衛署藥製字第 049787 號(G-10329)

可骨華 錠 70 毫克
Covaxin Tablets 70mg
(Alendronate Sodium Trihydrate)

Alendronate(Alendronate sodium)為一bisphosphonate，是一種對蝕骨細胞所引起之骨再吸收作用有效的專一性抑制劑。Bisphosphonates（雙磷酸鹽類）是 pyrophosphate 之合成類似物，會與骨中 hydroxyapatite(羥磷灰石)結合。

成分、劑量

Each tablet contains：

Alendronate Sodium Trihydrate…………………………………………… 91.372mg
（equivalent to Alendronic Acid……………………………………… 70mg）

賦 形 劑

Mannitol、Microcrystalline Cellulose、Crospovidone、Polyvinyl Pyrrolidone K-30、Talc、Magnesium Stearate。

臨床藥理學（依文獻記載）

藥物動力學

吸收

相較於靜脈給藥（IV）參考劑量，於整夜空腹後，在正常早餐前 2 小時給予 alendronate，其劑量範圍從 5 至 70 毫克，女性之平均口服生體可用率為 0.64%，而男性口服之生體可用率為 0.6%，與女性數值相似。無論於正常早餐前 1 小時或半小時服用 alendronate，其生體可用率下降程度相似（大約 40%）。由骨質疏鬆之臨床試驗中得知，Alendronate 於每天食用第一份食物或飲料至少 30 分鐘之前服用，即有療效。

無論與正常早餐同時或 2 小時內服用 Alendronate，其生體可用率均很低。Alendronate 與咖啡或柳橙汁一同併服時，生體可用率降低大約 60%。

健康受試者口服 prednisolone（20 毫克一天三次，為期五天），造成 Alendronate 之口服生體可用率臨床上平均增加範圍為 20 至 44%。

分佈

於大白鼠之動物試驗中顯示，靜脈投予 1mg/kg 劑量後，Alendronate 短暫分佈於軟組織，然後快速地再分佈於骨組織中，或排泄於尿液中。於人體中，達穩定態之平均分佈體積（不包括骨組織），為至少 28 升。給予口服治療劑量後之血漿中藥物濃度過低（低於 5ng/mL），以致於無法偵測分析。於人體血漿中之蛋白質結合率大約為 78%。

代謝

目前尚無資料顯示，Alendronate 於動物或人體中會被代謝。

排泄

靜脈給予單一劑量〔^{14}C〕Alendronate 之後，於 72 小時內大約有 50%放射性被排除於尿液中，而於糞便中發現有少量或近於無之放射性。 靜脈給予單一劑量 10 毫克後，Alendronate 之腎清除率為 71mL/min，全身清除率未超過 200mL/min。靜脈給予 6 小時內之血漿濃度下降超過 95%。評估人體中之末端半衰期（terminal half-life）超過 10 年，反應出 Alendronate 由骨骼釋出。

特殊族群

兒童：在兒童和成人所觀察到 alendronate 的口服生體可用率相當，然而，不建議將 Alendronate 使用於兒童。

性別：在生體可用率及靜脈注射一劑 alendronate 後經尿液排出的劑量比率方面，男性和女性的表現大致相當。

老年人：

Alendronate 在老年人體內的生體可用率與移行概況（尿液排泄）和較年輕的病患大致相當。因此並不須調整 alendronate 的劑量（亦請參見用法用量欄）。

腎功能不全：

臨床前的研究顯示，在腎衰竭的大鼠中，血漿、腎臟、脾臟和脛骨都會出現藥物含量升高的現象。在健康對照組中，未沉積於骨骼的藥物很快就會排入尿液。對年輕公鼠靜脈注射投予累計 35mg/kg 的劑量 3 週之後，並未發現骨吸收飽和的跡象。就腎功能患者不全的患者而言，雖然目前尚無相關的臨床資料，但很可能和動物研究的結果一樣，alendronate 經由腎臟排除的作用也會降低。因此，腎功能不全的患者可能會出現 alendronate 在骨骼中之蓄積量略為偏高的現象。對輕至中度腎功能不全（肌酸酐廓清率 35 至 60mL/min）的患者，並不須調整劑量。Alendronate 並不建議用於腎功能不全狀況較為嚴重（肌酸酐廓清率<35mL/min）的患者，因為目前仍缺乏對腎衰竭患者使用 alendronate 的經驗。

肝功能不全：

由於有證據顯示，alendronate 在體內並不會代謝或經由膽汁排泄，因此並未針對肝功能不全的患者進行過任何研究。不須調整劑量。

臨床研究（依文獻記載）

治療骨質疏鬆症

對骨質密度的影響

已在四項為期二或三年的雙盲或安慰劑對照性臨床研究中證實，Alendronate 10 毫克每日一次對患有骨質疏鬆症之停經後婦女的療效。其中包括兩項設計幾乎完全相同的大型、三年、多中心研究，一項是在美國進行的研究，另一項則是在 15 個不同國家中所進行的研究（跨國研究），這兩項研究分別收錄 478 位與 516 位患者。下表所示為在各研究的第三年時，接受每日 Alendronate 10 毫克治療之患者的腰椎、股骨頸及股骨轉子的骨質密度（BMD）和使用安慰劑治療之患者相比的平均增加程度。

停經後婦女骨質疏鬆症治療研究

第三年時 Alendronate 10 毫克/日組和安慰劑組相比的 BMD 增加程度

研究	腰椎 平均變化% （SE）	股骨頸 平均變化% （SE）	股骨轉子 平均變化% （SE）
美國研究	10.34（0.51）	6.26（0.70）	8.32（0.72）
跨國研究	7.35（0.43）	5.49（0.72）	7.22（0.89）
綜合分析	8.82（0.43）	5.90（0.50）	7.81（0.56）

這兩項研究的綜合分析顯示，經過三年之後，使用安慰劑治療之患者中的腰椎、股骨頸及股骨轉子的 BMD 都有明顯降低的現象，降低的程度介於 0.65%與 1.16%之間。在各項研究中使用 Alendronate 10 毫克/日治療的患者，其中各檢測部位和基礎值相比及和安慰劑組相比都有極為明顯的增加現象。在這兩項研究中，全身 BMD 也有明顯增加的現象，這表示脊椎及髖骨骨質增加的現象並非以其它骨骼部位為代價的結果。BMD 增加的現象在三個月後即明顯可見，並且在整個三年治療期間都呈現持續增加的現象。在這些研究的兩年延長研究期間，使用 Alendronate 10 毫克/日治療可使腰椎和股骨轉子的 BMD 持續增加（第三年與第五年間的絕對額外增加程度：腰椎，0.94%；股骨轉子，0.88%）。股骨頸、前臂及全身的 BMD 則維持不變。由此可見，Alendronate 逆轉骨質疏鬆症的進展與過程。不論年齡、種族、骨代謝轉換率基礎值、腎功能、以及是否與廣泛的常用藥物併用，Alendronate 具有相似的療效。研究人員亦曾針對使用 Alendronate 10 毫克/日治療一或兩年的停經後骨質疏鬆症患者評估停止治療的影響。在停藥之後，骨代謝轉換率會逐漸回復到治療前的程度，且 BMD 不會再繼續增加，但並未發現骨質加速流失的現象。這些數據顯示，使用 Alendronate 治療必須持之以恆，才能產生使骨質逐步增加的效果。

已在一項針對患有骨質疏鬆症之停經後婦女所進行的一年、雙盲、多中心研究中證實 Alendronate 一週一次 70 毫克（n = 519）與 Alendronate 每日 10 毫克（n = 370）的治療相等性。在 70 毫克一週一次的治療組中，治療一年後的腰椎 BMD 和基礎值相比較的平均增加程度為 5.1%（4.8,5.4%;95% CI）,在每日 10 毫克治療組中則為 5.4%（5.0,5.8%;95% CI）。在其他骨骼部位的 BMD 增加程度方面，兩個治療組的表現也大致相當。這些數據驗證 Alendronate 一週一次 70 毫克在降低骨折發生率方面將可提供和每日一次療法相當之效果的期望（參見下文）。

對骨折發生率的影響

為評估 Alendronate 對脊椎骨折發生率的影響，研究人員將美國研究與跨國研究合併在一起，進行比較安慰劑組和 Alendronate 綜合劑量治療組（使用 5 或 10 毫克治療三年，或先使用 20 毫克治療兩年，再使用 5 毫克治療一年）的分析。在使用 Alendronate 治療的患者中，發生一次（含）以上脊椎骨折的病患比例較使用安慰劑的患者降低的程度達到兼具統計意義與臨床意義的 48%（分別為 3.2%和 6.2%）。另外也發現，脊椎骨折總發生次數的降低程度甚至更大（分別為每 100 位患者 4.2 次與 11.3 次）。此外，在發生任何脊椎骨折的患者中，使用 Alendronate 治療者的身高縮減程度較小（分別為 5.9 毫米與 23.3 毫米），這是因為骨折的發生次數與嚴重程度都降低的緣故。

骨折干預試驗（FIT）係由兩項停經婦女研究所組成：針對在基礎期至少有一處脊椎（壓迫性）骨折之患者所進行的三年研究，以及針對骨質偏低但在基礎期無脊椎骨折現象之患者所進行的四年研究。

骨折干預試驗：三年研究（在基礎期至少有一處脊椎骨折的患者）

這項隨機、雙盲、以安慰劑進行對照組、並收錄 2027 位患者的研究（Alendronate 治療組，n = 1022；安慰劑組，n = 1005）顯示，使用 Alendronate 治療可使三年骨折發生率呈現兼具統計意義及臨床意義的降低現象，其結果如下表所示。在五項骨質疏鬆症治療研究（參見上文）的綜合分析中，髖骨和腕骨骨折的發生率也有比例相近的降低現象。

Alendronate 在 FIT 的三年研究中對骨折發生率的影響
（在基礎期有脊椎骨折現象的患者）

發生骨折的患者：脊椎骨折（依 X 光檢查結果進行診斷）	病患比例（%）		骨折發生率降低程度（%）
	Alendronate（n = 1022）	安慰劑（n = 1005）	
≧1 次新發生脊椎骨折	7.9	15.0	47***
≧2 次新發生脊椎骨折	0.5	4.9	90***
疼痛性（臨床）骨折			
≧1 次疼痛性脊椎骨折	2.3	5.0	54**
任何疼痛性骨折	13.8	18.1	26**
髖骨骨折	1.1	2.2	51*
腕骨（前臂）骨折	2.2	4.1	48*

脊椎骨折分析中的可評估人數：Alendronate 組，n = 984；安慰劑組，n = 966 *p＜0.05，**p＜0.01，***p ＜0.001

此外，在這群基礎期有脊椎骨折現象的患者中，使用 Alendronate 治療亦明顯降低因任何原因而住院治療的發生率（分別為 25.0%與 30.7%，降低 20%）。此差異似乎和骨折發生率降低有關，至少是部份相關。

骨折干預試驗：四年研究（骨質偏低但在基礎期無脊椎骨折現象的患者）

這項隨機、雙盲、以安慰劑進行對照、並收錄 4432 位患者的研究（Alendronate 治療組，n = 2214；安慰劑組，n = 2218）顯示，骨折發生率可因使用 Alendronate 而降低。這項研究的目的為收錄患有骨質疏鬆症的婦女，即基礎股骨頸 BMD 較年輕成年女性的平均值低至少兩個偏差值的婦女。不過，由於股骨頸 BMD 的標準值後來又經過修訂，因此使有 31%的患者未能符合這項收錄標準，這項研究也因而涵蓋了患有骨質疏鬆症及未患有骨質疏鬆症的婦女。骨質疏鬆症患者方面的研究結果如下表所示。

Alendronate 在 FIT 的四年研究中對骨質疏鬆症患者†之骨折發生率的影響
（在基礎期無脊椎骨折現象的患者）

	病患比例（%）		骨折發生率降低程度（%）
	Alendronate（n = 1545）	安慰劑（n = 1521）	
發生骨折的患者：			
≧1 次疼痛性骨折	12.9	16.2	22**
≧1 次脊椎骨折††	2.5	4.8	48**
≧1 次疼痛性脊椎骨折	1.0	1.6	41†††
髖骨骨折	1.0	1.4	29†††
腕骨（前臂）骨折	3.9	3.8	None

†基礎股骨頸 BMD 較年輕成年女性的平均值低至少兩個標準偏差值

††脊椎骨分析中的可評估人數：Alendronate 組，n = 1426；安慰劑組，n = 1428

†††不具統計意義

p = 0.01，*p < 0.001

男性

在一項針對 Alendronate 每日一次 10 毫克所進行的兩年、雙盲、安慰劑對照性、多中心研究中，一共收錄 241 位 31 至 87 歲（平均 63 歲）的男性受試者。經過兩年之後，在接受 Alendronate 10 毫克/日治療的男性受試者中，BMD 相對於安慰劑組的平均增加程度為：腰椎 5.3%；股骨頸 2.6%；股骨轉子 3.1%；全身 1.6%（所有 p 值皆≦0.001）。

在一項針對 Alendronate 一週一次 70 毫克所進行的一年、雙盲、安慰劑對照性、多中心研究中，一共收錄 167 位 38 至 91 歲（平均 66 歲）的男性受試者。經過一年之後，下列部位的 BMD 相對於安慰劑組的平均增加程度都具有統計上的意義：腰椎 2.8%（p≦0.001）；股骨頸 1.9%（p=0.007）；股骨轉子 2.0%（p≦0.001）；全身 1.2%（p=0.018）。這些 BMD 的增加程度和每日一次 10 毫克研究中的第一年觀察結果大致相當。

適 應 症

停經婦女骨質疏鬆症之治療。

治療男性骨質疏鬆症，以增加骨密度。

說明：

（1）停經後婦女骨質疏鬆症之治療以達到預防髖部及脊柱(椎骨壓縮性骨折)的骨折。對於具有發展成為骨質疏鬆症之危險性的停經後婦女，Alendronate 可用於骨質疏鬆症之預防以降低未來骨折的危險性。

（2）目前尚未有樞紐性試驗證明本品可以降低男性骨折發生率。

本藥須由醫師處方使用。

用法用量

Alendronate 必須於每天食用第一份食物、飲料或其它藥物至少半小時 之前以一杯白開水一起伴服。其他飲料(包括礦泉水)、食物及一些藥物可能會降低 Alendronate 之吸收(請參看藥物交互作用)。

為了促使藥錠抵達胃部進而減少對食道部位刺激的可能性，Alendronate 必須只能在早晨起床後以**一整杯**的白開水伴服，**而且病人在服藥後至少維持上半身直立 30 分鐘**，並一直到吃過當天第一份食物之後才可躺下。Alendronate 不可在睡前或未起床前服用。若沒有依照這些指示服用的話，將可能增加食道部位不良反應的危險性(參見注意事項)。

如果來自飲食的鈣質和維他命 D 攝取量不足時，病患應補充足夠之鈣質及維他命 D(參見注意事項)。醫師應考量來自於維生素補充劑及飲食之維生素 D 攝取量。

對於年老者或患有輕度至中度腎臟功能不全的病人(creatinine 排除率 35 - 60mL/min)不須調整劑量。Alendronate 不建議使用於較嚴重腎功能不全之病患（creatinine 排除率＜35mL/min），因尚缺乏這類病患之使用經驗，Alendronate 不建議使用於此種病患。於治療期間建議定期檢測 creatinine clearance。

停經婦女及男性患有骨質疏鬆症者之治療：

建議劑量為每週一次，一粒 70mg 錠劑。

禁 忌 症 依文獻記載

- 會延遲食道排空的食道不正常現象，如食道狹窄或弛緩不能。
- 無法站立或坐直至少 30 分鐘者。
- 對本產品中任何成分過敏者不可服用。
- 低血鈣症(請參見注意事項)。

警語及注意事項 依文獻記載

如同其他的 bisphosphonates 製劑一樣，Alendronate 可能會造成上消化道黏膜的局部刺激。

服用 Alendronate 的病患曾發生如食道炎、食道潰瘍及食道黏膜糜爛，極少伴隨食道狹窄或穿孔之食道方面的不良反應。在某些案例，這些症狀是嚴重且須住院治療。因此醫師必須注意病患是否出現可能是食道方面反應的病徵或症狀，而且須告知病患若發生吞嚥困難、嚥痛、後胸疼痛、新發生的心口灼熱或心口灼熱惡化，須停用 Alendronate 及就醫。

若病患服用 Alendronate 後躺下，或沒有伴服一整杯的白開水，或食道刺激的情況發生後仍繼續服用 Alendronate，則產生嚴重食道方面不良反應的危險性會較大。因此，提供病患並讓病患了解完整的服藥準則是非常重要的(亦請參見用法用量)。

雖然長期的臨床試驗並未觀察到胃潰瘍及十二指腸潰瘍之發生率增加，然而有極少數(上市後的觀察)胃潰瘍及十二指腸潰瘍的案例報告，其中有些是嚴重且併有併發症。

因為 Alendronate 有可能刺激上消化道黏膜及可能惡化潛在的消化道疾病，所以對於患有上消化道問題，如吞嚥困難、食道疾病（包括已知的巴瑞特氏食道症）、胃炎、十二指腸炎或潰瘍的病患，使用 Alendronate 時須特別注意。

為了促使 Alendronate 易抵達胃部，進而減少對食道部位刺激可能性，應告知病患 Alendronate 需與**一整杯**的白開水伴服，**且服藥後至少半個小時內不可躺下**，並一直到吃過當天第一份食物之後才可躺下。病患不可咀嚼或吸吮錠劑，因為有可能會引起口咽部位的潰瘍。須特別告知病患不可在睡前或起床前先服用 Alendronate。而且須告知病患若不遵守指示服藥，可能會增加發生消化道問題的危險性。須告知病患若產生食道方面的症狀時 (如 吞嚥困難或疼痛、後胸疼痛或新發生的心口灼熱，或心口灼熱惡化)，則須停止使用 Alendronate 並洽詢醫師。

牙科

已有病患服用 bisphosphonates 包含 alendronate 發生顎骨壞死（ONJ）之報告。已知發生顎骨壞死的危險因子，包括侵入性牙科手術（例如：拔牙、植牙、骨骼手術）、癌症、伴隨的治療（例如：化學療法、放射治療、皮質類固醇治療、血管生成抑制劑治療）、不良的口腔衛生習慣、以及同時發生的疾病（如牙周病及/或其他先前有口腔疾病病史、貧血、凝血病變、感染及假牙裝配不當）及抽菸。顎骨壞死之風險會隨著用藥時間增高而提高。

對於需要進行侵入性牙科手術的病患，停用雙磷酸鹽類藥物治療可能可以降低顎骨壞死之風險。應由主治醫師及/或口腔外科醫師依臨床診斷主導對患者的處置計畫（management plan），包括每個病人的個別效益/風險評估。

使用雙磷酸鹽類藥物治療時發生顎骨壞死之病患應接受口腔外科醫生的治療照護。在這些病患中，過度的牙科手術可能會使症狀更加惡化。應以個別的效益/風險評估結果為基礎來判斷停止使用雙磷酸鹽類藥物治療。

服用 bisphosphonates 的病患曾發生骨骼、關節及/或肌肉疼痛，於上市後經驗中得知，這些症狀極少被判定為嚴重及/或失能（請參見副作用 -*上市後使用經驗*），發生這些症狀的時間從開始治療後一天至數個月都有，大多數的病患都於停藥後症狀緩解，有一組病患再次服用同一藥品或其他 bisphosphonates 製劑時症狀復發。

少數長期（通常在三年以上）以 bisphosphonates 治療的病患曾發生股骨轉子下及近端股骨幹的低能量骨折。部份是發生於無明顯創傷的壓力性骨折（其中部分為骨質不良性骨折）。有些病患在發生完全骨折之前數週到數月，在其受影響的部位有前驅性的疼痛症狀，通常與壓力性骨折的造影特徵有相關。使用雙磷酸鹽類藥品曾有非壓力性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，醫師應評估是否為壓力性股骨骨折。其中大約三分之一是雙側骨折；因此病患持續發生股骨幹壓力性骨折，應檢查對側股骨。這種情況的報告非常少，且並未以 bisphosphonates 治療的病患也曾發生類似臨床特徵的壓力性骨折。對於懷疑有壓力性骨折的病患應該加以評估，包括已知的原因和風險因素評估（例如，維生素 D 缺乏、吸收不良、糖皮質激素的使用、先前的壓力性骨折、下肢關節炎或骨折、激烈的或增強的運動、糖尿病、長期酗酒），且接受適當的骨科治療。在評估期間根據個別利益/風險評估，有壓力性骨折的病患應考慮中斷 bisphosphonate 治療。

對於服用每星期一錠 Alendronate 的病患，應教導他們如果忘記服藥時，應該在他們想起來後的早晨服用一粒錠劑。在同一天內不可服用二粒錠劑，而且必須根據原先排定的日期，回復到每星期一次一錠的用法。

Alendronate 不建議使用於 creatinine 排除率小於 35mL/min 的病患，或血清 creatinine 大於 1.6mg /dL 的病人(請參見用法用量)。

須考量除了 estrogen 缺乏、老化及使用 glucocorticoid 之外會引起骨質疏鬆症的原因。

服用 Alendronate 前須先治療其低血鈣症(請參見禁忌症)。若病患有其他礦物質代謝的疾病(如維他命 D 缺乏)亦須給予有效地治療。病患有這些情況時，在以 Alendronate 治療期間應該監控血清鈣及低血鈣症狀。由於 Alendronate 會增加骨礦物質，因此可能會發生輕度、無症狀的血清鈣濃度與血清磷酸鹽濃度降低。

雌激素/荷爾蒙補充療法（HRT）

有兩項為期 1 年或 2 年的臨床研究曾針對患有停經後骨質疏鬆症的婦女評估合併使用 HRT（雌激素±黃體素）和 Alendronate 進行治療的結果。這些研究顯示，併用這兩種藥物治療時的安全性與耐受性表現和分別使用時大致相當；不過，併用這兩種藥物治療時，骨更換率受到抑制的程度（針對礦化表面進行評估的結果）要明顯高於分別使用時的總和。目前尚未研究過將 Alendronate 與 HRT 併用對骨折發生率的長期影響（參見副作用之臨床研究中的與*雌激素/荷爾蒙補充療法併用*）。

鈣補充劑/制酸劑

鈣補充劑、制酸劑、以及某些口服藥物可能會干擾 alendronate 的吸收。

因此，患者服用 Alendronate 之後，應等候至少半小時再使用其它的口服藥物。

Aspirin

臨床研究顯示，在同時使用每日劑量超過 10 毫克之 Alendronate 與含 aspirin 之產品進行治療的患者中，上胃腸道不良事件的發生率有升高的現象。

非類固醇抗發炎藥（NSAIDs）

Alendronate 或可應用於正在使用 NSAIDs 治療的患者。一項大部份受試患者都同時使用 NSAIDs 的 3 年對照性臨床研究（n=2,027）顯示，在使用每日 5 或 10 毫克之 Alendronate 治療的患者中，上胃腸道不良事件的發生率和使用安慰劑的患者大致相當。不過，由於使用 NSAID 會伴隨發生胃腸道刺激作用，因此，和 Alendronate 合併使用時應謹慎。

懷 孕 依文獻記載

Alendronate 尚未對懷孕婦女進行研究，故不應給予她們服用。

授乳婦女 依文獻記載

Alendronate 尚未對授乳婦女進行研究，故不應給予她們服用。

小兒科使用 依文獻記載

Alendronate 尚未對孩童進行研究，故不應給予服用。

老人使用 依文獻記載

根據臨床研究顯示，在服用 Alendronate 的有效性或安全性方面，並無與年齡相關之差異。

藥物交互作用 依文獻記載

靜脈注射 ranitidine 已證實會使口服用之 alendronate 的生體可用率增為兩倍。這種生體可用率升高現象的臨床意義，以及口服投予 H_2拮抗劑是否也會引起類似的升高現象，目前仍然不明。

在健康受試者中，口服 prednisolone（連續 5 天，一天三次，每次 20 毫克）並不會使 alendronate 的生體可用率出現具臨床意義的變化（平均升高程度為 20 至 44%）。

含鈣和其它多價陽離子的產品可能會干擾 alendronate 的吸收。

副 作 用(依文獻記載)

臨床研究

因為臨床試驗的執行條件各有不同，一個藥物在臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不能跟臨床試驗中的另一個藥物不良反應發生率相比較，且無法反應在實際上觀察到的發生率。

Alendronate

在最長達五年的臨床研究中，和 Alendronate 有關的不良經驗大多屬於輕微的反應，且通常並不須停止治療。

在臨床研究中，研究人員曾針對近 8,000 名的停經後婦女評估過 Alendronate 的安全性。

停經後的婦女

每日投與 Alendronate 一次

兩項設計完全相同的三年、採安慰劑為對照組的雙盲、多中心研究（美國研究與跨國研究，人數 994 名）顯示，在 196 位使用 Alendronate 10mg/day 治療的患者中，因發生任何不良經驗而停止治療的比例為 4.1%，在 397 位使用安慰劑治療的患者中為 6%。

骨折干預試驗（n=6,459）顯示，在 3,236 位使用 Alendronate 5mg/day 治療 2 年再使用 10mg/day 另外治療 1 年或 2 年的患者中，因發生任何臨床不良經驗而停止治療的比例為 9.1%，在 3,223 位使用安慰劑治療的患者中則為 10.1%。因發生上胃腸道不良經驗而停藥的病患比例為：Alendronate 治療組 3.2%；安慰劑組 2.7%。這些受試對象有 49-54%在基礎期就有胃腸道疾患的病史，並有 54-89%在研究期間曾使用非類固醇抗發炎藥或 aspirin。在這些研究中，被研究人員認定為可能、很可能或確定和藥物有關，且在 Alendronate 治療組或安慰劑組中之發生率≧1%的不良經驗如下表所列。

針對停經後婦女所進行的骨質疏鬆治療研究
被研究人員認定為可能、很可能或確定和藥物有關且
發生率≧1%的不良經驗

	美國研究/跨國研究		骨折干預試驗	
	Alendronate* %（n=196）	安慰劑 %（n=397）	Alendronate** %（n=3236）	安慰劑 %（n=3223）
胃腸道				
腹痛	6.6	4.8	1.5	1.5
噁心	3.6	4.0	1.1	1.5
消化不良	3.6	3.5	1.1	1.2
便秘	3.1	1.8	0.0	0.2
腹瀉	3.1	1.8	0.6	0.3
脹氣	2.6	0.5	0.2	0.3
胃酸逆流	2.0	4.3	1.1	0.9
食道潰瘍	1.5	0.0	0.1	0.1
嘔吐	1.0	1.5	0.2	0.3
吞嚥困難	1.0	0.0	0.1	0.1
腹脹	1.0	0.8	0.0	0.0
胃炎	0.5	1.3	0.6	0.7
肌肉骨骼				
肌肉骨骼（骨骼、肌肉或關節）疼痛	4.1	2.5	0.4	0.3
肌肉痙攣	0.0	0.1	0.2	0.1
神經系統/精神疾病				
頭痛	2.6	1.5	0.2	0.2
眩暈	0.0	1.0	0.0	0.1
特殊感官				
味覺倒錯	0.5	1.0	0.1	0.0

*使用 10mg/day 治療 3 年

**使用 5mg/day 治療 2 年再使用 10mg/day 另外治療 1 年或 2 年

曾有發生皮疹和紅斑的病例，但相當罕見。

有一位使用 Alendronate（10mg/day）治療的患者原先就有胃潰瘍及接受胃切除手術的病史，他在研究期間同時使用 aspirin，結果發生手術吻合處潰瘍，並有輕微出血現象，研究人員認為此現象和藥物有關。該名患者在停用 aspirin 與 Alendronate 之後即恢復正常。

美國研究與跨國研究顯示，401 位使用 5 或 20 毫克 Alendronate 治療之患者中的不良經驗概況大致相當。在這些研究的 2 年延長治療期間（共治療 4 或 5 年），296 位持續使用 5 或 10 毫克 Alendronate 治療之患者中的不良經驗概況和 3 年安慰劑對照治療期間所見者大致相當。在延長治療期間使用 Alendronate 10mg/day 治療的 151 位患者中，因發生任何臨床不良經驗而停止治療的病患比例和最初 3 年研究期間所見者相當。

每週投與 Alendronate 一次

一項為期一年的雙盲、多中心研究顯示，每週一次 Alendronate 70 毫克的整體安全性及耐受性概況和每日 Alendronate 10 毫克大致相當。被研究人員認定為可能、很可能或確定和藥物有關，且在任一治療組中之發生率≧1%的不良經驗如下表所列。

針對停經後婦女所進行的骨質疏鬆症治療研究
被研究人員認定為可能、很可能或確定和藥物有關
且發生率≧1%的不良經驗

	每週一次 Alendronate 70 毫克 %（n=519）	每日 Alendronate 10 毫克 %（n=370）
胃腸道		
腹痛	3.7	3.0
消化不良	2.7	2.2
胃酸逆流	1.9	2.4
噁心	1.9	2.4
腹脹	1.0	1.4
便秘	0.8	1.6
脹氣	0.4	1.6
胃炎	0.2	1.1
胃潰瘍	0.0	1.1
肌肉骨骼		
肌肉骨骼（骨骼、肌肉、關節）疼痛	2.9	3.2
肌肉痙攣	0.2	1.1

男性

兩項針對男性所進行的安慰劑對照性、雙盲、多中心研究（一項為針對每日 Alendronate 10 毫克所進行的 2 年研究，另一項為針對每週一次 Alendronate 70mg 所進行的 1 年研究）顯示，因發生任何臨床不良經驗而停止治療的病患比例分別為每日 Alendronate 10 毫克治療組 2.7%與安慰劑組 10.5%，以及每週一次 Alendronate 70 毫克治療組 6.4%與安慰劑組 8.6%。被研究人員認定為可能、很可能或確定和藥物有關，且在 Alendronate 治療組或安慰劑組中之發生率≧2%的不良經驗如下表所列。

針對男性所進行的骨質疏鬆治療研究
被研究人員認定為可能、很可能或確定和藥物有關且
發生率≧2%的不良經驗

	2 年研究		1 年研究	
	每日 Alendronate 10 毫克 %（n=146）	安慰劑 %（n=95）	每週一次 Alendronate 70 毫克 %（n=109）	安慰劑 %（n=58）
胃腸道				
胃酸逆流	4.1	3.2	0.0	0.0
脹氣	4.1	1.1	0.0	0.0
胃食道逆流疾病	0.7	3.2	2.8	0.0
消化不良	3.4	0.0	2.8	1.7
腹瀉	1.4	1.1	2.8	0.0
腹痛	2.1	1.1	0.9	3.4
噁心	2.1	0.0	0.0	0.0

與雌激素/荷爾蒙補充療法併用

兩項針對停經後骨質疏鬆症婦女（合計 853 人）所進行的研究（為期一年及二年）顯示，在安全性及耐受性方面，併用 Alendronate 10mg/day 與雌激素±黃體素治療（n=354）的表現和分別使用時相當。

上市後使用經驗

下列不良反應曾見於 alendronate 的上市後使用報告：

全身性反應：過敏反應，包括蕁麻疹及較為罕見的血管水腫。使用 Alendronate 曾有伴隨發生肌痛、不適、以及較為罕見之發燒反應等暫時性症狀的報告，通常都是發生於剛開始治療的時候。曾有發生症狀性低血鈣的報告，但極為罕見，且通常都和容易引發這種反應的疾病有關。周邊水腫，但極為罕見。

胃腸道：噁心、嘔吐、食道炎、食道糜爛、食道潰瘍、較為罕見的食道狹窄或穿孔、以及口咽潰瘍；極為罕見，胃潰瘍或十二指腸潰瘍，有些病例相當嚴重且伴有併發症（參見注意事項、以及用法用量）。

曾有發生局部性顎骨壞死的報告，常會導致拔牙及（或）局部感染，且傷口通常不易癒合。(參見注意事項欄中的牙科)。

骨骼肌肉：骨骼、關節及（或）肌肉疼痛，極為罕見的嚴重或失能（參見注意事項）；關節腫脹；低能量股骨幹骨折（參見注意事項）。

神經系統：頭暈、眩暈、味覺障礙。

皮膚：皮疹（偶爾併有光敏感性）、搔癢、禿髮、以及較為罕見的嚴重皮膚反應，包括 Steven-Johnson 氏症候群和毒性表皮壞死性溶解性。

特殊感官：曾有發生葡萄膜炎、鞏膜炎或外鞏膜炎的報告，但極為罕見。曾有發生外耳道膽脂瘤（局部骨壞死）的報告，但極為罕見。

實驗室檢驗發現（依文獻記載）

雙盲、多中心、對照性的研究顯示，在使用 Alendronate 治療的患者中，出現無症狀、輕微且短暫之血清鈣濃度降低與血清磷酸鹽濃度降低現象的發生率分別約為 18%與 10%，在使用安慰劑治療的患者中分別約為 12%與 3%。不過，在血清鈣濃度降低至＜8.0mg/dL（2.0mM）以及血清磷酸鹽濃度降低至≦2.0mg/dL（0.65mM）的發生率方面，兩個治療組的表現大致相當。

過 量（依文獻記載）

Alendronate Sodium

在 alendronate 過量時的治療方面，目前尚無任何具體的相關資料可供參考。口服過量可能會導致低血鈣症、低磷酸鹽血症、以及上胃腸道不良事件，如胃部不適、胃灼熱、食道炎、胃炎或胃潰瘍。此時應給予患者牛奶或制酸劑，使之與 alendronate 結合。由於 alendronate 有食道刺激性，因此切勿催吐，並應讓患者保持直立狀態。

儲 藏

30℃以下避光儲存。

包 裝

2～1000 錠鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

華興化學製藥廠股份有限公司
彰化縣田尾鄉饒平村四維巷 128 號
電　話：04-8832121