

杏骨樂[®] 膠囊400毫克

Sinclote[®] Capsules 400mg "Sinphar"

1. 藥品名稱

杏骨樂膠囊400毫克。

2. 成份

本品每膠囊含400mg Disodium clodronate。

3. 臨床特性

3.1 適應症

惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移，惡性高血鈣症。

3.2 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。

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。

當clodronate每日服用一次時，最好在清晨空腹時服藥，並喝一大杯開水，服藥後一小時內病患應避免飲食和喝水。

Clodronate絕不可與牛奶、含鈣或其他兩價陽離子的食物或藥品併用。因為它們會破壞Clodronate之吸收。若分次服用，應在兩餐之間服用，最好是飲食或喝水後至少兩小時或食前一小時服藥。

每天1600mg的劑量可單次或分二次給藥。

● 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。一般建議以每天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。

3.3 禁忌

對雙磷酸鹽類 (biphosphonates) 有過敏反應之病患禁用本藥。絕不可與其他雙磷酸類併用。

3.4 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3.2劑量與給藥方法)。

3.5 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 (biphosphonates) 併用。

Clodronate與非固體類抗發炎鎮痛劑 (NSAIDs) 併用時曾有腎功能不良之報告，最常見的是diclofenac。

Clodronate與胺基配醣類抗生素 (aminoglycosides) 同時使用時應注意，因會增加低血鈣症之危險性。

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，若clodronate與兩價陽離子之食品或藥物，如制酸劑或鐵劑併用時，clodronate之生體可用率會明顯下降。

3.6 懷孕與授乳

雖然動物實驗中clodronate會穿過胎盤到胎兒，但在人體是否會分泌至乳汁及傳至胎兒仍屬未知。而且也不知道clodronate是否會傷害胎兒或影響生育，因此，懷孕和授乳婦女不應使用clodronate，除非治療效益明顯高於危險性。

3.7 對開車及操作機械的影響

Clodronate對開車及操作機械沒有任何影響。

3.8 不良反應

最常報導的不良反應包括噁心、嘔吐與腹瀉，約有10%的病患會發生這些現象，然而這些症狀通常十分輕微，且較常發生在高劑量使用時。

這些不良反應在口服及靜脈輸注治療中皆可能發生，但可能會有發生頻率的的不同。

● 新陳代謝及營養失調

常見：無症狀的低血鈣症。

罕見：有症狀的低血鈣症。

觀察到的血鈣降低常伴隨有副甲狀腺兩蒙升高現象。

鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 血漿濃度也曾有受改變的報導。有轉移疾病的病患其可能因為肝及骨頭疾病的轉移而令鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 升高。

● 呼吸、胸部及中隔失調

極罕見：Aspirin過敏氣喘的病人引起呼吸功能衰竭。過敏反應以呼吸障礙顯現。

● 胃腸道障礙

常見：噁心、嘔吐與腹瀉等，通常都十分輕微。

● 肝膽失調

常見：轉胺酶 (aminotransferases) 之血漿濃度上升，但通常在正常範圍內。

罕見：轉胺酶 (aminotransferases) 之血漿濃度上升超過正常值的兩倍，但沒有連帶的肝功能損傷。

● 皮膚及皮下組織病症

罕見：符合過敏性皮膚反應的皮膚症狀。

● 腎及泌尿病症

罕見：腎功能受損 (血清肌酸 (serum creatinine)、蛋白尿增加)，嚴重的腎損傷，特別是在快速輸注高劑量的clodronate之後 (劑量指示請參考3.2劑量章節)。

3.9 藥物過量

● 症狀

靜脈輸注高劑量的clodronate曾有增加血清肌酸 (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。

4. 藥理作用

4.1 藥效學特性依文獻記載

Clodronate，化學構造為雙磷酸鹽 (bisphosphonate)，類似天然之焦磷酸鹽 (pyrophosphate)。雙磷酸鹽與礦質化組織如骨頭之親和力很強。在體外，它們可抑制磷酸鈣 (calcium phosphate) 的沉澱，阻礙它們轉變成氫氧磷灰石 (hydroxyapatite)，延緩磷灰石由小結晶聚成大結晶，減緩這些晶體的溶解。

然而clodronate最重要的機轉在抑制蝕骨性骨吸收作用。Clodronate以若干方式來抑制骨吸收。對生長中的大鼠，高劑量的clodronate可抑制骨吸收，令長骨的幹端 (metaphyses) 變寬。

對切除卵巢的大鼠，可使用每週皮下注射3mg/kg的低劑量抑制骨吸收。藥理劑量可防止骨頭強度的衰退。Clodronate的藥理效應在不同型式包括骨質疏鬆，動情素不足等的臨床前實驗模式中皆顯現出效果。Clodronate可抑制由劑量決定的骨吸收，對骨頭的鈣化及其他骨頭品質上的特性不會有不良影響。Clodronate也可抑制實驗中腎臟性骨發育不全的骨吸收作用。

Clodronate抑制人體骨吸收作用的能力在組織學、動力學及生化學的研究上都已獲得確認。然而真正抑制骨吸收的機轉仍有部分尚未明白。Clodronate可抑制破骨細胞 (osteoclasts) 的活性，降低血鈣濃度，減少鈣及hydroxyproline由泌尿道的排除。對停經前及停經後的婦女，Clodronate可以防止因乳癌引起在髖部及腰部脊椎的骨質流失。以抑制骨吸收的劑量單獨使用clodronate，對人類正常骨頭礦質化未觀察到任何影響，但對乳癌及多發性骨腫瘤病患則有降低骨折率的發現。

4.2 藥學動力學依文獻記載

● 吸收

與其他雙磷酸鹽相同，clodronate在胃腸道的吸收效果差，約只有2%會被吸收。但Clodronate的吸收速度快，單一口服劑量服用30分鐘後可達最高血中濃度。因clodronate與鈣及二價陽離子有高度親和力，故當clodronate與含二價陽離子的飲食或藥物一起服用時，幾乎無法被吸收。在一研究中，以早餐前2小時給clodronate為對照組，發現給藥與早餐間隔1小時或半小時皆會減少clodronate的生體可用率，但其間的差異在統計學上不明顯 (相對的生體可用率分別為91%和69%)。雖然胃腸道吸收的個別差異很大。但長期治療時clodronate的吸收是穩定的。

● 分佈與排除

Clodronate與血漿蛋白的結合性很弱，其分佈體積 (Vd) 是20-50L。Clodronate的血清廓清過程分為兩個極清楚、不同的階段：分佈期 (distribution phase) 半衰期約2小時和非常緩慢的廓清期 (elimination phase) 因clodronate牢牢的與骨質結合。Clodronate主要經由腎臟排除，約80%被吸收的clodronate會在接下來幾天的尿液中出現。與骨頭結合的clodronate (約吸收量的20%) 排除較慢。腎臟廓清率約為血漿廓清率的75%。

● 病患特徵

因clodronate影響骨頭，故clodronate的血漿或血液濃度與治療效果及不良反應之間沒有明顯的關係。除了腎功能不全者其clodronate的腎臟廓清率降低外，其藥學動力學值不被任何年齡、藥物代謝、或其他病理情況上的因素所影響。

4.3 臨床前安全性資料依文獻記載

● 急性毒性

對大鼠、小鼠的單一劑量研究中得到下列的LD50值

口服給藥	靜脈給藥
>3600mg/kg (小鼠)	160mg/kg (小鼠)
2200 mg/kg (大鼠)	120mg/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，可能因低血鈣症狀所致。

● 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transaminases的上升)。

● 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。

5. 藥劑特性

5.1 貯存期限

2年。過期勿用。

5.2 貯存注意事項

低於25°C儲存。

5.3 外形與包裝

8~1000粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝

5.4 使用指導

妥善儲存，勿讓兒童接觸。

本藥須由醫師處方使用

衛署藥製字第047874號

G-9019號

cGMP



杏輝藥品工業股份有限公司

SINPHAR PHARMACEUTICAL CO., LTD.

台灣宜蘭縣冬山鄉中山村中山路84號

84, CHUNG SHAN ROAD, CHUNG SHAN VILLAGE, TUNG-SHAN SHINE, I-LAN, TAIWAN

服務專線：(0800)021053-015151

website: http://www.sinphar.com

IT-1600-01