

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

【適應症】

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

對患有骨質疏鬆症的停經後婦女而言，ibandronate 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性骨折、或是發現骨量偏低(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。

【成分】

Each mL contains:

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

【賦型劑】

Sodium chloride、sodium acetate trihydrate、glacial acetic acid、sodium hydroxide、hydrochloric acid 和 water for injection。

【劑量與用法】本藥限由醫師使用

本品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 秒的時間靜脈推注投與 ibandronate 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。使用其它的靜脈注射用雙磷酸鹽類藥物時，發生嚴重毒性的風險似乎和投藥的速率呈反比關係(參見注意事項)。

本品必須由健康照護專業人員施打。

本品僅可靜脈注射投與(參見警語)。使用時務必小心，不要將本品注入動脈或注入靜脈旁側，因為這樣可能會導致組織損害。

切勿透過任何其它途徑投與本品。透過非靜脈途徑投與本品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本品。預先充填的針筒僅供單次使用。

未使用的部份請拋棄。

本品不可與含鈣溶液或其它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。

如果漏打一劑本品，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。本品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 (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。

本品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 (2.3 mg/dL)或肌酸酐清除率[檢測值或估算值]<30 mL/min 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)。

【禁忌】

Ibandronate 禁用於有下列情況之病患

- 低血鈣症**[參見警語及注意事項]

- 已知對本品或其任何賦形劑過敏者**

曾有過敏性反應的案例包括致死的事件的報告[參見警語及注意事項及不良反應]。

【警語及注意事項】

1. 低血鈣症及礦物質代謝

Ibandronate 注射劑可能會導致血鈣值降低。

開始使用 ibandronate 注射劑治療之前，應先有效治療低血鈣、維他命 D 缺乏症、以及其它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。若飲食攝取不足夠時，建議患者必須接受鈣質與維他命 D 之補充。

2. 過敏性反應(Anaphylactic Reaction)

曾有過敏性反應的案例包括致死的事件的報告。

當投與 ibandronate，應具備可以進行適當的支持性醫療及監控措施。若過敏性反應及其他嚴重的過敏反應發生時，立即停止注射並開始適當的治療。

3. 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的現象，並發生急性腎衰竭的病例。

雖然在以 15 至 30 秒的時間靜脈推注 ibandronate 的對照性臨床試驗中，並未發現任何的急性腎衰竭病例，上市後曾有急性腎衰竭的報告。Ibandronate 注射劑不可用於有嚴重腎功能不全的患者(肌酸酐清除率小於 30 毫升/分鐘)。

每次投與 ibandronate 注射劑前都應先進行血清肌酸酐檢測。

投與 ibandronate 注射劑後，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，應視臨床狀況進行腎功能的評估。如果出現腎功能惡化的現象，應停止治療。

4. 有關不當投與藥物所導致之組織損害

Ibandronate 注射劑僅可靜脈注射投與。使用時務必小心，不要將 ibandronate 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投與 ibandronate 注射劑。Ibandronate 注射劑以非靜脈途徑投與之安全性及有效性尚未確立。

5. 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。發生骨壞死的已知危險因子包括癌症、伴隨的治療(如接受化療、放射治療、使用類固醇、接受口腔手術、口腔衛生不佳等)、以及合併症(如貧血、凝血病變、感染、既有的牙科疾病)。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效益及風險，以擬定病人之治療計畫。

顎骨壞死之風險會隨著用藥時間增加而提高。

6. 肌肉骨骼疼痛

在使用 ibandronate 及其他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骼、關節及(或)肌肉疼痛反應的報告[參見不良反應]。

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。部份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。

若發生嚴重的症狀請停用 ibandronate。

7. 非典型轉子下骨折及股骨骨折

接受雙磷酸鹽類治療的病患曾通報出現有非典型、低能量、低創傷之股骨骨折。此類骨折可能發生在股骨的任何位置，包括從小轉子骨(lesser trochanter)正下方到胫骨髁(supracondylar flare)上。可能為橫向斷裂或短斜形斷裂，且無粉碎性情形。由於此類骨折亦曾發生在未接受雙磷酸鹽類治療的骨質疏鬆患者，因此未確立兩者之因果關係。非典型股骨骨折絕大多數發生於對患處造成極小創傷或無創傷，此類骨折可能發生於雙側，且許多病患通報於患處出現前驅疼痛，通常為骨頭完全斷裂前數週至數月在大腿發生鈍痛或隱痛。

一些報告指出病患發生骨折時亦同時接受糖皮質類固醇(如 prednisone)治療。針對出現非典型骨折的病患，也應評估對側股骨的骨折症狀及

徵候。應針對病患個別情況，並依據其風險/效益評估結果，考量是否中斷受雙磷酸鹽類治療。

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部疼痛，醫師應評估是否為股骨骨折，且應評估以排除不完全性骨股骨折的可能性。

【不良反應】

出現在本仿單其他章節之不良反應包括：

- 低血鈣症及礦物質代謝**[參見警語及注意事項]

- 過敏性反應**[參見警語及注意事項]

- 腎功能不全**[參見警語及注意事項]

- 有關不當投與藥物所導致之組織損害**[參見警語及注意事項]

- 顎骨壞死**[參見警語及注意事項]

- 肌肉骨骼疼痛**[參見警語及注意事項]

- 非典型轉子下骨折及股骨骨折**[參見警語及注意事項]

1. 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在許多不同的條件下進行，無法直接比較於不同臨床試驗中觀察到的藥物不良反應率，且可能無法反應實際藥物使用上觀察到的比率。

每季施打一次的靜脈注射劑

一項針對患有停經後骨質疏鬆症的婦女比較 ibandronate 注射劑 3 毫克每 3 個月靜脈注射一次劑型與 ibandronate 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 2.5 毫克每日一錠治療組中，嚴重不良事件的發生率為 8.0%，在 ibandronate 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次治療組中則為 7.5%。在 ibandronate 2.5 毫克每日一錠治療組中，因發生不良事件而停止治療的病患比例為 6.7%，在 ibandronate 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次治療組中則為 8.5%。發生率大於 2%的不良事件如表 1 所列。

表 1 在 ibandronate 注射劑治療組(3 毫克每 3 個月施打一次)或 ibandronate 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 每日 2.5 毫克(口服) % (n=465)	Ibandronate 每 3 個月 3 毫克(注射) % (n=469)
感染與寄生蟲感染		
流行性感冒	8	5
鼻咽炎	6	3
膀胱炎	3	2
腸胃炎	3	2
尿道感染	3	3
支氣管炎	3	2
上呼吸道感染	3	1
胃腸道疾病		
腹痛	6	5
消化不良	4	4
噁心	4	2
便秘	4	3
腹瀉	2	3
胃炎	2	2
肌肉骨骼與結締組織疾病		
關節痛	9	10
背痛	8	7
局部性骨關節炎	2	2
四肢疼痛	2	3
肌痛	1	3
神經系統疾病		
頭昏	3	2
頭痛	3	4
精神疾病		
失眠	3	1
憂鬱	2	1
全身性疾病與注射部位症狀		
流行性感冒樣症狀[†]	1	5
疲倦	1	3
皮膚與皮下組織疾病		
皮疹[‡]	3	2

[†] 腹痛與上腹痛併計

[†] 流行性感冒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 2.5 毫克每日口服錠劑治療組中為 4%，在 ibandronate 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 小時內消退。

注射部位反應

雖然注射部位發生局部反應(如發紅和腫脹)的情形並不常見，但 ibandronate 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。

每日口服錠劑

針對 3577 名年齡在 41-82 歲的患者，評估使用 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療及預防停經後骨質疏鬆症的安全性。試驗期間 2-3 年。1134 名患者接受安慰劑，1140 名患者接受 ibandronate 2.5 毫克。併有胃腸的疾病及併用非類固醇消炎藥物、質子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors)、及 H2 拮抗劑的病患都被納入這些臨床試驗中。所有病患每天都服用 500 毫克的鈣及 400 國際單位的維生素 D 補充劑。在安慰劑組中，全死因死亡率(all-cause mortality)的發生率為 1%，在 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療組中則為 1.2%。在安慰劑組中，嚴重不良事件的發生率為 20%，在 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療組中則為 23%。Ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療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。

表 2 列出治療與預防研究中發生率大於或等於 2%且 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療組中之發生率高於安慰劑組的不良事件。

表 2 在骨質疏鬆症治療與預防研究中，發生頻率大於或等於 2%且 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療組中之發生率高於安慰劑組的不良事件

身體系統	安慰劑 % (n=1134)	Ibandronate 每日 2.5 毫克 % (n=1140)
全身		
背痛	12	14
四肢疼痛	6	8
無力	2	4
過敏反應	2	3
消化系統		
消化不良	10	12
腹瀉	5	7

身體系統	安慰劑 % (n=1134)	Ibandronate 每日 2.5 毫克 % (n=1140)
牙齒疾患	2	4
嘔吐	2	3
胃炎	2	2
肌肉骨骼系統		
肌痛	5	6
關節疾患	3	4
關節炎	3	3
神經系統		
頭痛	6	7
頭昏	3	4
眩暈	3	3
呼吸系統		
上呼吸道感染	33	34
支氣管炎	7	10
肺炎	4	6
咽炎	2	3
泌尿生殖系統		
尿道感染	4	6

胃腸的不良反應

在安慰劑組及 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療組發生選定的胃腸的不良反應率為：消化不良(10% vs.12%)、腹瀉(5% vs.7%)及腹痛(5% vs.6%)。

肌肉骨骼的不良反應

在安慰劑組及 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療組發生選定的肌肉骨骼不良反應率為：背痛(12% vs.14%)、關節痛(14% vs.14%)及肌痛(5% vs.6%)

2. 上市後經驗

上市後使用 ibandronate 注射劑發現下列不良反應，因為這些反應是從不確定規模的族群之自願性通報，並非總是能夠確實地估計發生頻率，或確立與藥物暴露量因果關係。

過敏症:過敏反應包括致命的過敏反應，血管神經性水腫，氣喘惡化，支氣管痙攣，皮疹，史蒂芬斯－強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)多形性紅斑和大皰性皮膚炎[參見禁忌、警語及注意事項]。

低血鈣症：低血鈣症[參見警語及注意事項]。

腎毒性：急性腎衰竭[參見警語及注意事項]

顎骨壞死：顎骨壞死及其他顏面部位包括外耳道之骨壞死[參見警語及注意事項]

肌肉骨骼疼痛：骨頭、關節或肌肉疼痛（肌肉骨骼疼痛）、可調嚴重或致殘[參見警語及注意事項]

非典型股骨骨折：非典型、低能量、低創傷之股骨骨折[參見警語及注意事項]

眼部炎症：虹膜炎和葡萄膜炎。在使用其他雙磷酸鹽類藥物的某些案例，這些事件必須到停用雙磷酸鹽類藥物之後才會消退。

【藥物交互作用】

1. Melphalan/Prednisolone

靜脈注射投與的 melphalan (10 毫克/平方公尺)及口服投與的 prednisolone (10 毫克/平方公尺)都不會與靜脈注射投與的 ibandronate (6 毫克)產生交互作用。[參見臨床藥理學]

2. Tamoxifen

口服投與的 30 毫克 tamoxifen 與靜脈注射投與的 2 毫克 ibandronate 之間並無任何交互作用。[參見臨床藥理學]

3. 骨頭顯影劑

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。

【使用在特殊族群】

1. 懷孕

風險摘要

Ibandronate 不適用於具有生殖潛力的婦女。

孕婦使用 ibandronate 並無任何數據顯示任何與藥物有關的風險。在大鼠的生殖毒性研究中，在投與大於或等於人類曝露量為靜脈注射 3 毫克建議劑量的 2 倍時，ibandronate 導致難產、母鼠死亡、出生後幼鼠早夭及幼鼠體重減輕。

在大於或等於人類曝露量的 18 倍時發現，幼鼠牙齒生長異常。對懷孕母鼠投與大於或等於人類曝露量的 47 倍時，在幼鼠發生腎臟發育毒性。

同樣地，在大於或等於人類曝露量的 5 倍時，胎兒體重與幼鼠生長速度有降低的現象。

在兔子的生殖毒性研究中，投與相當於人類建議劑量的 19 倍時，ibandronate 導致母兔死亡、母兔體重增加幅度降低、幼兔體形因骨骼溶蝕速率升高而減小、以及胎兒體重降低(請參見數據)。

數據

動物數據

針對懷孕母鼠於交配後第 17 天至生產後第 20 天期間靜脈注射投與大於或等於人類曝露量的 2 倍時，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。大於或等於人類曝露量的 4 倍時，發現出生體重降低的現象。在大於或等於人類曝露量的 18 倍時發現，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。

在其它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而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投與大於或等於人類曝露量的 47 倍時，會導致胎兒的腎盂輸尿管(RPU)症候群發生率升高。

在這項自然生產研究中，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，在大於或等於人類曝露量的 5 倍時，胎兒體重與幼鼠生長速度有降低的現象。

針對懷孕母兔於器官形成期間靜脈注射投與相當於人類建議劑量的 19 倍時，發現母兔死亡、母兔體重增加幅度降低、幼兔體形因骨骼溶蝕速率升高而減小、以及胎兒體重降低的現象。

在大鼠的研究中，所使用許多人類曝露量，是以每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下，以累積 AUC 為比較基礎。

在兔子的研究中，所使用許多人類曝露量，是以每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下，以累積劑量/體表面積為比較基礎。

針對懷孕動物在母鼠投與 0.05、0.1、0.15、0.3、0.5 或 1 毫克/公斤/天；

在兔子投與 0.03、0.07 或 0.2 毫克/公斤/天。

2. 授乳

風險摘要

Ibandronate 不適用於具有生殖潛力的婦女。

Ibandronate 是否存在人類乳汁中、ibandronate 是否影響以母乳餵養

之嬰兒或影響泌乳量並無任何資訊。Ibandronate 存在於大鼠乳汁中(參見數據)。這些數據的臨床相關性尚不清楚。

數據

動物數據

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 0.4 ng/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。

3. 小兒之使用

Ibandronate 對小兒病患的安全性及有效性尚未確立。

4. 老年人之使用

在接受 **ibandronate** 注射劑**3 毫克每3 個月施打一次劑型治療 1 年**的患者中，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。

5. 腎功能不全患者

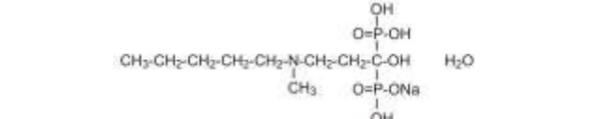
Ibandronate 注射劑不可用於併有嚴重腎功能不全的患者(**肌酐清除率小於 30 mL/min**)[**參見警語及注意事項**]

【過量】

在 **ibandronate** 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、低磷酸血症及低血鎂**。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**靜脈注射葡萄糖酸鈣、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**。

【說明】

Ibandronate sodium 是一種可抑制蝕骨細胞(osteoclast)所媒介之骨骼溶蝕作用(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 C₈H₂₂NO₇P₂Na·H₂O，分子量为 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：



本品僅供靜脈注射使用。本品為一無菌、澄清、無色、並預先充填於針筒中的立即可用溶液。

【臨床藥理學】

1. 作用機轉

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

2. 藥效學

針對停經後婦女所進行的研究顯示，0.5 毫克至 3 毫克之劑量下的 ibandronate 注射劑會產生代表骨骼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。由於骨骼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，骨骼生成作用的指標(骨鈣素[osteocalcin])也會跟著出現變化。

一項針對 ibandronate 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次劑型與 ibandronate 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 1 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。在意圖治療(intent-to-treat, 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 注射劑)和 62% (ibandronate 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。

3. 藥物動力學

分佈

靜脈注射投與 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 2000 ng/mL (接近靜脈注射後的最高血清 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。

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含會涉及排泄其它藥物的酸性或鹼性傳輸系統。

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，靜脈注射或口服投與後分別會於 3 及 8 小時內降至 C_{max} 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骼吸收。

4. 在特殊族群之藥物動力學

兒童

目前尚未曾針對小於 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 在人體的代謝並未明瞭，因此，老年病患與年輕病患在 ibandronate 之排除方面的唯一差異預應該和腎功能隨年齡改變而降低有關[參見使用在特殊族群]。

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酐清除率(CLcr)呈線性關係。

靜脈注射投與一劑 0.5 毫克的 ibandronate 之後，肌酐清除率為 40 至 70 毫升/分鐘之患者的曝露量(AUC_∞)要比肌酐清除率高於 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，嚴重腎功能不全患者(肌酐清除率小於 30 毫升/分鐘)的曝露量要比肌酐清除率相當於或高於 80 毫升/分鐘之受試者中所見的曝露量升高 2 倍以上[參見劑量與用法及使用在特殊族群]。

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。

5. 藥物交互作用

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，靜脈注射投與的 melphalan (10 毫克/平方公尺)及口服投與的 prednisolone (10 毫克/平方公尺)都不會與同時靜脈注射投與的 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，口服投與的 30 毫克 tamoxifen 與靜脈注射投與的 2 毫克 ibandronate 之間並無任何交互作用。

【非臨床毒性】

1. 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，(公鼠與母鼠的全身曝露量分別為人類曝露量的 3 倍與 1 倍)，在公鼠與母鼠中皆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，(公鼠與母鼠的曝露量分別高達人類曝露量的 96 倍與 14 倍)，結果在公鼠與母鼠中皆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，腎上腺包膜下腺瘤/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(人類曝露量的 32 至 51 倍)的試驗組中達到其統計意義的程度。目前並不清楚這些發現和人類的關聯性。

在人類與齧齒目動物曝露量的比較，是以每 3 個月靜脈注射 3 毫克之建議劑量下，以累積 AUC 為比較基礎。

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 在體內小鼠做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，以靜脈注射投與 1.2 毫克/公斤/天(人類曝露量的 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，在靜脈注射大於或等於 0.3 毫克/公斤/天(人類曝露量的 40 倍)的劑量下有精子生成量降低及精子形態改變的現象。

2. 動物藥理學

動物研究已證實 ibandronate 是一種蝕骨細胞媒介性骨骼溶蝕作用的抑制劑。在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 可抑制骨骼溶蝕作用並增加骨骼體積。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，此劑量為已模式中之一最低抗溶蝕劑量(0.005 毫克/公斤/天)的 1000 倍，並且是已切除卵巢之高齡大鼠的最理想抗溶蝕劑量的 5000 倍。這表示治療劑量下的 ibandronate 注射劑不太可能會引發軟骨症。

對已切除卵巢的大鼠或猴子長期每天投與或間歇投與 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 毫克之劑量的 8 至 4 倍的劑量下(比較依據為依體表面積[毫克/平方公尺]及 AUC 予以標準化後的累積劑量)，大鼠和猴子的脊椎的 BMD、小標密度及生物力學強度會以和劑量成比例的模式升高。Ibandronate 可維持尺骨和股骨頭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。

【臨床研究】

治療停經後骨質疏鬆症

每季施打一次的靜脈注射劑

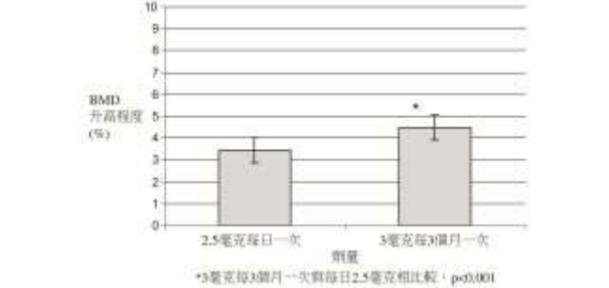
Ibandronate 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次劑型的有效性與安全性已在一項針對 1358 位患有停經後骨質疏鬆症(L1-L4 腰椎 BMD 的 T 分數較基礎值低 2.5 個 SD)之婦女所進行的隨機、雙盲、跨國、不劣性研究中獲得證實。對照組係接受 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑的治療。主要的療效評估指標為治療 1 年後的腰椎 BMD 相對於基礎值的變化，並據以比較靜脈注射治療組與每日口服治療組間的差異。所有患者都每天服用 400 國際單位的維他命 D 與 500 毫克的鈣補充劑。

在骨質密度(BMD)的效用

在意圖治療(Intent-to-treat, ITT)療效分析的結果顯示，經過 1 年之後，使用 ibandronate 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 1.1% (95% CI：0.5%，1.6%；p<0.001；參見圖 1)。治療 1 年之後，ibandronate 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次劑型治療組中的全體骨 BMD 相對於基準值的平均升高程度為 2.1%，ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療組則為 1.5%。

在使用 ibandronate 注射劑 3 毫克每 3 個月施打一次劑型治療後所見的股骨頭與股骨粗隆的 BMD 升高程度也始終高於 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療組。

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



骨 骼 組 織 學

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，其骨骼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。

每日口服錠劑

Ibandronate 每日口服錠劑的有效性與安全性已在一項針對 2946 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。此研究是以每日投與 2.5 毫克，以及間歇投與 20 毫克的口服劑量來評估 ibandronate。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要同時出現兩種狀況：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。

對脊椎骨折的影響

與安慰劑比較，ibandronate 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。

在為期 3 年的研究過程中，使用安慰劑治療之婦女發生新脊椎骨折的風險為 9.6%，而使用 ibandronate 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 3)。

	表 3 在一項 3 年骨質疏鬆症治療研究中，IBANDRONATE 每日口服錠劑對脊椎骨折發生率的影響*			
	發生骨折的病患比例(%)			
	安慰劑 n=975	Ibandronate 2.5 毫克 每日口服錠劑 n=977	絕對風險降 低程度 (%) 95% CI	相對風險降 低程度 (%) 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；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

***惡化的脊椎骨折(Worsening vertebral fracture)定義為在脊椎主體發生新普遍性之脊椎骨折

對非脊椎骨折的影響

Ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑治療無法降低非脊椎骨折之發生率。

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 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%)]之婦女的數值類似。在個別非脊椎部位(骨盆、股骨、腕骨、前臂骨、肋骨、以及髖骨)的骨折發生次數方面，兩個治療組的數值類似。

對骨質密度(BMD)的影響

和安慰劑者相比較，ibandronate 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顯示，ibandronate 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 2.5 毫克每日口服錠劑組中的腰椎 BMD 升高程度為 6.4%，而安慰劑組則為 1.4%(p<0.0001)。表 4 所示即為腰椎、全髖骨、股骨頭及股骨粗隆之 BMD 顯著較安慰劑組升高的情形。

表 4 在為期 3 年的骨質疏鬆症治療研究中，使用 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑或安慰劑治療之患者的 BMD 終點評估值相對於基準值的平均百分比變化*

	安慰劑	Ibandronate 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)
股骨頭	-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。

骨 骼 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(iliaccrest)組織切片評估 ibandronate 2.5 毫克每日口服錠劑對骨骼組織學的影響。骨骼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。

【包裝規格】

3 毫升預填充玻璃注射針筒，100 支以下盒裝。

【貯存】

請存放於 30°C 以下。避免高溫及濕氣。藥品應置於孩童無法取得之處。

含雙磷酸鹽類成分藥品之「病人用藥安全指引」

開始使用吉利康[®]前，請先詳細閱讀此用藥安全指引。如果有任何問題，請詢問您的醫師或藥師，此用藥安全指引並不能取代醫師對您的病情或治療所提出的專業諮詢與建議，用藥期間請務必依照醫師安排，定期回診。

在使用吉利康[®]期間，請保持好個人口腔衛生，並定期至牙科門診追蹤。若需要拔牙、植牙等侵入性之相關手術，請先告知牙醫師您正在使用雙磷酸鹽類藥物，並經醫師評估後始可施行。

1. 藥品中英文商品名：

吉利康[®] (Keybone[®]、IbandronicAcid)。

2. 「關於吉利康[®]您必須了解的資訊」：

- 本藥品屬於雙磷酸鹽類藥物，可用於治療「停經後婦女之骨質疏鬆症 (BMDTSSCORE ≤ 2.5SD)，以減少脊椎骨骨折」。
- 本藥品須由醫師處方使用，病人不可自行購買。
- 長期使用本藥品期間，若您發現下列疑似症狀時，請立即諮詢您的醫師：
 - 持續感覺口腔牙齦疼痛、腫脹、化膿、唇或顏面麻木感、牙齒鬆動或脫落、齒槽骨暴露、牙齒傷口無法癒合等症狀，您可能有關骨壞死的風險。
 - 持續感覺到大腿、鼠蹊部或腹部疼痛，您可能非典型性大腿骨骨折的風險。
- 應請定期回診，讓醫師評估藥品療效與需求性。
- 本藥品用於兒童之安全性及療效未知，無特殊臨床需求或醫師指示，不建議用於兒童。
- 不宜使用本藥品的情形(須配合專業臨床判斷)：

口服劑型	注射劑型
血鈣過低	
對吉利康 [®] 或其任何成分過敏。完整成分列表請參閱本藥品說明書【賦型劑】段	
腎功能嚴重不全	
有某些時刻(連接口腔到胃部的管道)或消化問題	—
無法站立或直坐至少30分鐘	—

3. 使用吉利康[®]同時已了解以下事項

- 已經由醫師確認我的口腔狀況，包括無明顯牙齦流血、疼痛或發炎等狀況。
- 如有下列情形會主動告知您的醫師：
 - 即將或正進行牙科手術、拔牙等侵入性牙科治療。
 - 嘴巴或牙齒有任何問題。
 - 曾服用過或正在服用雙磷酸鹽類或其他抗骨鬆症藥品。
 - 目前正在服用類固醇藥品或有糖尿病。
 - 吸菸。
 - 曾經罹患過癌症。
 - 懷孕、哺乳。
- 使用吉利康[®]期間應注意事項
 - 每天保持餐後及睡前刷牙習慣以維持口腔清潔，並經常漱口以保持口腔濕潤。
 - 每天用鏡子檢查口腔牙齦，若出現牙齦疼痛、腫脹、化膿、唇或顏面麻木感、牙齒鬆動或脫落、齒槽骨暴露、牙齒傷口無法癒合等症狀時，應告知您的醫師或牙醫師。
 - 定期至牙科診所接受口腔檢查，若需要進行拔牙、植牙等侵入性之相關手術時，主動告知牙醫師，目前您正在使用雙磷酸鹽類成分藥品。
 - 若持續出現任何大腿、腹部或鼠蹊部疼痛的情形時，應告知您的醫師。
- 本病人用藥安全指引僅提供最重要之藥品安全訊息，更多詳細內容請參閱盒內藥品說明書(仿單)，或諮詢您的醫師或藥師。
- 如有任何藥品安全方面的疑慮請諮詢本公司，諮詢專線：**【0800092929】**。如果您懷疑發生了與藥品相關的不良反應，請盡快諮詢您的醫師或藥師，或通報至全國藥物不良反應通報中心。(02-2396-0100 ；<https://adr.fda.gov.tw/Manager/WebLogin.aspx>)

	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、1001-1 號 TEL:886-6-5984121(代號) FAX:886-6-5981845

090519-04