

# 骨復舒膠囊400毫克

衛 署 藥 輸 字 第 0 2 1 8 0 8 號  
本 藥 須 由 醫 師 處 方 使 用

## 1. 藥品名稱

骨復舒膠囊 400毫克。

## 2. 成份

本品每個膠囊含400 mg disodium clodronate。

## 3. 劑型

膠囊：淡黃色1號尺寸硬明膠膠囊，標示“Bonefos”。

## 4. 臨床特點

### 4.1 適應症

惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移，惡性高血鈣症。

### 4.2 劑量與給藥方法

Clodronate主要經由腎臟排除，因此治療期間須補充足夠的水份。

本品膠囊建議整粒吞服。

每天的建議劑量應為1600mg一次服用。若須要更高的日劑量時，多於1600mg的部分應依下列建議方式(當第二次劑量)分開服用。

單一劑量及二次給藥的第一次劑量建議於早上空腹時以一杯開水吞服。服藥後的一小時內不要吃東西、喝開水外的飲料及服用其他的口服藥。

一天服用兩次時，第一劑應依上面的建議服用。第二劑應在兩餐之間服用，即在吃東西、喝開水外的飲料及服用其他的口服藥前一小時或後二小時服用。

Clodronate絕不可以與牛奶、含鈣食物或藥物及其他二價陽離子同時服用，因它們會阻礙Clodronate的吸收。

### ◇兒童

兒童服用本藥的安全性與療效尚未確立。

### ◇老年人

沒有特別針對老年人的建議劑量。臨床試驗中曾包括超過65歲的老人，尚未有針對此族群發生的不良反應報告。

### ◇腎功能正常的成年病患

#### 治療惡性腫瘤引起的高血鈣症

對因惡性腫瘤引起的高血鈣症的治療，建議以靜脈輸注給藥，如果選擇口服方式給藥，則每天須給2400或3200mg的高劑量，依個人反應而定。為了維持正常的血鈣濃度，劑量可逐漸減至每天1600mg。

#### 治療惡性腫瘤引起的骨質溶解作用

使用口服方式來治療逐漸嚴重卻沒有高血鈣症狀的骨質損耗現象時，劑量因人而異。一般建議由每天1600mg之劑量開始給藥，臨床上若有需要，可提高劑量，但不建議超過3200mg的日劑量。

### ◇腎衰竭病患：

Clodronate主要經由腎臟排除，因此腎衰竭病患應小心使用，日劑量超過1600mg時不可連續用藥。

建議降低Clodronate劑量如下：

腎衰竭的程度	肌酐清除率, ml/min	劑量
輕微	50-80 ml/min	每天1600毫克(無建議減少的劑量)
中度	30-50 ml/min	每天1200毫克
嚴重	<30 ml/min	每天800毫克

## 4.3 禁忌症

對本品成分及任何賦形劑過敏。絕不可與其他雙磷酸類併用。

## 4.4 使用警語及特別注意事項

Clodronate治療期間應適當補充水份，這對靜脈輸注給藥時及高血鈣或腎衰竭病患特別重要。Clodronate在腎衰竭病患應小心使用(參考章節4.2劑量與給藥方法)。

顎部骨骼壞死，通常與拔牙及/或局部感染(包括骨髓炎)有關，在接受包括靜脈和口服的雙磷酸鹽類治療的癌症病患曾有報告。多數這些病患也有接受化學療法及類固醇治療。

顎骨壞死之風險會隨著用藥時間增加而提高。

應在使用雙磷酸鹽類治療前對併有危險因素(eg. 癌症、接受化療或放射線療法、使用類固醇、接受口腔手術、口腔衛生不佳等)併有發生之疾病(如牙周病/或其他既有之牙科疾病、貧血、凝血病變、感染)、抽菸的病人進行預防性牙科處置，且當病人使用雙磷酸鹽類治療時，侵入性的牙科手術應避免。

病患使用雙磷酸鹽類治療導致顎部骨骼壞死時，牙科手術可能使病情惡化，對於需要進行牙科相關手術，處方醫師或/和牙醫師應依據病人使用藥品之臨床效益及風險，以擬定病人之治療計畫。

使用雙磷酸鹽類療法，曾有非典型股骨轉子骨下骨折(subtrochanteric fractures)和股骨幹骨折(diaphyseal femoral fractures)的案例報告，主要發生在用來長期治療骨質疏鬆症之病患族群。目前為止，Bonefos尚未有這類骨折的案例通報。這些水平或斜短型骨折可能發生在沿著股骨的任何地方，從小轉子骨(lesser trochanter)以下到肱骨髁(supracondylar flare)上。這些骨折會發生在微小或是沒有創傷之後，而在出現完全性股骨骨折之前，有些病患會感覺大腿或腹股溝疼痛，常常伴隨有壓力性骨折的影像特徵，並持續數星期至數個月。骨折通常是雙側性，因此使用雙磷酸鹽類藥品治療的患者若有持續性股骨幹(femoral shaft)骨折，應該檢查對側股骨。曾有報告指出這些骨折的癒合不良。

對於疑似有非典型股骨骨折的患者，若要停用雙磷酸鹽類療法，應該依據個別病患本身的風險利益來評估。

病患在使用雙磷酸鹽類療法期間，應該被建議若發生任何大腿、臀部或是腹股溝疼痛都要通報，而且若患者有此類症狀應該評估是否為不完全的股骨骨折。

## 4.5 藥物相互作用及其他型式相互作用

Clodronate不可與其他雙磷酸類(bisphosphonates)併用。

Clodronate與非固醇類抗發炎鎮痛劑(NSAIDs)併用時曾有腎功能受損之報告，其中又以diclofenac最為常見。

Clodronate與胺基配醣體類抗生素(aminoglycosides)同時使用時應特別小心，因會增加低血鈣症之危險。

Estramustine phosphate與clodronate併用時，曾有令estramustine phosphate血漿濃度上升高達80%之報告。

Clodronate會與兩價陽離子形成極難溶之複合物，因此，Clodronate不應使用包含二價陽離子的溶液靜脈注射(例如：林格氏溶液)。此外，Clodronate錠/膠囊不應與含兩價陽離子的食物或藥物一起服用(例如：制酸劑或鐵劑)。

## 4.6 懷孕與授乳

### 4.6.1 懷孕

雖然動物實驗中clodronate會穿過胎盤到達胎兒，但在人體是否會傳至胎兒仍屬未知。而且也不知道clodronate是否會傷害胎兒或影響生育。因此不應使用在懷孕婦女，除非治療利益很明確地重要於任何風險。

### 4.6.2 授乳

尚未知clodronate是否會分泌至人類乳汁。因為許多藥物會分泌到人類乳汁且對於哺乳嬰兒有臨床上顯著副作用之潛在性，不建議在clodronate治療下進行授乳。

## 4.7 對開車或操作機械的影響

尚不知

## 4.8 不良反應

最常被報導的藥物反應是腹瀉，通常是輕微的且發生在較高劑量時。

這些不良反應在口服及靜脈輸注治療中皆可能發生，但可能有發生頻率的的不同。

器官類別	常見( $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ )	罕見( $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ )
新陳代謝及營養失調	低血鈣症，無症狀的。	低血鈣症，有症狀的。 觀察到的血鈣降低常伴隨有副甲狀腺荷爾蒙升高現象。 血漿鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)增加*。
胃腸不適	腹瀉** 噁心** 嘔吐**	
肝膽失調	轉胺酶增加，通常在正常範圍。	轉胺酶增加，超過正常範圍2倍，但沒有連帶的肝功能損傷。
皮膚及皮下組織失調		顯現皮膚症狀的過敏反應。

\* 有轉移疾病的病患，也可能因為肝及骨骼的疾病。

\*\* 通常是輕微的。

## 上市後經驗

### ● 眼睛功能失調

葡萄膜炎曾在Bonfos上市後經驗中被通報，其它的雙磷酸鹽類曾被通報有以下反應：結膜炎、表層鞏膜炎及鞏膜炎。

目前僅有一例使用Bonfos併用其它雙磷酸鹽類的患者發生結膜炎的案例報告。目前為止Bonfos沒有表層鞏膜炎及鞏膜炎的案例報告(雙磷酸鹽類的不良反應)

### ● 呼吸，胸部及中隔失調

Aspirin敏感性氣喘的病人會引起呼吸功能衰竭。過敏反應以呼吸障礙顯現。

### ● 腎及泌尿功能失調

腎功能受損(血清肌酸酐(serum creatinine)、蛋白尿增加)，特別是在快速輸注高劑量的clodronate之後，會發生嚴重的腎損傷(劑量指示請參考章節“用法用量”中的腎衰竭病患)。

腎衰竭有個別案例被報告，特別是與非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs，最常見的是diclofenac)併用時，其中極少數會致命。

### ● 骨骼肌肉和結締組織功能失調

頸部骨骼壞死症有單獨個案被報導，主要發生在先前有使用amino-bisphosphonates，如zoledronate和pamidronate病人(可見章節“使用警語及特別注意事項”)。嚴重的骨頭、關節和/或肌肉疼痛已有報告在使用Bonfos的病患。然而這類報告並不常見，且於隨機的安慰劑控制研究中在安慰劑與Bonfos治療病患間很明顯無差異。開始使用Bonfos後，這些症狀的起始時間不同由數天到數個月不等。

在上市後經驗中，其它的雙磷酸鹽類曾被通報出現以下反應：非典型股骨轉子骨下骨折和股骨幹骨折。目前為止Bonfos並未有相關的報導(雙磷酸鹽類的不良反應)(請參考4.4 使用警語及特別注意事項)

本表使用MedDRA最合適的詞描述某種反應，及其同義和相關的情況。

在“不良反應”章節裡所使用的ADR詞彙，是依據MedDRA Version 8.1。

## 4.9 藥物過量

### ● 症狀

靜脈輸注高劑量的clodronate曾有增加血清肌酸酐(serum creatinine)和腎功能受損的報告。

### ● 處置

藥物過量時應給予症狀處理，確實充分補充水份，並檢測腎功能與血鈣濃度。

## 5. 藥理特性

### 5.1 藥效特性

Clodronate於化學上定義是雙磷酸鹽，為一天然焦磷酸之衍生物。雙磷酸鹽對於礦化組織如骨頭有很強的親和性。於體外試驗，雙磷酸鹽抑制磷酸鈣的沉澱，阻斷其轉化成氫氧基磷灰石(hydroxyapatite)，延緩磷灰石結晶聚集成大結晶及減慢這些結晶的溶解。

然而，clodronate最重要的作用機制為對於破骨細胞骨質再吸收之抑制作用。Clodronate抑制數種方式導致之骨質再吸收。於成長中的大鼠，高劑量clodronate之骨質再吸收抑制作用造成長骨型態的擴大。

於卵巢切除之大鼠，以低劑量如每星期一次皮下注射3毫克/公斤劑量可抑制其骨質再吸收。在藥理劑量下clodronate預防骨質強度的降低。Clodronate的藥理有效性已有研究在不同類型之骨質疏鬆症的臨床前實驗模式，包括雌激素缺乏。Clodronate已顯示抑制劑量依賴性之骨質再吸收，無礦化或其他骨質方面的有害作用。Clodronate也抑制試驗腎性骨病(osteodystrophy)之骨質再吸收。

Clodronate抑制人類骨質再吸收的能力已建立在組織學、動力學和生物化學研究。然而骨質再吸收抑制的確切機轉有部分未知。Clodronate會抑制破骨細胞的活性，降低血漿鈣濃度及鈣和羥脯氨酸(hydroxyproline)之尿中分泌量。Clodronate預防更年期前、後婦女於髖關節及腰椎部位與乳癌相關的骨質流失。當單獨使用抑制骨質再吸收劑量之clodronate，沒有發現對人類正常骨質礦化作用有影響。於乳癌和多發性骨髓瘤病患中觀察到會降低骨折風險。

### 5.2 藥物動力學特性

#### ● 吸收

如其他雙磷酸鹽，clodronate的腸胃吸收率很低約2%。Clodronate吸收快速，在單一劑量口服後30分鐘內達到最高血中濃度。因為clodronate對鈣和其它二價陽離子有很強的親和力，當clodronate與餐食或含二價陽離子之藥品一起使用時其吸收量非常少。在一個研究，以早餐前2小時給予clodronate作為對照

治療組，劑量與早餐間隔一小時或半小時會降低clodronate的生體可用率，但此差異並不具統計上之意義(相對生體可用率分別為91%和69%)。此外，clodronate的腸胃吸收率有很大的個體內、外差異。儘管有腸胃吸收率的個體內大差異，在長期治療期間clodronate的暴露仍維持固定。

#### ● 分佈和排除

Clodronate的血漿蛋白結合率很低，分佈體積為20到50公升。Clodronate自血漿的排除依二個清楚區分相來描述：分佈相半衰期約2小時，而排除相非常慢因clodronate與骨質緊密結合。Clodronate主要經由腎臟排除。幾天內的追蹤發現80%的已吸收clodronate呈現在尿液中。與骨質結合者(約20%的已吸收量)排除得比較慢，腎清除率約為血漿清除率的75%。

#### ● 病患特性

因為clodronate會影響骨質，故血漿或clodronate的血中濃度和治療作用或藥物不良反應沒有一個明顯的關係。不同於腎功能不全，藥物動力學數據資料不受任何相關年齡、藥物代謝或其他病理狀況的已知因素影響其降低clodronate的腎清除率。

## 5.3 臨床前安全性資料

### ● 急性毒性

對大鼠、小鼠的單一劑量研究中得到下列的LD<sub>50</sub>值：

口服給藥	靜脈給藥
>3600mg/kg (小鼠)	160 mg/kg (小鼠)
2200 mg/kg (大鼠)	120 mg/kg (大鼠)

在小鼠、大鼠其急性中毒的臨床跡象包括：活動力降低、痙攣、昏迷及呼吸困難。迷你豬以240mg/kg劑量靜脈輸注2-3次會出現中毒現象。

### ● 全身性耐受性

對大鼠及迷你豬施行重複投藥毒性研究由二週持續到12個月。其中有若干死亡例子。對大鼠而言，每天靜脈給藥140及160mg/kg，1-7天可致死。在迷你豬的研究，每天靜脈給藥80mg/kg，7-13天後會引起嘔吐及全身虛弱現象然後死亡。在口服試驗中，大鼠每天100-480mg/kg、迷你豬每天800mg/kg，未曾發現有關的死亡例子。

在毒性研究中clodronate的作用是依據對下列器官的觀察(觀察括號內的變化)：骨頭(與clodronate藥理效用有關的硬化反應)；胃腸道(刺激性)；血液(淋巴球減少，對止血作用的影響)；腎臟(腎小管擴張，蛋白尿)；及肝臟(血中轉胺酶上升)。

### ● 生殖毒性

動物實驗中，clodronate並未引起胎兒傷害，但大劑量會降低雄性生殖力。對大鼠新生兒皮下注射給予clodronate連續一個月後發現骨骼有類似骨硬化症的變化，這些變化與clodronate的藥理作用有關。

### ● 潛在基因毒性，致腫瘤作用

Clodronate在大鼠小鼠的研究中未發現基因毒性、致腫瘤作用。

## 6. 藥理特性

### 6.1 賦形劑

#### 內含物：

lactose monohydrate

talc

calcium stearate

colloidal anhydrous silica

#### 膠囊殼：

hard gelatin capsule

titanium dioxide (E171)

red iron oxide (E172)

yellow iron oxide (E172)

### 6.2 配伍禁忌

無

### 6.3 版本

CCDS Version 9.0 / 2011.08.23+(201404 TFDA request\_ONJ)

製造廠：Bayer OY

廠址：Pansiontie 47, 20210 Turku, Finland

藥商：台灣拜耳股份有限公司

地址：台北市信義路五段7號54樓

電話：(02)8101-1000