視檢查是否有微粒異物或變色的現象, 如果發現微粒異物或產品有變色的現象, 即不可使用。預先充填的針筒中如果有微粒異物或出現變色的現象, 即不可使用。

如果漏打一劑 Ibandronate Sodium 注射劑, 應盡快重新安排時間補行注射, 然後再從最後一次注射之日算起, 排定每 3 個月施打一次的時間。Ibandronate Sodium 注射劑(3 毫克)的施打頻率切勿超過每 3 個月一次。

患者必須充填鈣質與維他命 D(參見注意事項: 病患須知)。

肝功能不全患者

不須調整劑量(參見臨床藥理學: 特殊族群)。

腎功能不全患者

對肌酸酐清除率等於或大於 30 毫升/分鐘的輕或中度腎功能受損患者, 並不須調整劑量。Ibandronate Sodium 注射劑不可用於伴有嚴重腎功能損害的患者, 亦即血清肌酸酐 > 200 μmol/L (2.3mg/dL) 或肌酸酐清除率(檢測值或估算值) < 30 毫升/分鐘的患者(參見臨床藥理學: 特殊族群)。

老年病患

對老年病患並不須調整劑量(參見注意事項: 老年人之使用)。

### 【臨床藥理學】《依文獻記載》

作用機轉

Ibandronate 骨骼組織的作用係基於對氫氧基磷灰石(hydroxyapatite)的親和力, 氫氧基磷灰石是骨骼礦物質基質的一部分。Ibandronate 可抑制蝕骨細胞的活性, 並降低骨骼溶蝕作用及骨置換作用(bone turnover)。對停經後的婦女而言, 本品可降低原已升高的骨置換率, 從而提高骨質含量的平均淨值。

### 【藥物動力學】

分佈

靜脈注射授予 2 毫克至 6 毫克的劑量之後, 血清 Ibandronate 濃度時間曲線下面積會隨劑量成比例升高。

投藥後, Ibandronate 會快速地和骨骼結合或是排入尿中。在人體中, 其擬似最終分佈體積至少為 90 公升, 自循環中進入骨骼的劑量約為循環劑量的 40% 至 50%。Ibandronate 在 20 至 200ng/mL(接近靜脈注射後最高血清 Ibandronate 濃度範圍)之濃度範圍內的體外人類血清蛋白結合率約為 86%。

代謝

目前並無任何證據顯示 Ibandronate 在人體內會被代謝。體外試驗顯示, Ibandronate 並不會抑制人類的 P450 1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及 3A4 同功酵素。

排除

Ibandronate 未經骨骼吸收而自循環中移出的部份會以未改變的形式經由腎臟排除(約為靜脈注射劑量的 50% 至 60%)。

Ibandronate 的血中排除是一個多相的過程。腎臟清除及分佈進入骨骼的作用會促使其血中濃度快速下降, 靜脈注射或口服授予後分別會於 3 及 8 小時內降至 Cmax 的 10%。接著是

一個較為緩慢的清除階段, Ibandronate 會從骨骼再分佈到血液中。Ibandronate 的觀察所見擬似最終半衰期通常要視研究所採用的劑量以及分析方法的敏感度而定。以 2 小時的時間靜脈輸注 2 毫克及 4 毫克的 Ibandronate 之後, 其觀察所見最終半衰期的範圍分別為 4.6 至 15.3 小時與 5 至 25.5 小時。

靜脈注射後, Ibandronate 的總清除率很低, 平均值為 84 至 160 毫升/分鐘。腎臟清除率(健康停經後婦女約為 60 毫升/分鐘)佔總清除率的 50% 至 60%, 並且和肌酸酐清除率具關聯性。擬似總清除率與腎臟清除率間的差異或許可反應出此藥物會被骨骹吸收。

### 【特殊族群】

兒童: 目前尚未曾針對 < 18 歲的患者研究過 Ibandronate 的藥物動力學。

性別: Ibandronate 在男性和女性體內的藥物動力學特性大致相當。

老年人: 由於 Ibandronate 已知在人體內並不會代謝, 因此, 老年病患與年輕病患在 Ibandronate 之排除方面的唯一差異預測應該和腎功能隨年齡改變而降低有關(見特殊族群: 腎功能受損)。

種族: 目前尚未研究過種族所造成的藥物動力學差異。

腎功能不全: Ibandronate 在各種不同程度之腎功能不全患者體內的腎臟清除率和肌酸酐清除率(CLcr)呈線性關係。

靜脈注射授予一劑 0.5 毫克的 Ibandronate 之後, CLcr 為 40 至 70 毫升/分鐘之患者的曝露量(AUC<sub>∞</sub>)要比 CLcr > 90 毫升/分鐘之受試者中所見的曝露量高出 55%。和健康受試者相比較, CLcr < 30 毫升/分鐘之患者的曝露量會升 2 倍以上(參見劑量與用法: 腎功能不全患者)。

肝功能不全: 由於 Ibandronate 並不會在人體的肝臟中代謝, 因此目前並未進行過任何針對肝功能損害患者評估 Ibandronate 之藥物動力學的研究。

### 【藥物交互作用】《依文獻記載》

Ibandronate 並不會進行肝臟代謝, 也不會抑制肝臟的細胞色素 P450 系統。Ibandronate 係經由腎臟排泄作用排出體外。一項大鼠研究顯示, Ibandronate 的分泌途徑似乎並不包括會涉及排泄其他藥物的酸性或鹼性傳輸系統。

Melphalan / Prednisolone

一項針對多發性骨髓瘤患者所進行的藥物動力學交互作用研究顯示, 靜脈注射授予的 melphalan(10 毫克/平方公尺)及口服授予 Prednisolone(10 毫克/平方公尺)都不會與同時靜脈注射授予的 6 毫克 Ibandronate 產生交互作用。Ibandronate 不會與 Melphalan 或 Prednisolone 產生交互作用。

Tamoxifen

一項針對健康停經後婦女所進行的藥物動力學交互作用研究顯示, 口服授予的 30 毫克 tamoxifen 與靜脈注射授予的 2 毫克 Ibandronate 之間並無任何交互作用。

### 【藥效學】《依文獻記載》

骨質疏鬆症的特徵為骨質含量減少及骨折風險升高, 最常發生於脊椎、髖骨及腕骨。診斷的確認方式包括檢測發現骨質含量偏低、X 光檢查顯示有骨折現象、有骨質疏鬆性骨折的病史、或是出現意味著脊椎骨折的身高減少或駝背現象。雖然男性和女性都會發生骨質疏鬆症, 但以停經後的婦女最常發生。在健康的人體中, 骨骼生成作用(formation)與溶蝕作用(resorption)彼此息息相關; 老舊的骨骹會被溶蝕, 並且被新生的骨骹所取代。就停經後骨質疏鬆症而言, 骨質溶蝕作用高於骨質生成作用, 從而導致骨質流失及骨折風險升高。停經之後, 脊椎和髖骨發生骨折的風險會升高; 在 50 歲的婦女中, 有近 40% 會在其餘生中發生骨質疏鬆症相關骨折。

針對停經後婦女所進行的研究顯示, 0.5 毫克至 3 毫克之劑量的 Ibandronate Sodium 注射劑會產生代表骨質溶蝕作用受到抑制的生化變化, 包括骨膠原蛋白降解的生化指標(cross-linked C-telopeptide of Type I collagen [CTX])降低。由於骨質溶蝕作用與生成作用具有聯合發生的特性, 因此, 一如預期地, 在溶蝕作用的指標出現變化之後, 骨質生成作用的指標(骨鈣素[osteocalcin])也會跟著出現變化。

一項針對 Ibandronate Sodium 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次劑型與 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑進行比較之療效與安全性研究的第一年結果顯示, 在第 3、6 及第 12 個月時, 這兩種投藥療程都可明顯抑制血清中的 CTX 濃度。在 ITT 受試對象中, 第 6 個月時的中位投藥前(谷值)血清 CTX 濃度最低可達到比基礎值低 57%(Ibandronate Sodium 注射劑)和 62%(Ibandronate Sodium 2.5 毫克錠劑)的程度, 且此效果到開始治療後的第 12 個月時仍可維持穩定。

臨床研究

每日口服錠劑

Ibandronate Sodium 每日口服錠劑的有效性與安全性已在一項針對 2,946 位 55 至 80 歲、平均已停經 21 年、至少有一節腰椎(L1-L4)的骨質密度較停經前的平均值(T 分數)低 2 至 5 個標準偏差(SD)、且曾發生 1 至 4 次常見脊椎骨折之婦女所進行的隨機、雙盲、安慰劑對照性跨國研究(治療研究)中獲得證實。此研究是以每日授予 2.5 毫克, 以及間歇授予 20 毫克的口服劑量來評估 Ibandronate Sodium。主要的療效評估指標為經過 3 年治療後以 X 光攝影確定診斷之新脊椎骨折的發生率。伴隨發生之脊椎骨折的診斷依據為放射科醫師的定性診斷, 以及定量的形態測量標準。形態測量標準的要求是同時出現兩種狀況: 有一個椎體的相對高度比例或相對高度減少至少 20% 以上, 且身高的絕對減少程度至少為 4 毫米以上。所有的婦女皆每天服用 400 國際單位的維他命 D 與 500 毫克的鈣補充劑。

每季施打一次的靜脈注射劑

Ibandronate Sodium 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次劑型的有效性與安全性已在一項針對 1,358 位患有停經後骨質疏鬆症(L1-L4 腰椎 BMD 的 T 分數較基礎值低 2.5 個 SD)之婦女所進行的隨機、雙盲、跨國、不劣性研究(DIVA 研究)中獲得證實。對照組係接受 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑的治療。主要的療效評估指標為治療 1 年後後的腰椎 BMD 相對於基礎值的變化, 並據以比較靜脈注射治療組與每日口服治療組間的差異。所有患者都每天服用 400 國際單位的維他命 D 與 500 毫克的鈣補充劑。

對脊椎骨折的影響

Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑可顯著降低新脊椎骨折及惡化之脊椎骨折的發生率(每日口服錠劑—治療研究)。在為期 3 年半的研究過程中, 使用安慰劑治療之婦女發生脊椎骨折的風險為 9.6%, 而使用 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑治療的婦女則為 4.7%(P < 0.001)(參見表 1)。以 9 至 10 週的間隔口服授予 20 毫克的 Ibandronate Sodium(一種尚未核准的療法), 可產生統計意義的使新脊椎骨折發生率降低(50%)的效果, 此效果和採用每日口服 2.5 毫克之療法時所見者大致相當。

表 1 在一項 3 年骨質疏鬆症治療研究中, Ibandronate Sodium 每日口服錠劑對脊椎發生率的影響\*

	發生骨折的病患比例(%)			
	安慰劑 n=975	Ibandronate Sodium 2.5 毫克 每日口服錠劑 n=977	絕對風險 降底程度 (%) 95%CI	相對風險 降底程度 (%) 95%CI
新脊椎骨折 0-3 年	9.6	4.7	4.9 (2.3,7.4)	52** (29,68)
新出現且不斷惡化的脊椎骨折 0-3 年	10.4	5.1	5.3 (2.6,7.9)	52 (30,67)
臨床(症狀性)脊椎骨折 0-3 年	5.3	2.8	2.5 (0.6,4.5)	49 (14,69)

\*終點評估值即為在此項研究最終時間點(3 年)針對所有於當時確定發生骨折之患者進行評估所獲得的數值；是否則即採用此項研究最終時間點之前的基礎期後的最終評估值。

\*\*與安慰劑組相比較，P=0.0003

對非脊椎骨折的影響

在 3 年期間的非脊椎骨質疏鬆性骨折的發生次數方面，使用 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑治療[9.1%，(95% CI：7.1%，11.1%)]與使用安慰劑治療[8.2%，(95% CI：6.3%，10.2%)]之婦女之數值類似。在個別非脊椎部位(骨盆、股骨、腕骨、前臂骨、肋骨、以及腕骨)的骨折發生次數方面，兩個治療組數值類似(每日口服錠劑一治療研究)。

對骨質密度(BMD)的影響

每日口服錠劑一治療研究：和安慰劑者相比較，Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑可使腰椎和髖骨的 BMD 明顯升高，為期 3 年的骨質疏鬆症治療研究顯示，Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑可產生使腰椎 BMD 升高的效果，此效果在 3 年治療期間會逐漸增強，並且在第 6 個月及後續的所有時間點中都達到統計學上顯著優於安慰劑的程度。經過 3 年的治療之後，Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑組中的腰椎 BMD 升高程度為 6.4%，而安慰劑則為 1.4%。表 2 所示即為腰椎、全髖骨、股骨頸及股骨粗隆之 BMD 顯著較安慰劑組升高的情形。因此，整體而言，Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑可逆轉 BMD 流失的現象，而 BMD 流失正是促成骨質疏鬆症的主要因素。

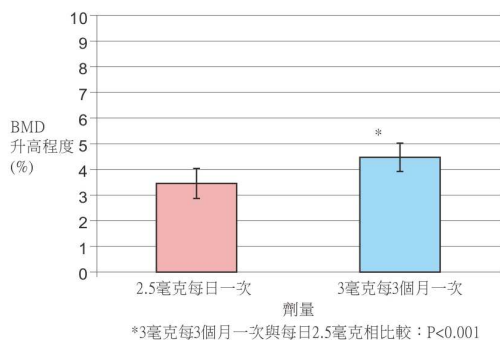
表 2 在為期 3 年的骨質疏鬆症治療研究中，使用 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑或安慰劑之患者的 BMD 終點評估值相對於基準值的平均百分比變化\*

	安慰劑	Ibandronate Sodium 2.5 毫克
腰椎	1.4 (n=693)	6.4 (n=712)
全髖骨	-0.7 (n=638)	3.1 (n=654)
股骨頸	-0.7 (n=683)	2.6 (n=699)
股骨粗隆	0.2 (n=683)	5.3 (n=699)

\*終點評估值即為在研究最終時間點(3 年)針對所有於當時進行 BMD 檢測之患者進行評估所獲得的數值；否則即採用研究最終時間點之前的基礎期後最終評估值。

每季施打一次的靜脈注射劑-DIVA 臨床試驗：ITT 療效分析的結果顯示，經過 1 年之後，使用 Ibandronate Sodium 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次劑型治療之患者(n=429)的腰椎 BMD 最小平方平均值(4.5%)在統計學上要優於使用每日口服錠劑治療的患者(n=434)(3.5%)。兩組間的平均差異為 1.05% (95% CI：0.53%，1.57%；P<0.001；參見圖 1)。治療 1 年之後，Ibandronate Sodium 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次劑型治療組中的全髖骨 BMD 相對基準值的平均升高程度為 2.1%，Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑治療組則為 1.5%。在使用 Ibandronate Sodium 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次劑型治療後所見的股骨頸與股骨粗隆的 BMD 升高程度也始終高於 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑治療組。

圖 1 經過 1 年之後，使用 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑或 Ibandronate Sodium 3 毫克每 3 個月施打一次劑型治療之患者的腰椎 BMD 相對於基準值的平均百分比變化(95%CI)



骨質組織學

曾針對 16 位治療 22 個月之婦女與 20 位治療 34 個月之婦女的腸骨嵴(iliac crest)組織切片評估 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑對骨質組織學的影響。骨質切片的組織學分析結果顯示，骨骼的性質都相當正常，且沒有任何骨軟化或礦化不足的跡象。

患有停經後骨質疏鬆症的婦女以每 3 個月靜脈注射 3 毫克 Ibandronate 的方式治療 22 個月(n=30)或以每 2 個月靜脈注射 2 毫克 Ibandronate 的方式治療 23 個月(n=27)之後，其骨質切片的組織學分析結果顯示，骨骼的性質都相當正常，並且沒有任何礦化不足的跡象。

動物藥理學

動物研究已證實 Ibandronate 是一種蝕骨細胞媒介性骨質溶解作用的抑制劑。針對發育中之大鼠所進行的 Schenk 分析研究中，脛骨幹端(tibial metaphyses)的組織學檢驗結果顯示，Ibandronate 可抑制骨質溶解作用並增加骨質體積。在 5 毫克/公斤/天(皮下注射)的最高劑量下，並未出現任何顯示礦化作用受損的跡象，此劑量為此模式中最低抗骨質溶解劑量(0.005 毫克/公斤/天)的 1000 倍，並且是以切除卵巢之高齡大鼠的最理想抗骨質溶解劑量的 5000 倍。這表示治療劑量下的 Ibandronate Sodium 注射劑不大可能引發軟骨症。

對已切除卵巢的大鼠或猴子長期每天投予或間歇投予 Ibandronate 之後，產生抑制骨質換作用及增加骨量的效果，在分別高達人類每 3 個月靜脈注射 3 毫克之劑量 8 至 4 倍的劑量下(比較依據為體表面積[毫克/平方公尺]及 AUC 予以標準化後的累積劑量)，大鼠和猴子之脊椎的 BDM、小梁密度及生物力學強度會以和劑量成比例的模式升高。Ibandronate 可維持尺骨和股骨頸之骨量與骨質強度間的正向關聯性。在 Ibandronate 治療下新生成的骨骼具有正常的組織結構，並且沒有礦化不足的現象。

## 【禁忌】

已知對 Ibandronate Sodium 注射劑或其任何賦形劑過敏者

未經矯治的低血鈣症(參見注意事項：一般注意事項)

## 警語

和其它靜脈注射用雙磷酸鹽類藥物一樣，Ibandronate Sodium 注射劑可能會導致暫時性的血鈣值降低(參見注意事項)

Ibandronate Sodium 注射劑僅可靜脈注射投予。使用時務必小心，不要將 Ibandronate Sodium 注射劑注入動脈或注入靜脈旁側，因為這樣可能會導致組織損傷。

切勿透過任何其它途徑投予 Ibandronate Sodium 注射劑。透過非靜脈途徑投予 Ibandronate Sodium 注射劑的安全性與療效目前尚未確立。

## 注意事項

### 一般注意事項

#### 礦物質代謝

開始使用 Ibandronate Sodium 注射劑治療之前，應先有效治療低血鈣、維他命 D 缺乏症、以及其他的骨骼與礦物質代謝障礙。適量攝取鈣質和維生素 D 對所有的患者都很重要。患者必須接受鈣質與維他命 D。

#### 腎功能不全

使用靜脈注射用雙磷酸鹽類藥物治療曾有發生腎毒性的報告，患者會出現腎功能惡化(即血清肌酸酐升高)的現象，並有極少數發生急性腎衰竭的病例。在以 15 至 30 秒的時間靜脈推注 Ibandronate Sodium 的對照性臨床試驗中，並未發現任何的急性腎衰竭病例。使用其他的靜脈注射用雙磷酸鹽類藥物時，發生嚴重腎毒性的風險似乎和投藥的速率呈反比關係。

接受 Ibandronate Sodium 注射劑治療的患者在每次投藥前都應進行血清肌酸酐檢測。對併有可能會對腎臟造成不良影響之疾病的患者，或正在使用可能會對腎臟造成不良影響之藥物的患者，應視臨床狀況進行適當的評估，如果出現腎功能惡化的現象，應停止治療。

Ibandronate Sodium 注射劑不可用於併有嚴重腎功能損害的患者(亦即血清肌酸酐 >200μmol/L[2.3mg/dL])或肌酸酐清除率[檢測值或估算值]<30 毫升/分鐘的患者)。

#### 顎骨壞死

在使用雙磷酸鹽類藥物治療的患者中，曾有發生骨壞死(主要為顎骨)的報告。大部分的病例都是發生於進行牙科手術的癌症患者，但也有一些是發生於患有停經後骨質疏鬆症或其他疾病的患者。發生骨壞死的已知危險因子包括癌症診斷、伴隨的治療(如化學治療、放射治療、皮質類固醇)、以及合併症(如貧血、凝血病變、感染、即有的牙科疾病)。大部分的報告病例都是發生於使用靜脈注射用雙磷酸鹽類藥物治療的患者，但也有一些是發生於使用口服藥物治療的患者。

對使用雙磷酸鹽類藥物治療時發生顎骨壞死(ONJ)的患者，牙科手術可能會使病情更加惡化。對於必須接受手術的患者，目前並無任何資料可據以判定停止使用雙磷酸鹽類藥物治療是否可降低發生 ONJ 的風險。負責治療的醫師依臨床判斷為每一位病患擬訂處置計畫時，應以個別病患的效益/風險評估結果為基礎。

#### 肌肉骨節疼痛

根據上市後的使用經驗，在使用已獲核准用於預防與治療骨質疏鬆症之雙磷酸鹽類藥物治療的患者中，曾有發生嚴重且偶爾會令肢體無法活動之骨節、關節及(或)肌肉疼痛反應報告(參見不良反應)。不過，此類報告並不常見。此類藥物包括 Ibandronate sodium 注射劑。大部分的患者是停經後的婦女。症狀的出現時間，可能為開始用藥後一天乃至數個月之後。大多數患者的症狀在停藥之後都可獲得緩解。部分患者再度使用相同藥物或另一種雙磷酸鹽類藥物時會再度出現症狀。

#### 病患須知

Ibandronate Sodium 注射劑僅可透過健康照護專業人員以靜脈的方式投予。Ibandronate Sodium 注射劑應每 3 個月施打一次。如果漏打一劑，應儘快重新安排時間補行注射，然後再從最後一次注射之日算起，排定每 3 個月施打一次的時間。IBANDRONATE SODIUM 注射劑的施打頻率切勿超過每 3 個月一次。

患者必須補充鈣質與維他命 D。

使用雙磷酸鹽類藥品曾有非典型股骨骨折案例報告。病患使用此類藥品後，若感覺大腿或鼠蹊部疼痛，醫師應評估是否為股骨骨折。

#### 【藥物交互作用】

參見臨床藥理學：藥物交互作用

#### 藥物/實驗室檢驗交互作用

雙磷酸鹽類藥物已知會對骨骼顯影劑的作用造成干擾。目前尚未針對 Ibandronate 進行這方面研究。

#### 致癌性、致突變性、生殖力損害

##### 致癌性

在一項為期 104 週的致癌性研究中，經口餵食 Wistar 大鼠 3、7 或 15 毫克/公斤/天的劑量(以累積 AUC 為比較基礎，公鼠與母鼠的全身暴露量分別為人類在每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下的暴露量的 3 倍與 1 倍)，在公鼠與母鼠中均未發現任何明顯的藥物相關腫瘤。在一項為期 78 週的致癌性研究中，研究人員經口餵食 NMRI 小鼠 5、20 或 40 毫克/公斤/天的劑量(以累積 AUC 為比較基礎，公鼠與母鼠的暴露量分別高達人類在每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下的暴露量的 96 倍與 14 倍)，結果在公鼠與母鼠中均未發現任何明顯與藥物相關的腫瘤。在一項為期 90 週的致癌性研究中，透過飲水餵食處理 NMRI 小鼠 5、20 或 80 毫克/公斤/天的劑量，結果在母鼠中發現，腎上腺皮膜下腺瘤/癌的發生率呈現劑量相關的升高現象，並且在 80 毫克/公斤/天(以累積 AUC 為比較基礎，相當於人類在每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下暴露量的 32 至 51 倍)的試驗組中達到具統計意義的程度。目前並不清楚這些發現和人類的關連性。



**致突變性**

在下列分析中，並無任何證據顯示 Ibandronate 具有致突變性或染色體變異性：以 Salmonella typhimurium 和 Escherichia coli 所進行的體外細菌致突變性分析(Ames 試驗)，以中國倉鼠 V79 細胞所進行的哺乳動物細胞致突變性分析、以及利用人類周邊淋巴球所進行的染色體變異試驗，且各項試驗皆併有及未併有代謝活化作用。Ibandronate 在體內小鼠微核染色體損害試驗中並未出現基因毒性。

**生殖力損害**

針對母鼠於交配前 14 天開始直至懷孕期間，以靜脈注射授予 1.2 毫克/公斤/天(以累積 AUC 為比較基礎，相當於人類在每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下的曝露量的 117 倍)的劑量，發現有生殖力降低、黃體數及著床位置減少、及著床前喪失數增加的現象。針對公鼠於交配前投藥 28 天的試驗發現，在靜脈注射≥0.3 毫克/公斤/天(以累積 AUC 為比較基礎，大於等於人類在每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下的曝露量的 40 倍)的劑量下有精子生成量降低及精子形態改變的現象。

**懷孕**

**懷孕分級 C**

針對懷孕母鼠交配後第 17 天至生產後第 20 天期間靜脈注射授予 0.05、0.15 或 0.5 毫克/公斤/天之劑量的試驗發現，在各種劑量的試驗組中(以累積 AUC 為比較基礎，大於等於人類在每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下的曝露量的 2 倍)都有因使用 Ibandronate 而導致難產、母鼠死亡及出生後幼鼠早夭的現象。

在 0.15 和 0.5 毫克/公斤/天(以累積 AUC 為比較基礎，大於等於人類在每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下的曝露量的 4 倍)的試驗組中有出生體重降低的現象。在 0.15 和 0.5 毫克/公斤/天(以累積 AUC 為比較基礎，大於等於人類在每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下曝露量的 18 倍)的試驗組中發現，幼鼠有牙齒生長異常的現象，並會因而導致食物攝取量減少及體重增加幅度降低。在其他雙磷酸鹽類藥物的試驗中也曾出現生產過程中死亡的現象，而且，這似乎是一種和骨鈣流動抑制作用(會導致低血鈣及難產)有關的同類效應(class effect)。

對懷孕母鼠在器官形成期間授予 1 毫克/公斤/天的靜脈注射劑量(以累積 AUC 為比較基礎，大於等於人類在每 3 個月靜脈 3 毫克之建議劑量下的曝露量的 47 倍)，會導致胎兒的腎盂輸尿管(RPU)症候群發生率升高。在項自然生產研究中，利用生產前後補充鈣質的方式來避免難產。於懷孕期間靜脈注射投藥的大鼠研究顯示，在大於等於 0.1 毫克/公斤/天的劑量下(以累積 AUC 為比較基礎，大於等於人類在每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下的曝露量的 5 倍)，胎兒體重與幼鼠生長速度有降低的現象。

針對懷孕母鼠於器官形成期間靜脈注射授予 0.03、0.07 和 0.2 毫克/公斤/天之劑量的試驗發現，在 0.2 毫克/公斤/天(以體表面積(毫克/平方公尺)為比較基礎，相當於每 3 個月靜脈注射 3 毫克之人類建議劑量的 19 倍)的試驗組中有母鼠死亡、母鼠體重增加幅度降低、幼鼠體型因骨溶解速率升高而減小、以及胎兒體重降低的現象。

雙磷酸鹽類藥物會和骨骼基質結合，然後再於數週至數年期間逐漸釋出。

雙磷酸鹽類藥物和成人骨骼結合的程度，以及日後可釋回到全身循環中的藥量，和總劑量及使用雙磷酸鹽類藥物的時間長短有直接的關係。雖然目前並無任何關於雙磷酸鹽類藥物對人類胎兒之危險性的資料，但其在動物研究中確實會造成胎兒傷害，而且，動物研究的資料也顯示，雙磷酸鹽類藥物被吸收進入胎兒骨骼的程度要比進入母體骨骼的程度更大。因此，如果婦女在完成一個雙磷酸鹽類藥物的療程之後懷孕，理論上是會有造成胎兒傷害(如骨骼與其他方面的異常問題)的風險。從停止使用雙磷酸鹽類藥物至懷孕所經過的時間、所使用的特定雙磷酸鹽類藥物、以及投藥途徑(靜脈注射與口服授予)等變數對此風險的影響目前尚未確立。

目前並無任何適當且控制良好的孕婦研究。只有在潛在效益超越母親與胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用 Ibandronate Sodium 注射劑。

**\* 授乳母親**

在靜脈注射 0.08 毫克/公斤之劑量的授乳母鼠中發現，於投藥後 2 至 24 小時內，Ibandronate 會以 8.1 至 0.4ng/mL 的濃度出現於乳汁中，乳汁中的藥物濃度平均為血中藥物濃度的 1.5 倍。目前並不確知 Ibandronate Sodium 是否會分泌至人類乳汁中。由於許多藥物會分泌至人類的乳汁，因此，對授乳婦女授予 Ibandronate Sodium 注射劑時應多加小心。

**\* 小兒之使用**

本品對小兒病患的安全性及有效性尚未確立。

**\* 老年人之使用**

在接受 Ibandronate Sodium 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次劑型治療 1 年的病患中(DIVA 研究)，有 51% 為 65 歲以上的患者。在有效性或安全性方面，這些患者與較年輕的患者之間並未發現任何整體性的差異，但不能排除有些年紀較大的個別病患對藥物較為敏感的可能性。

**【不良反應】**

**每日口服錠劑**

在長達 3 年的停經後骨質疏鬆症試驗中，曾針對超過 3,900 名以上的患者研究使用 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑治療的效果。Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑在這些研究中的整體不良事件概況和安慰劑大致相當。

大部分的不良反應都是輕至中度的反應，並且不會導致停藥。在安慰劑組中，嚴重不良事件的發生率為 20%，在 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑治療組中則為 23%。Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑組與安慰劑組中因發生不良事件而停止治療的病患比例均為 17% 左右。整體來看且依身體系統來看，Ibandronate Sodium 每日口服錠劑治療組與安慰劑組之間無任何差異，且最常見的停藥導因是消化不良事件。

表 3 列出治療與預防研究中發生≥2%且 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑治療組中之發生率高於安慰劑的不良事件。在此列出的不良事件並未考慮其與藥物間的因果關係。

表 3 在骨質疏鬆症治療與預防研究中，發生率頻率≥2%且 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑治療組中之發生率高於安慰劑的不良事件。

身體系統	安慰劑 % (n=1134)	Ibandronate Sodium 每日 2.5 毫克 % (n=1140)
<b>全身</b>		
背痛	12.2	13.5
四肢疼痛	6.4	7.8
感染	3.4	4.3
無力	2.3	3.5
過敏反應	1.9	2.5
<b>消化系統</b>		
消化不良	9.8	11.9
腹瀉	5.0	6.8
牙齒疾患	2.3	3.5
嘔吐	2.1	2.7
胃炎	1.9	2.2
<b>代謝營養疾患</b>		
高膽固醇血症	4.2	4.8
<b>肌肉骨骼系統</b>		
肌痛	5.1	5.7
關節疾患	3.3	3.6
關節炎	2.7	3.2
<b>神經系統</b>		
頭痛	5.8	6.5
頭昏	2.6	3.7
眩暈	2.5	3.0
神經根病變	1.9	2.2
<b>呼吸系統</b>		
上呼吸道感染	33.2	33.7
支氣管炎	6.8	10.0
肺炎	4.3	5.9
咽炎	1.5	2.5
<b>泌尿生殖系統</b>		
尿道感染	4.2	5.5

**每季施打一次靜脈注射劑-DIVA 研究**

一項針對患有停經後骨質疏鬆症的婦女比較 Ibandronate Sodium 注射劑 3 毫克每 3 個月靜脈注射一次劑型與 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日口服錠劑之療效的 1 年、雙盲、多中心研究顯示，這兩種劑量療程的整體安全性與耐受性概況大致相當。在 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日錠治療組中，嚴重不良事件的發生率為 8.0%，在 Ibandronate Sodium 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次治療組中則為 7.5%。在 Ibandronate Sodium 2.5 毫克每日錠治療組中，因發生不良事件而停止治療的病患比例為 6.7%，在 Ibandronate Sodium 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次治療組中則為 8.5%。發生率>2%的不良事件如表 4 所列，在此並未考慮其與藥物間的因果關係。

表 4 在 Ibandronate Sodium 注射劑治療組(3 毫克每 3 個月施打一次)或 Ibandronate Sodium 每日口服錠劑治療組(2.5 毫克)中之發生率至少為 2%的不良事件

身體系統/不良事件	Ibandronate Sodium 每日 2.5 毫克(口服) % (n=465)	Ibandronate Sodium 每 3 個月 3 毫克(注射) % (n=469)
<b>感染與寄生蟲感染</b>		
流行性感官	8.0	4.7
鼻咽炎	6.0	3.4
膀胱炎	3.4	1.9
腸胃炎	3.4	1.5
尿道感染	3.2	2.6
支氣管炎	2.8	2.1
上呼吸道感染	2.8	1.1
<b>胃腸道疾病</b>		
腹痛	5.6	5.1
消化不良	4.3	3.6
噁心	4.3	2.1
便秘	4.1	3.4
腹瀉	2.4	2.8
胃炎	2.2	1.9
<b>肌肉骨骼與結締組織疾病</b>		
關節痛	8.6	9.6
背痛	7.5	7.0
局部性關節炎	2.4	1.5
四肢疼痛	2.2	2.8
肌痛	0.9	2.8
<b>神經系統疾病</b>		
頭昏	2.8	1.9
頭痛	2.6	3.6
<b>血管疾病</b>		
高血壓	7.1	5.3

精神疾病		
失眠	2.6	1.1
憂鬱	2.2	1.3
全身性疾病與注射部位症狀		
流行性感官樣症狀↓	1.1	4.9
疲倦	1.1	2.8
皮膚與皮下組織疾病		
皮疹↑	2.8	2.3
代謝營養疾病		
高膽固醇血症	4.3	1.5

\*腹痛與上腹痛併計

↓流行性感官樣症狀與急性期反應併計

↑皮疹、搔癢性皮疹、斑疹、皮膚炎、過敏性皮膚炎、紅疹、紅斑、丘疹、廣泛性皮疹、藥物性皮膚炎與紅斑性皮疹併計

#### 類急性期反應事件(Acute Phase Reaction-like Events)

曾有在使用靜脈注射用雙磷酸鹽類藥物時出現與急性期反應(APR)相符之症狀的報告。類APR事件的整體發生率以靜脈注射治療組較高(在Ibandronate Sodium 2.5毫克每日口服錠劑治療組中為4%，在Ibandronate Sodium注射劑3毫克每3個月施打一次治療組中為10%)。這些發生率的評估是依據在靜脈注射一劑藥物後的3天內出現33種可能之類APR症狀中的任何一種症狀，且持續時間不超過7天。大多數的病例並不需任何特定的治療，且症狀會在24至48小時消退。

#### 注射部位反應

雖然注射部位發生局部反應(如發紅和腫脹)的情形不常見，但Ibandronate Sodium注射劑3毫克每3個月施打一次治療組中的發生率(<2%；8/469)仍要高於安慰劑注射組(<1%；1/465)。大多數的病例中，此類反應為輕至中度。

#### 眼科不良事件

使用雙磷酸鹽類藥物可能會伴隨發生眼睛發炎的症狀，如葡萄膜炎與鞏膜炎。在某些病例中，這些事件必須到停用雙磷酸鹽類藥物之後才消退。

#### 實驗室檢驗發現

口服Ibandronate之後，和基線值相比較，各項實驗室變量皆未出現任何具臨床意義的變化或轉變。一如使用雙磷酸鹽類藥物治療的預期結果，和安慰劑相比較，在每日口服2.5毫克Ibandronate的治療組中發現鹼性磷酸鹽總濃度降低的現象。在亦未發生肝或腎功能障礙、低血鈣或低磷血症的實驗室檢驗異常方面，本品的表現和安慰劑並無任何差異。和Ibandronate Sodium 2.5毫克每日口服錠劑相比較，目前亦無任何證據顯示Ibandronate Sodium注射劑3毫克每3個月施打一次劑型會引發具臨床意義且亦未發生肝或腎功能障礙的實驗室檢驗異常。

#### 過量

在Ibandronate Sodium注射劑的上市前研究中，並無任何用藥過量的病例報告。靜脈注射過量可能會導致低血鈣、低磷血症及低血鎂。如果出現具臨床關聯性的鈣、磷、及鎂血清濃度降低的現象，應分別以靜脈注射葡萄糖鈣、磷酸鉀或磷酸鈉、及硫酸鎂的方式矯治。透析可能並無助益，除非是在投藥過量後的2小時內進行。

【包裝】3毫升預填充注射針筒，100支以下盒裝。

【貯藏之特別注意事項】請存放於30℃以下。避免高溫及溼氣。

藥品應置於孩童無法取得之處。



南光化學製藥股份有限公司

台灣·台南市新化區中山路1001號  
TEL:(06)5984121(代表) FAX:(06)5981845

2620000000535