

動物藥理學、毒物學 **[依文獻記載]**

以切除卵巢的老鼠及迷你豬中，Risedronate顯示具有強效的抗破骨細胞，抗骨吸收的作用。用體表面積計算(mg/m2)，以高於人類推薦劑量 5mg之 4 及 25 倍的口服劑量，分別投與老鼠及迷你豬，它們骨質量及生物力學 強度隨劑量增高而增加。投與Risedronate可以維持BMD與骨骼強度之間的正向關係，且對骨結構與礦質化沒有負面的作用。以體表面積計算(mg/ m2) 人類口服劑量 5mg的 0.35 到 1.4 倍之Risedronate給予完整的狗（沒有切除 任何器官），對骨再塑產生正向的骨平衡。

以每日每公斤 1mg，口服投與狗（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類 5mg劑量之 5 倍），Risedronate會延緩機 骨骨折之癒合。這種骨折癒合之延緩亦見於其他bisphosphonates，但每日每公斤 0.1mg（以體表面積計算mg/m2，相當於人類 5mg劑量的一半）則不會發生此作用。

在Schenk老鼠定量分析中，正在成長的老鼠服藥後對其松果體作組織檢查，顯示Risedronate即使在最高的測量劑量下（每日每公斤 5mg，皮下注射）也不會干擾骨礦質化，該劑量相當於最低抗骨吸收劑量（在本試驗模組為 每日每公斤 1.5mcg）的 3500 倍以及以體表面積計算(mg/m2) 相當於人類 5mg劑量的 8 倍。這實驗證明投與治療劑量的Risedronate Tablet 不會引起軟骨症。

[適應症]

治療及預防停經後婦女之骨質疏鬆症。

[適應症和用法]

停經後之骨質疏鬆症（Postmenopausal Osteoporosis）：Reoste[®] 適用於婦女停經後骨質疏鬆症之治療與預防。

[說明]

骨質疏鬆症之治療：對於停經後患有骨質疏鬆症之婦女，Reoste[®] 會增加其骨密度並減少脊椎骨骨折及骨質疏鬆症之非脊椎骨骨折之發生率（請見「臨床試驗」）。骨質疏鬆症的認定可由患者的骨質疏鬆性骨折或病史，或 是低骨量（例如低於停經前平均值 2SD以上）來作診斷。

骨質疏鬆症之預防：Reoste[®] 可以使用於有可能發生骨質疏鬆症以及想保持住骨量以減少骨折發生之停經後婦

如有骨質疏鬆症家族史，曾有骨折，吸煙，低骨密度（低於停經前平均值 1SD以上），高骨質更新率，瘦身型，高加索人 或亞洲人以及提早停經等因素都與骨質疏鬆症發生的可能性增加有關。以上因素存在時，可以考慮使 用Reoste[®] 用來預防骨質疏鬆症。

[禁忌症]

- 低血鈣（請見「注意事項」）。
- 已知對本產品中任一成分過敏。
- 無法站立或坐直 30 分鐘以上。

[警語]：Bisphosphonates 可能引起上胃腸道不適，如吞嚥困難，食道炎，及食道或胃潰瘍（請見「注意事項」）。使用雙磷酸鹽類藥品曾有非典型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。

[注意事項]

一般：在開始使用Reoste[®] 作治療前，應先有效地治療低血鈣，及其他骨障礙症和礦物質代謝。所有的患者皆 要補充適量的鈣與維生素D，尤其是帕哲特氏病之患者，因其骨更新速率較其他患者明顯地增高。嚴重腎功能不全(肌酸酐廓清率<30mL/min)之患者不建議使用Reoste[®]。

Bisphosphonates類的藥品多會引起胃腸不適，如吞嚥困難，食道炎，及食道或胃潰瘍。該等腸胃不適之症狀， 在上市前之臨床試驗中未曾發現，包括Risedronate Tablet之臨床試驗，該等副作用都是在上市後之使用經驗報告中發現。建議患者依用藥指示服藥，以減少這些副作用之發生。患者應以足量白開水（6 - 8 盎司）送服，以使Reoste[®] 快 速到達胃部，並且於服藥後 30 分鐘內不可平躺。

[患者須知]

為使藥品快速送至胃部，並減少對食道刺激的可能性，患者應以直立姿勢（坐或站立），以大量白開水（6-8 盎 斯）吞服Reoste[®]。服藥後 30 分鐘內不可平躺（請見「注意事項」），患者不可咀嚼或吸吮藥片，可能刺激口腔部。

應告訴患者，若有食道疾病的症狀發生時（如吞嚥困難或疼痛，胸骨後疼痛，嚴重持續或惡化的心灼熱），服用Reoste[®] 前應先請教醫師。

應告訴患者，若遺漏服用一週一次Reoste[®] 35 毫克膜衣錠，應在想起後服用一錠Reoste[®] 35 毫克，並照原預定 時間表恢復每週服用一次。患者不可在同一日服用二錠。

若飲食攝取不足，患者應補充鈣與維生素D，（請見「注意事項」）。因鈣補充品或含有鈣，鋁，鎂的補充藥品可能會干擾Reoste[®] 之吸收，故應於一天內之不同時段服用。

於調整某些行為習慣，如過量吸煙、飲酒時，應同時作負荷重量（Weight-bearing）的運動。

醫師應告訴患者在開始使用Reoste[®] 35毫克膜衣錠前閱讀患者須知並於每次處方後重新閱讀。

藥物交互作用：無針對藥物與藥物之交互作用的研究。Risedronate 不經代謝，故不會引發或抑制肝微粒之藥物代謝酵素 (cytochrome P450)。

鈣補充品及制酸劑：同時併服鈣、制酸劑或含有二價陽離子的口服藥品時，將會干擾Reoste[®] 之吸收。

荷爾蒙補充治療：目前為止，約有 500 名早期停經後婦女的一項臨床研究，以Risedronate Tablet（每日 5mg）加上動情激素補充治療與只服用動情激素補充治療比較。用藥約 12-18 個月，以骨密度的變化作為療效之終點指標。若經適當評估，Reoste[®] 可以配合荷爾蒙補充治療同時投與。

乙醴水楊酸（Aspirin）/非類固醇抗發炎藥（NSAIDS）：一項Risedronate Tablet 第Ⅲ期之骨質疏鬆症臨床試驗，收納逾 5700 名受試者，有 31% 之患者使用Aspirin，這些使用Aspirin患者，其中 24%為慣用者（每週至少三天以上使用 Aspirin）。48%的患者使用NSAIDs，其中 21%為慣用者。這些慣用Aspirin或NSAIDs的患者，Risedronate Tablet 組(24.5%) 與安慰劑組(24.8%)引起上部胃腸道副作用之發生率相似。

H2 Blockers與Proton Pump Inhibitors (PPIs)：一項Risedronate Tablet 第Ⅲ期之骨質疏鬆症臨床試驗，收納逾 5700 名受試者，有 21% 之患者使用H2-Blockers或PPIs，這些患者中，Risedronate Tablet 組與安慰劑組引起上部胃腸道副作用之發生率相似。

藥品及實驗室測試交互作用：已知Bisphosphonates會干擾骨顯影劑的使用。但目前尚未針對Risedronate Tablet作這項研究。

致癌性，突變性，生殖功能失常：

致癌性：在一項為期 104 週之致癌性研究，每日口服投與劑量最高達 24mg/kg給老鼠（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用最高推薦劑量 30mg之 7.7 倍）。於雄、雌老鼠中並沒有發現明顯的藥物引起之腫瘤。其中 每日最高劑量 24mg/kg之雄鼠組因毒性過高而提前（第 93 週）終止試驗，該組數據沒有列入實驗結果之統計評 估中。而在一項為期 80 週之致癌性研究，每日口服投與劑量最高達 32mg/kg給小鼠（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用 30mg之 6.4 倍）。於雄、雌小鼠中並沒有發現明顯的藥物引起之腫瘤。

致基因突變性：於以下的試驗中 Risedronate 沒有致基因突變性：體外細菌性致基因突變性如沙門氏菌與大腸桿菌(Ames assay)，哺乳動物類細胞致基因突變性 CHO/HGPRT 試驗，對老鼠肝細胞 Unscheduled DNA 的合成，及 老鼠體內骨髓染色體進行評估。高毒性濃度的 Risedronate (> 675mcg/mL，6%至 7%的存活率)對 CHO 細胞有 染色體畸變的作用。而當以細胞存活率 29%時之劑量重複進行該試驗時，則沒有發現染色體受損。

生殖功能失常：每日口服投與 16mg/kg會抑制雌鼠排卵。（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用劑量30mg之 5.2 倍）。每日投與 7mg/kg予雌鼠會降低著床率（以體表面積計算，mg/ m2，相當於人類每日使用劑量30mg之 2.3 倍）。每日投與 40mg/kg（以體表面積計算，mg/ m2，相當於人類每日使用劑量 30mg之 13 倍）予雄 鼠中，發現睪丸與附睪萎縮及發炎之現象。雄鼠每日口服 16mg/kg（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用劑量 30mg之 5.2 倍），持續 13 週後，亦可見睪丸萎縮。每日口服劑量 8mg/kg（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用劑量 30mg之 8 倍）投與雄狗 13 週後，發現精細胞成熟發生中度至嚴重之中斷。這種情形 之最重度隨著劑量的增高及服用時間增長而增加。

懷孕：懷孕分類C：每日口服 16mg/kg以上之劑量（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用劑量 30mg之 5.2 倍）給懷孕中的老鼠，新生鼠存活率降低。每日口服 80mg/kg投與動物母體（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用劑量 30mg之 26 倍），新生動物之體重減輕。懷孕中的老鼠，每日口服 7.1mg/kg（以體表面 積計算，mg/m2，相當於人類每日使用劑量 30mg之 2.3 倍），發生胸骨節或頭顱鈣化不全的胎兒數目具有統計意義地增加。懷孕老鼠每日口服劑量 16mg/kg以上時（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用劑量 30mg之 5.2 倍）鈣化不全及不鈣化胸骨節皆增加。懷孕雌鼠每日口服劑量 3.2mg/kg以上時（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用劑量 30mg之 1 倍）胎兒裂顎發生率低。動物中之發現與人類使用Risedronate Tablet之關聯性則不清楚。兔子懷孕期間每日口服高達 10mg/kg（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用劑量 30mg之 6.7 倍）沒有發現明顯胎兒致死鈣化作用。但若以每日投與 10mg/kg餵食兔子，則生出一窩共 14 隻中有一隻流產，另一 隻早產。

如同其他bisphosphonate類藥物，交配及懷孕時給予每日低劑量 3.2mg/kg（以體表面積計算，mg/m2，相當於人類每日使用劑量 30mg之 1 倍）使懷孕雌鼠產生接近分娩的低血鈣及死亡。

目前仍無針對懷孕婦女實施適當且控制良好的臨床研究。僅於對母親與胎兒作完優缺點評估後，才可以決定懷孕期是否使用Risedronate Tablet。

授乳婦女：投與 risedronate 予老鼠 24 小時後，由於泌乳老鼠之乳汁檢測到 risedronate，表示乳腺會分泌出少量的藥。但人乳中是否會分泌 risedronate 則不得而知。由於有許多藥品會自人乳中分泌出來，以及 bisphosphonate類藥品對哺育人乳的嬰兒可能有嚴重的副作用，病患應決定停止授乳，或停止服藥（評估該藥對母親的重要程度）。

孩童使用：兒童患者使用該藥之安全性與有效性尚未確立。

老年人使用：停經期後之骨質疏鬆症研究中（請見「臨床試驗」）服用Risedronate Tablet 之患者有 43%是介於 65 及 75 歲 之間，75 歲以上者有 20%。而於因服用糖質皮質類固醇而引起之骨質疏鬆症研究中，比例分別為 26%及 11%，在帕哲特氏病中則為 40%及 26%。老年人患者與較年輕患者使用本藥的安全性及有效性無差異但不包括一些非 常敏感的老年人患者。

男性：於帕哲特氏病及服用糖質皮質類固醇引起骨質疏鬆症之治療與預防的兩項臨床試驗中，已證實了男性服用Risedronate Tablet 之安全性及有效性。然而，其他原因引起的骨質疏鬆症的男性使用Risedronate Tablet 之安全性及有效性則尚 未確立。

[不良反應] **依文獻記載**

骨質疏鬆症：於Risedronate Tablet 之第Ⅲ期臨床試驗，為期 3 年針對服用糖質皮質類固醇引起之骨質疏鬆症及停經期後 之骨質疏鬆症，收納 5700 名以上之患者。Risedronate Tablet 5mg 組之所有不良反應與安慰劑類似。（大部份的不良反應多為輕微或中度，故無需停止試驗之進行）。

	表五		
	整合第Ⅲ期骨質疏鬆症研究中不良反應發生率≥2%以上，及Risedronate Tablet 組患者不良反應發生率大於安慰劑患者之結果。		
	身體系統	安慰組%(N = 1914)	Risedronate Tablet 5mg%(N = 1916)
	全身		
	感染	29.7	29.9
	背痛	23.6	26.1
	疼痛	13.1	13.6
	腹腫	9.4	11.6
	頭痛	4.5	5.3
	無力	43.3	5.1
	胸痛	4.9	5.0
	腫瘤	3.0	3.3
	疝氣	2.5	2.9
	心血管		
	高血壓	9.0	10.0
	心血管異常	1.7	2.5
	狹心症	2.4	2.5
	胃腸道		
	噁心	10.7	10.9
	腹瀉	9.6	10.6
	脹氣	4.2	4.6
	胃炎	2.3	2.5
	胃腸異常	2.1	2.3
	直腸異常	1.9	2.2
	食欲不振	2.0	2.1
	血液及淋巴系統		
	皮下出血	4.0	4.3
	貧血	1.9	2.4
	肌腱骨		
	關節痛	21.1	23.7
	關節異常	5.4	6.8
	肌痛	6.3	6.6
	骨痛	4.3	4.6
	關節疾病	3.2	4.0
	腫瘤變	2.6	3.5

	黏液囊炎	2.9	3.0
	肌腱異常	2.5	3.0
	神經性		
	抑鬱	6.2	6.8
	暈眩	5.4	6.4
	失眠	4.5	4.7
	不安	3.0	4.3
	神經痛	3.5	3.8
	頭暈	3.2	3.3
	亢奮	2.1	2.2
	皮膚感覺異常	1.8	2.1
	呼吸		
	咽炎	5.0	5.8
	鼻炎	5.0	5.7
	呼吸困難	3.2	3.8
	肺炎	2.6	3.1
	皮膚		
	疹	7.2	7.7
	瘙癢	2.2	3.0
	皮膚癌	1.8	2.0
	特殊感覺		
	白內障	5.4	5.9
	結膜炎	2.8	3.1
	中耳炎	2.4	2.5
	泌尿生殖器		
	尿道感染	9.7	10.9
	膀胱炎	3.5	4.1

十二指腸炎及舌炎不常見（0.1%～1%），肝功能指數異常的報告亦罕見（<0.1%）。

生化檢驗：血鈣及血磷濃度稍為降低，但無表癥。一般而言，患者服用Risedronate Tablet 6 個月時，平均血鈣濃度降低 0.8%，血磷濃度降低 2.7%。於第 3 期臨床試驗中，血鈣濃度低於 8mg/dL者共有 18 名，每一治療組（Risedronate Tablet 及安慰劑）各有 9 名（佔 0.5%）。血磷濃度低於 2mg/dL者共有 14 名，Risedronate Tablet 組有 11 名（佔 0.6%），安慰劑組有 3 名（佔 0.2%）。

內視鏡檢查：Risedronate Tablet 之臨床試驗共納入 5700 名以上之患者，多數患者已有胃腸疾病並且同時服用非類固醇類抗發炎藥（NSAIDs）或乙醴水楊酸（Aspirin）。試驗主持醫師被鼓勵為中度至嚴重胃腸病之患者作內視鏡檢查，抗發炎藥（NSAIDs）或乙醴水楊酸（Aspirin）。試驗主持醫師被鼓勵為中度至嚴重胃腸病之患者作內視鏡檢但仍保持双盲性試驗，用藥組及安慰劑組各有 75 名（安慰劑組佔 14.5%，Risedronate Tablet 組佔 11.9%）接受內視鏡檢查。而具有食道、胃及十二指腸粘膜炎皆正常之患者比例亦相似，（安慰劑組佔 20%，Risedronate Tablet 組佔 21%）兩組中因作內視鏡檢查而退出試驗者，人數相似。兩組中內視鏡檢查出癥狀者人數差不多。其中Risedronate Tablet 組中輕微十二指腸炎患者人數較多，而安慰劑組中，十二指腸潰瘍患者人數較多。兩組有重要臨床癥狀（穿孔、潰瘍、或出血）之患者數目雷同（安慰劑組佔 51%；Risedronate Tablet 組佔 39%）。

一週一次劑量：

在一項為期一年，雙盲，多中心比較每日使用Risedronate Tablet 5mg與每週使用Risedronate Tablet 35mg於停經後婦女之臨床試驗 中，顯示此兩種口服劑量整體安全性及耐受性相似。表六列出此試驗中發生率 2%以上之不良反應。所列之不良反應無原因歸屬。

	表六		
	治療停經後婦女骨質疏鬆症研究中每日使用試驗組 及每週使用試驗組不良反應發生率≥2%以上結果。		
	身體系統	每日Risedronate Tablet 5mg % (N = 480)	每週Risedronate Tablet 35mg % (N = 485)
	全身		
	感染	19.0	20.6
	意外傷害	10.6	10.7
	疼痛	7.7	9.9
	背痛	9.2	8.7
	流行性感冒	7.1	8.5
	腹痛	7.3	7.6
	頭痛	7.3	7.2
	過量	6.9	6.8
	無力	3.5	5.4
	胸痛	2.3	2.7
	過敏反應	1.9	2.5
	腫瘤	0.8	2.1
	頸痛	2.7	1.2
	心血管		
	高血壓	5.8	4.9
	暈厥	0.6	2.1
	血管擴張	2.3	1.4
	胃腸道		
	便秘	12.5	12.2
	消化不良	6.9	7.2
	噁心	8.5	6.2
	腹瀉	6.3	4.9
	腸胃炎	3.8	3.5
	脹氣	3.3	3.1
	結腸炎	0.8	2.5
	胃腸異常	1.9	2.5
	嘔吐	1.9	2.5
	口乾	2.5	1.4
	營養代謝失調		
	週邊水腫	4.2	1.6
	肌腱骨		
	關節痛	11.5	14.2
	傷害性骨折	5.0	6.4
	肌痛	4.6	6.2
	關節炎	4.8	4.1
	黏液囊炎	1.3	2.5
	骨痛	2.9	1.4
	神經性		
	頭暈	5.8	4.9
	不安	0.6	2.7
	抑鬱	2.3	2.3
	暈眩	2.1	1.6
	呼吸		
	支氣管炎	2.3	4.9
	鼻炎	4.6	4.5
	咽喉炎	4.6	2.9
	咳嗽增加	3.1	2.5
	肺炎	0.8	2.5
	鼻炎	2.3	2.1
	皮膚		
	疹	3.1	4.1
	瘙癢	1.9	2.3
	特殊感覺		
	白內障	2.9	1.9
	泌尿生殖器		
	尿道感染	2.9	5.2

[過量] **依文獻記載**

投與相當大的劑量後有些患者的血清鈣和磷可能會降低。這些患者也可能會有低血鈣的癥狀。應給予含鈣的牛 奶或制酸劑以便結合Risedronate Tablet 而減少該藥的吸收。

若過量的程度很嚴重時，可以考慮灌洗胃部以除去尚未吸收的藥。可有效治療低血鈣的標準處理方式，包括靜脈注射鈣，將可恢復生理量的鈣離子並解除低血鈣的癥狀。

單次口服劑量 903mg/kg 給雌鼠及 1703mg/kg 給雄鼠後，會導致老鼠的死亡。老鼠與兔子的最低致死量分別為 4000mg/kg 及 1000mg/kg。以體表面積計算，這些數值相當於人類 30mg 之 320 到 620 倍。

[用法用量]

Reoste[®] 應以服藥當天的第一餐前空腹至少 30 分鐘以上，並予以大量白開水服用。

為快速將Reoste[®] 送達胃部，患者應以直立姿勢，並以大量白開水（6-8 盎司）吞服Reoste[®]。患者服藥後 30分鐘內不可臥躺。（請見「注意事項」一般）

若飲食中攝取不足，應另補充鈣與維生素D（請見「注意事項」一般），鈣補充品以及含鈣、鋁、鎂的藥品可能會干擾Reoste[®] 之吸收，故應於一天的不同時段服用。具有嚴重腎功能障礙（肌酸酐廓清率<30ml/min）之 患者不建議使用Reoste[®]。肌酸酐廓清率≥30ml/min或老年人使用時則不需調整劑量。

停經期後之骨質疏鬆症之治療（請見「適應症與用法」）：

建議劑量：

每週口服 35mg。

停經期後之骨質疏鬆症之預防（請見「適應症與用法」）：

每週口服 35mg。

[包裝]

35mg 膜衣錠，橢圓型，橘色錠劑，一面刻 RS，另一面刻 35。

1-1000錠鋁箔盒裝。

[貯存]

請貯存於25℃以下。

製造廠：Pharmascience Inc.

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec, Canada H4P 2T4

藥商：旭能醫藥生技股份有限公司