

補骨挺疏[®] 2 公克

PROTOS[®] 2g

衛署藥輸字第 024763 號

【組成】

每小包 (sachet) 含

strontium ranelate 2.0 gm

賦形劑：每小包含有 aspartame (E951) 20 mg。

全部的賦形劑請參考【藥品性質】。

【劑型】

黃色顆粒劑。

【適應症】

停經後婦女骨質疏鬆症之治療，以降低脊椎骨折與髖骨骨折的風險 (請參考【藥效性質】)

治療具有高度骨折風險之成年男性骨質疏鬆症 (請參考【藥效性質】)

【用法・用量】

劑量

本藥須由醫師處方使用。

建議劑量為每日一次，每次服用一包 Protos[®] 2g，加水成懸液劑後口服使用。

strontium ranelate 之吸收會受食物、牛奶及其衍生物影響而降低，所以 Protos[®] 應該於兩餐之間服用。基於其緩慢吸收之特性，Protos[®] 應該在睡前服用，最好是在用餐後至少兩小時後服用。(請參考【藥物交互作用及其他形式之交互作用】，及【藥物動力學性質】)

使用 Protos[®] 需每日補充 1500mg 鈣(含飲食及鈣片)及維生素 D (400IU ~ 800IU)。

同時服用 strontium ranelate 與鈣或食物，會降低 strontium 的生體可用率約 60% ~ 70%。因此服用 Protos[®] 前後應避免用餐或攝取含鈣食物。

口服維生素 D 補充劑對 strontium 濃度並無影響。

老年患者

strontium ranelate 之療效與安全性已經在廣泛年齡層(在收案時最高年齡為 100 歲)之患有骨質疏鬆症的停經後婦女中確立，因此毋需依據年齡調整劑量。

腎功能不全之患者

strontium ranelate 不建議使用於重度腎功能不全的患者 (creatinine 廓清率低於 30 毫升/分)(請參考【特別警語及注意事項】及【藥物動力學性質】)。對於輕度到中度腎功能不全的患者 (creatinine 廓清率為 30~70 毫升/分)，毋需調整劑量 (請參考【藥物動力學性質】)。

肝功能不全之患者

因為 strontium ranelate 不經代謝，所以對肝功能不全之患者毋需調整劑量。

孩童族群

strontium ranelate 對 18 歲以下孩童的療效與安全性資料尚未被確立，目前不建議使用。

服用方法

口服使用。

小包內之顆粒劑必須加入至少 30 ml 的水中 (大約是 1/3 杯) 形成懸液劑後口服使用。

雖然在研究中已經證實 strontium ranelate 在製成懸液劑後 24 小時內仍然是穩定的，但是懸液劑應在製備後立即服用。

【禁忌】

對有效成分或本藥任一賦形劑 (列於【藥品性質】) 過敏者禁用。

現有或曾經有靜脈血栓性栓塞 (VTE) 的患者，包括深部靜脈栓塞及肺栓塞。

因手術後等待復原或長期臥床而暫時性或永久性無法自由行動者。

【特別警語及注意事項】

於腎功能不全的患者

由於尚無重度腎功能不全患者使用 strontium ranelate 之骨安全性資料，Protos[®]不建議使用於 creatinine 廓清率低於 30 毫升/分的患者 (請參考【藥物動力學性質】)。依據優良醫療規範，建議對慢性腎功能不全的患者定期評估腎功能。對於進展成重度腎功能不全的患者，Protos[®]的持續治療，應視個別情況加以考量。

靜脈血栓性栓塞 (VTE)

在第三期安慰劑對照性臨床試驗中，發現 strontium ranelate 治療組與靜脈血栓性栓塞 (VTE) 包括肺栓塞的年發生率增加有關 (請參考【不良反應】)，其原因仍然未知。Protos[®] 禁用於曾經有 VTE 病史的患者，並且應謹慎用於有 VTE 風險的病人。

治療 80 歲以上對於 VTE 有較高風險的病人，醫師應再評估繼續以 Protos[®] 治療的必要性。

如果發生導致無法自由行動的疾病或狀況，應儘速停用 Protos[®] (請參考【禁忌】)，並採取適當的預防措施。在此狀況解決且病人可以自由行動之前，不應重新再開始以 Protos[®] 治療。發生 VTE 時，應立即停用 Protos[®]。

皮膚反應

使用 Protos[®]曾報告過危及生命的皮膚反應如史蒂文強生症候群 (SJS)、毒性表皮壞死症 (TEN)、嗜伊紅血球增多性藥疹與全身症狀 (DRESS)。

應告知病人密切監測關於皮膚反應的徵兆與症候群。SJS 與 TEN 可能發生於開始治療的前幾週內，而 DRESS 通常發生於治療開始後 3~6 週間。

如果發生 SJS 或 TEN 的症狀或徵兆 (例如進展性的皮疹，通常伴隨水疱或黏膜損傷)，或者是表現出 DRESS (例如皮疹、發燒、嗜伊紅血球增多以及全身症狀 (如：腺病、肝炎、間質性腎病、間質性肺病))，應立即停用 Protos[®]。

早期診斷與立即停用任何疑似藥品以控制 SJS、TEN、或 DRESS 會得到最好的結果。及早停藥可有較好的癒後。大部分 DRESS 病例在停藥並以 corticosteroid 開始治療後有好的結果。復原可能較慢，而有些病例曾報告在停止 corticosteroid 治療後症狀復發。

如果病人使用 Protos[®]發生 SJS、TEN、或 DRESS，任何時候都不應重新再開始以 Protos[®] 治療。

曾報告過亞洲病人的過敏性反應包括皮膚疹、SJS 或 TEN 之發生率較高，但仍為罕見的不良反應。

實驗室檢測的交互作用

strontium 會干擾測定血鈣與尿鈣濃度的色量計法，因此於實際醫療中，應使用感應耦合電漿原子發射光譜法 (inductively coupled plasma atomic emission spectrometry) 或原子吸收光譜法 (atomic absorption spectrometry) 來測定，以確保血鈣及尿鈣濃度值之正確測量。

賦形劑

本品含阿斯巴甜 (Aspartame) 賦形劑，苯酮尿症患者 (phenylketonurics) 不宜使用。

【藥物交互作用及其他形式之交互作用】

食物、牛奶及其衍生產品以及含鈣藥物可能會降低 strontium ranelate 的生體可用率約 60~70%。因此服用 Protos[®] 與前述產品的時間應間隔至少 2 小時。(請參考【藥物動力學性質】)

因為雙價陽離子會與口服 tetracycline 與 quinolone 抗生素在胃腸道形成複合物而降低其吸收，因此不建議 strontium ranelate 與此類藥物併服。為預防起見，在口服 tetracycline 或 quinolone 抗生素治療期間，Protos[®]之治療應暫停。

於一體內臨床交互作用試驗顯示，在 2 小時前或是同時與 strontium ranelate 併服氫氧化鋁及氫氧化鎂，會些微的降低對 strontium ranelate 的吸收 (AUC 降低 20~25%)，而當服用 strontium ranelate 兩小時後再服用制酸劑，strontium ranelate 之吸收幾乎不會受到影響。因此最好在服用 Protos[®] 至少兩小時後再服用制酸劑；然而由於 Protos[®] 被建議在睡前服用，當這樣處方 (在服用 Protos[®] 至少兩小時後再服用制酸劑) 不可行時，一併服用是可以被接受的。

本藥與口服維生素 D 補充劑並未發現有交互作用。

在臨床試驗期間，於研究的標的族群中，預期常與 Protos[®] 併用的藥物中，並未發現臨床交互作用之證據或與藥物相關的血中 strontium 濃度增加的情形。這些常用併用藥物包括：非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs) (包括乙醯水楊酸)、anilides (如 paracetamol)、H₂-阻斷劑 (H₂-blocker)、及質子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitors)、利尿劑 (diuretics)、毛地黃素 (digoxin) 及強心配醣體 (cardiac glycosides)、有機硝酸鹽 (organic nitrates) 及其他治療心血管疾病之血管擴張劑 (vasodilators)、鈣離子通道阻斷劑 (calcium channel blockers)、β-阻斷劑 (β-blockers)、血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACE inhibitors)、Angiotensin II 拮抗劑 (Angiotensin II antagonists)、選擇性 β-2 腎上腺素接受體作用劑 (selective β-2 adrenoceptor agonists)、口服抗凝血劑 (oral anticoagulants)、血小板凝結抑制劑 (platelet aggregation inhibitors)、statins 類、fibrates 類、及 benzodiazepine 衍生物等。

【生育力、懷孕與授乳】

懷孕

尚無懷孕婦女使用 strontium ranelate 之資料。於動物實驗中顯示，對懷孕期中的大鼠與兔投與高劑量，對其子代的骨骼有可逆性影響(請參考【臨床前安全性資料】)。若在懷孕期間不慎使用 Protos[®]，必須停止使用。

授乳

物化資料指出 strontium ranelate 可能會被分泌到乳汁中，因此授乳期間不應使用 Protos[®]。

生育力

於動物試驗中觀察到對於雄性與雌性生育力無影響。

【對於駕駛與機器操作能力之影響】

strontium ranelate 對於駕駛與機器操作之能力並無影響，或其影響極輕微而可忽略。

【不良反應】

安全性資料摘要

Protos[®]已經在涵括將近 8,000 位受試者的臨床試驗中進行研究。在第三期臨床試驗中，針對患有骨質疏鬆症的停經後婦女，每日以 strontium ranelate 2g (n=3352)或安慰劑(n=3317)治療，最高長達 60 個月的長期安全性已經進行過評估。在收案時受試者平均年齡為 75 歲，而收入的受試者中 23%的年齡是 80~100 歲。

不論患者在收案時年齡為 80 歲以上或以下，兩組間發生之不良反應沒有差異。

以 strontium ranelate 治療之不良反應總發生率與安慰劑組並無不同，而且所發生的不良反應通常是輕微而短暫的。最常見的不良反應為噁心與下痢，通常報告於治療初期，之後在兩組間並無明顯差異。治療中止通常是因為噁心(在安慰劑組與 strontium ranelate 組的發生率分別為 1.3%與 2.2%)。於第三期臨床試驗中，觀察五年之靜脈血栓性栓塞 (VTE) 年發生率約為 0.7%，相較於安慰劑組，strontium ranelate 組的相對危險性為 1.4 (95%信賴區間 = [1.0; 2.0]) (請參考【特別警語及注意事項】)。

以下不良反應曾報告於 strontium ranelate 之臨床試驗及/或上市使用經驗。

不良反應列表

不良反應之定義為在第三期臨床試驗中所發生至少可能與 strontium ranelate 治療相關之不良事件，使用以下慣例(相較於安慰劑組之發生頻率)列出如下：易見 (>1/10)；常見 (>1/100, <1/10)；少見 (>1/1,000, <1/100)；罕見 (>1/10,000, <1/1,000)；極罕見 (<1/10,000)；未知 (從現有資料中無法估計)。

器官系統分類 (SOC) 發生頻率 不良反應	發生不良反應患者百分比	
	Strontium ranelate (n=3352)	安慰劑組 (n=3317)
精神方面： 發生頻率未知 ^a ： 精神紊亂 失眠	-	-
神經系統 常見： 頭痛 意識不清 記憶喪失 少見： 癲癇 發生頻率未知 ^a ： 感覺異常 頭昏眼花 眩暈	3.3% 2.6% 2.5% 0.4% - - -	2.7% 2.1% 2.0% 0.1% - - -

血管系統 常見： 靜脈血栓性栓塞 (VTE)	2.7%	1.9%
呼吸系統、胸部與縱隔 發生頻率未知 ^a ： 支氣管過度反應	-	-
胃腸道系統： 常見： 噁心 下痢 軟便 發生頻率未知： 嘔吐 上腹痛 口腔黏膜刺激性 (口腔炎及/或口腔潰瘍) 胃食道逆流 消化不良 便秘 脹氣 口乾	7.1% 7.0% 1.0% - - - - - - - -	4.6% 5.0% 0.2% - - - - - - - -
肝膽系統： 發生頻率未知： 血中氨基轉移酵素增加 (與皮膚過敏反應相關) 肝炎	- -	- -
皮膚與皮下組織系統 常見： 皮膚炎 濕疹 罕見： DRESS (請參考【特別警語及注意事項】) 極罕見： 嚴重皮膚不良反應 (SCARs)：Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮壞死症 (Toxic Epidermal Necrolysis)* (請參考【特別警語及注意事項】) 發生頻率未知 ^a ： 皮膚過敏反應 (皮疹、搔癢、蕁麻疹、血管性水腫 (angioedema)、) 禿頭症	2.3% 1.8% - - - - - -	2.0% 1.4% - - - - - -
肌肉骨骼與結締組織系統 發生頻率未知 ^a ： 肌肉骨骼疼痛 (肌肉痙攣、肌肉痛、骨疼痛、關節痛、以及四肢痛)	-	-
全身性及投與部位 發生頻率未知 ^a ： 週邊水腫 發熱 (與皮膚過敏反應相關) 不舒服	- - -	- - -

血液及淋巴系統 發生頻率未知 ^a ： 骨髓造血功能失常 (bone marrow failure) 嗜伊紅血球增多 (與皮膚過敏反應相關) 淋巴結腫大 (與皮膚過敏反應相關)		
實驗室檢測數據 常見： 血中 Creatinine phosphokinase (CPK) 值增加 ^b	1.4%	0.6%

a 上市後經驗

b 肌肉-骨骼分率 > 3 倍正常值上限。於大部分的案例中，毋須改變療法的情況下，這些值會自動回復正常。

* 在亞洲國家通報率為罕見

【藥物過量】

症狀

於健康停經婦女的臨床試驗中，每日給予 strontium ranelate 4g 連續 25 日，顯示有良好的耐受性。於健康年輕男性自願者，給予單一劑量最高 11g，並未導致任何特別症狀。

處理

在臨床試驗中追蹤藥物過量事件 (最高每日 4g 長達 147 日)，未發現臨床相關事件。

服用牛奶或制酸劑可能有助於降低有效成分的吸收。於實際藥物過量事件中，可以考慮催吐以移除未吸收的有效成分。

【藥理性質】

藥效性質

藥理分類：骨骼疾病治療劑—其他影響骨骼結構與礦質化的藥物

ATC code：M05BX03

作用機轉：

於體外試驗中，strontium ranelate：

- 在骨組織培養中增加骨質形成，
- 並且在骨細胞培養中，增加造骨細胞先驅物(osteoblast precursor)複製及膠質合成。
- 降低破骨細胞(osteoclast)分化及再吸收之活性。

在不同的非臨床試驗模式中已對 strontium ranelate 之活性進行過研究。特別是在完整的大鼠中，strontium ranelate 會增加骨小梁(trabecular)骨質量、骨小梁(trabeculae)數量及厚度；而改善骨骼強度。

在接受治療的動物與人的骨組織中，strontium 主要被吸附到磷灰石結晶表面，而且有些取代新形成骨質中磷灰石結晶內的鈣。在使用三年後，骨組織中每 100 個鈣約含有 1 個 strontium，在動物實驗(猴子)中最多每 10 個鈣便有一個被 strontium 取代。但並不會因此改變骨結晶性質。於第三期臨床試驗中，每日以 strontium ranelate 2g 治療長達 60 個月後所取得的髂嵴(iliac crest)骨切片中，未發現到對骨品質或礦質化有害的影響。

strontium 在骨中分佈(請參考【藥物動力學性質】)及其高於鈣的 X 光吸收之性質，使得以骨密度測量儀(DXA)測得之骨質密度值(BMD)比實際值高出約 50%。因此使用 Protos[®]治療期間，BMD 的增加應根據上述因素加以校正。在第三期臨床試驗中已說明 Protos[®]抗骨折的療效，以 Protos[®]治療，所測得的平均 BMD 值比基準點(baseline)增加，在腰椎每年增加將近 4%，在股骨頸 (femoral neck) 每年增加約 2%，在不同臨床試驗中在 3 年後分別達到 13~15%及 5~6%。

於第三期臨床試驗中，相較於安慰劑組，strontium ranelate 組從第 3 個月到最長 3 年，其骨質形成的生化標記(骨特異性的 alkaline phosphatase 及第一型 procollagen C 端 propeptide)增加，而骨質再吸收的生化標記(血清 C-telopeptide 及尿液 N-telopeptide 交互連結)降低。

經過 strontium ranelate 的藥理作用之後，會觀察到血鈣濃度及血中副甲狀腺 (PTH) 濃度降低，血中磷濃度及 alkaline phosphatase 活性增加，並沒有觀察到臨床症狀。

臨床療效

骨質疏鬆症定義為脊椎骨或腕骨的 BMD 值比正常年輕族群平均值低 2.5 倍標準差或更低。有許多危險因子和停經後骨質疏鬆症有相關，包括低骨量、低骨密度(BMD)、提早停經、抽菸史或骨質疏鬆症家族史。骨質疏鬆症臨床上的後續結果是骨折。骨折的風險會隨著危險因子數增加而增加。

停經後骨質疏鬆症之治療：

Protos®抗骨折研究計畫是由兩個安慰劑對照的第三期臨床試驗組成：SOTI 試驗及 TROPOS 試驗。SOTI 涵括 1,649 位確定患有骨質疏鬆症(腰椎的 BMD 值低且曾有脊椎骨折) 的停經婦女，其平均年齡為 70 歲。TROPOS 涵括 5,091 位患有骨質疏鬆症的停經婦女(股骨頸 (femoral neck) BMD 值低且一半以上有一般性骨折)，其平均年齡為 77 歲。SOTI 和 TROPOS 在收案時總共收入 1,556 位超過 80 歲的患者 (占總受試者人數的 23.1%)。在這兩個臨床試驗中除了試驗藥物之外 (每日 strontium ranelate 2g 或安慰劑)，受試者並接受適當的鈣與維生素 D 補充。

於 SOTI 試驗中，經過 3 年後，Protos®會使新脊椎骨折相對危險性降低達 41% (表一)。此效果從第一年已達顯著性。對於在基準點已患有多重骨折的婦女，也顯示出類似的效果。關於臨床上的脊椎骨折(定義為與背痛相關之骨折以及/或身高減少至少 1 公分者)，其相對危險性降低約 38%。相較於安慰劑組，Protos®也使身高減少至少 1 公分的受試者數目減少。相較於安慰劑組，以 QUALIOST 特定尺度所作的生活品質評估以及 SF-36 一般尺度的總體健康認知分數都指出 Protos®的益處。

於 TROPOS 試驗中確認了 Protos®降低新脊椎骨折危險性的療效，包括在基準點時沒有脆弱骨折的骨質疏鬆症患者。

表一：受試者脊椎骨折發生率及相對危險性之降低

	安慰劑組	Protos®組	相較於安慰劑組， 相對危險性之降低 (95%信賴區間)，p 值
SOTI 試驗	N=723	N=719	
3 年後新脊椎骨折	32.8%	20.9%	41% (27~52), p<0.001
1 年後新脊椎骨折	11.8%	6.1%	49% (26~64), p<0.001
3 年後新 臨床上的脊椎骨折	17.4%	11.3%	38% (17~53), p<0.001
TROPOS 試驗	N=1,823	N=1,817	
3 年後新脊椎骨折	20.0%	12.5%	39% (27~49), p<0.001

對於在收案時年齡超過 80 歲的患者，SOTI 和 TROPOS 試驗的共同分析結果顯示，經過 3 年治療，Protos®會降低新脊椎骨折相對危險性約 32% (strontium ranelate 組發生率為 19.1% vs. 安慰劑組發生率為 26.5%)。

混合 SOTI 及 TROPOS 試驗的患者，對於在基準點時腰椎 (lumbar spine) 及/或股骨頸 (femoral neck) BMD 值在骨質缺乏範圍，且沒有一般性骨折但有至少一項骨折的危險因子者 (N=176)，進行試驗後分析 (a-posteriori 分析)，發現經過 3 年 Protos®可以降低第一次脊椎骨折的危險性約 72% (strontium ranelate 組之脊椎骨折發生率為 3.6% vs. 安慰劑組之脊椎骨折發生率為 12.0%)。依此 Meta-analysis 研究顯示 (此種研究會有其他干擾因素)，使用 Protos®患者 3 年，股骨頸 (proximal femur) BMD 的增加與脊椎 (vertebral) BMD 值雖有改變，其對降低新的脊椎骨折發生率無統計學之相關性。

於次群體 TROPOS 試驗中，對有特別醫學興趣及高骨折危險的次族群患者 [定義為其股骨頸 (femoral neck) BMD T-score ≤ -3SD (製造廠商設定範圍，對應於使用 NHANES III 之 -2.4SD)，且年齡 ≥ 74 歲者 (n=1,977, 佔 TROPOS 試驗人數的 40%)] 進行試驗後分析 (a-posteriori 分析)。在此次群體中，經過 3 年治療，相較於安慰劑組，Protos®可降低髕骨骨折危險性約 36% (表 2)。

表 2：於 BMD ≤ -2.4SD (NHANES III) 且年齡 ≥ 74 歲的患者中，髕骨骨折發生率及相對危險性之降低

	安慰劑組	Protos®組	相較於安慰劑組， 相對危險性之降低 (95%信賴區間)，p 值
TROPOS 試驗	N=995	N=982	
3 年後髕骨骨折	6.4%	4.3%	36% (0~59), p=0.046

治療男性骨質疏鬆症

於一為期兩年、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗中，針對具有高度骨折風險 (平均年齡 72.7 歲；平均腰椎 BMD T-score 值為 -2.6；28% 曾發生脊椎骨骨折) 的 243 位男性骨質疏鬆患者 (意圖治療分析族群，161 位患者接受 strontium ranelate) 治療一年後進行主要分析，證實 Protos®的療效。

所有病人皆每天補充鈣 (1000 mg) 與維生素 D (800 IU)。

開始以 Protos®治療 6 個月後，即觀察到 BMD (相較於安慰劑組) 有統計意義顯著地增加。

治療 12 個月後，主要療效指標平均腰椎 BMD 具有統計意義顯著地增加 (經調整後平均差異(標準差)為 5.32% (0.75); 95% 信賴區間為 [3.86; 6.79]；p < 0.001)，與針對停經後婦女預防骨折所進行之第三期樞紐臨床試驗所觀察到的結果相近。

治療 12 個月後，也觀察到股骨頸 BMD 與髕骨總 BMD 有統計意義顯著地增加 (p < 0.001)。

【藥物動力學性質】

strontium ranelate 是由兩個穩定的銦原子及一個 ranelic acid 分子組合而成。strontium 和 ranelic acid 的藥物動力學性質已經在健康年輕男性及健康停經後婦女進行過評估，同時也在停經後骨質疏鬆的婦女，包括年長婦女，以及患有骨質疏鬆症男性的長期治療中進行過評估。

由於 ranelic acid 的高極性，其吸收、分佈、及血漿蛋白質結合率低。在動物與人體中無 ranelic acid 蓄積，亦無證據顯示有代謝。被吸收的 ranelic acid 會很快地經由腎臟以原型排出。

吸收

於口服 strontium ranelate 2g 後，strontium 的絕對生體可得率約 25% (範圍 19~27%)。在投與單一劑量 2g 後 3~5 小時達到最高血漿濃度。於開始治療後兩週可達穩定狀態。與餐後 3 小時後服用 strontium ranelate 相較，同時服用 strontium ranelate 與鈣或食物，會降低 strontium 的生體可用率約 60~70%。由於 strontium 的吸收相當緩慢，於服用 Protos[®] 前或後應避免用餐或攝取含鈣食物。口服維生素 D 補充劑對 strontium 濃度並無影響。

分佈

strontium 分佈體積約 1 L/Kg。strontium 與人體血漿蛋白質結合率低 (25%)，且 strontium 對骨組織有高親和性。於每日以 strontium ranelate 2g 治療長達 60 個月的患者中所取得的髂嵴(iliac crest)骨切片，測量其中 strontium 濃度，發現治療約 3 年後，骨中 strontium 濃度會達到穩定。尚未有患者資料說明停止用藥後 strontium 由骨中排除的動力學。

生物轉換性

因為 strontium 是雙價陽離子，它不經代謝過程。strontium ranelate 並不會抑制 cytochrome P450 酵素。

排除

strontium 的排除與時間及劑量無關。其有效的半衰期約 60 小時。strontium 經由腎及胃腸道排除。其血漿廓清率約 12 毫升/分 (CV 22%)，而其腎廓清率約 7 毫升/分 (CV 28%)。

特殊族群的藥物動力學性質

老年人

群體藥物動力學(Population pharmacokinetics) 資料顯示，於治療之標的族群中，年齡與 strontium 的表面廓清率(apparent clearance) 無關。

腎功能不全

於患有輕度至中度腎功能不全的患者中 (creatinine 廓清率為 30~70 毫升/分)，strontium 廓清率會隨著 creatinine 廓清率降低 (在 creatinine 廓清率 30~70 毫升/分範圍內約降低 30%) 而降低，因而導致血漿中 strontium 濃度增加。於第三期臨床試驗中，在收案時 85%患者之 creatinine 廓清率在 30~70 毫升/分之間，而 6%患者是低於 30 毫升/分，其平均 creatinine 廓清率約為 50 毫升/分。因此對於輕度至中度腎功能不全的患者毋需調整劑量。對於重度腎功能不全的患者 (creatinine 廓清率低於 30 毫升/分)，並無藥物動力學資料。

肝功能不全

對於肝功能不全之患者，並無藥物動力學資料。由於 strontium 的藥物動力學性質，預期並無影響。

【臨床前安全性資料】

依據安全性藥理學、生殖毒性、致癌性等傳統的試驗，臨床前資料顯示對人體並無特殊的傷害。

對大鼠長期經口投與高劑量 strontium ranelate 會導致骨骼及牙齒發生異常，主要包含自發性骨折及延緩礦質化作用。這些反應是在骨中 strontium 濃度比長期臨床用骨中 strontium 濃度高 2~3 倍時所報告，且在停止投與之後為可逆性。

以大鼠與兔所進行的發育毒性試驗，導致其子代骨骼與牙齒發生異常(例如彎曲的長骨及波浪狀肋骨)。於大鼠身上，這些影響在停止投予藥物後 8 週可回復。

環境風險評估

依據歐洲環境風險評估指引對於 strontium ranelate 進行環境風險評估。
Strontium ranelate 對自然環境不造成影響。

【藥品性質】

1. 賦形劑：Aspartame (E951), Maltodextrin, Mannitol (E421)
2. 不相容性：無
3. 有效期間：3 年。將顆粒劑溶於水後 24 小時內，形成的懸浮液是穩定的。但是建議製成懸浮液後立即服用 (請參考【用法・用量】)。

4. 儲存條件：25℃以下。

【包裝】

每盒含 2 ~500 小包。

藥商：新加坡商施維雅股份有限公司台灣分公司

地址：台北市松江路 168 號 3 樓



製造廠及廠址 (Manufacturer) :
Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45 520 Gidy - France