

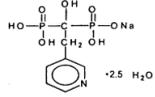
瑞骨卓® 膜衣錠 Reosteo® Tablets

瑞骨卓® 35毫克膜衣錠 衛署藥輸字第025845號
瑞骨卓® 150毫克膜衣錠 衛署藥輸字第027022號

本藥須由醫師處方使用

說明：Reosteo®(Riseditrone sodium)是一種pyridinyl bisphosphonate，它抑制破骨細胞的骨質吸收並調節骨質代謝。每一Reosteo® 0.35克錠劑含有相當於35mg(35毫克膜衣錠)或150mg(150毫克膜衣錠)的anhydrous Riseditrone sodium (以含有少量重水分子的hemi-pentahydrate形態呈現)。Riseditrone sodium hemi-pentahydrate的分子式為C₁₂H₁₄N₂O₈Na·2.5H₂O。Riseditrone sodium之化學名為 [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene] bis (phosphonic acid) monosodium salt。

Riseditrone sodium hemi-pentahydrate之化學結構如下：



分子量：
Anhydrous : 305.10
Hemi-pentahydrate : 350.13

Riseditrone sodium為白到灰白色無味的結晶細粉末，溶於水及水溶液，不溶於一般有機溶劑。

【賦形劑】
Reosteo 35mg含：
Mannitol 200SD, Maltodextrin, Pregelatinized Starch 1500 LM, Sodium Starch Glycolate, Povidone, Colloidal Silicon Dioxide, Sodium Stearyl Fumarate PRUV®, Sucrose Extra Pure, Triethyl Citrate, Titanium Dioxide, Iron Oxide IC07434, Red Iron Oxide, Talc, PVA-PEG Graft Copolymer
Reosteo 150mg含：
Microcrystalline Cellulose PH 102, Crospovidone (Type A), Magnesium Stearate, Opadry Blue 20B105003

【臨床藥理】依文獻記載
作用機轉：Riseditrone Tablet對骨質的hydroxyapatite crystals具有親和力，作為一種抗骨質吸收劑。於細胞中，Riseditrone Tablet抑制破骨細胞。這種破骨細胞通常附著在骨表面，顯示有減少主動性骨質吸收的證據（如缺乏液狀的邊緣）。於鼠、狗及迷你豬的組織形態學顯示，Riseditrone Tablet的治療可降低骨質更新速率（活性頻率，如骨再型中的活性速率）及骨再型作用部位的骨質再吸收。

【藥物動力學】依文獻記載
吸收：口服錠劑經由上胃腸道快速完全吸收，口服後約一小時可達血中最高濃度。所吸收之藥量與所服用之各個不同劑量（單一劑量：自2.5到30mg；重複劑量自2.5至5mg）無關。血中穩定狀態濃度於連續57天每日服用同一劑量後測得。30mg錠劑之平均絕對生物利用度可達90% (90% CI : 0.54%-0.75%) 並與水溶液之絕對生物利用度相當。與食後狀態（持續10小時無進食及喝飲料，或口服後4小時）比較，於餐前服藥時其吸收程度相當。若於餐前一小時投與，則吸收程度減少30%。早餐前兩小時或晚餐後兩小時服用，其吸收程度相當。於早餐前至少半小時服用Riseditrone Tablet則療效更佳。
分布：穩定狀態下之人體分佈體積平均為6.3L/kg，藥物與人體血漿蛋白結合率為24%。動物試驗中，靜脈注射單一劑量¹⁴C的Riseditrone於大鼠及狗中，顯示約有60%之劑量分佈於骨中。剩餘之劑量自尿液排出。重複劑量投與到小鼠中，其中0.001%至0.01%之Riseditrone被吸收至軟組織中。

代謝：沒有證據顯示Riseditrone會產生全身性代謝作用。
排除：吸收至體內的藥量，約有一半於24小時內自尿液排出。以靜脈注射之劑量，在28天後有85%能自尿液回收。平均腎廓清率為105mL/min(CV=34%)，平均總廓清率為122mL/min(CV=19%)，其差異主要是因為非腎廓清率或吸附至骨質上。腎廓清率與濃度無關，而腎廓清率與肌酸酐廓清率之間有線性關係。未被吸收的藥物則自糞便中以原型排出。一旦Riseditrone 被吸收後，血清濃度時間圖呈多相型，初期半衰期約1.5小時，末期指數半衰期為480小時。末期指數半衰期可能因Riseditrone自骨表面分離出來所致。
兒童：尚未有18歲以下之兒童做過Riseditrone之藥物動力學之研究。
性別：口服後，男性與女性之生物利用度及藥物動力學結果相似。
老人：老年（大於60歲）與年輕受試者，其生物利用度及分佈情形相似，故無需調整劑量。
種族：目前未有該藥於不同種族之藥物動力學差異的研究。
腎功能不全：Riseditrone主要以原型自腎臟排出。與腎臟功能正常的人相比，肌酸酐廓清率(Creatinine clearance)約為30mL/min的患者，其Riseditrone之廓清率減少約70%。因為缺乏臨床經驗，重複劑量不全的患者(肌酸酐廓清率<30mL/min)不建議使用Riseditrone Tablet。肌酸酐廓清率≥30mL/min之患者無需調整劑量。
肝功能不全：目前尚無研究評估Riseditrone使用於肝功能不全患者之安全性及有效性。Riseditrone於鼠、狗及人類肝組織中不被代謝。於鼠膽汁中分泌出微量的藥物 (<0.1%的靜脈注射劑量)。因此，肝功能不全之患者無需調整劑量。

【藥物預防】依文獻記載
治療及預防停經後女性之骨質疏鬆症：骨質疏鬆症之表現特徵為骨密度減少及骨折危險性增高，最常發生於脊椎、髖骨及手腕部等部位。骨質疏鬆症可由低骨密度、X光所顯現的骨折，有骨質疏鬆之骨折病史，或身高降低、骨質變脆(脆骨)骨折等作診斷而確定。男性及女性均會發生骨質疏鬆症，但停經後女性較常發生。於健康人體中，骨質之生成與吸收息息相關；當骨吸收後骨質被重新生成所取代。於停經後發生骨質疏鬆症患者，其骨吸收多於骨生成而導致骨質流失，並且增加了骨折的危險性。停經後，脊椎及腕部骨折之危險性增加，約有40%-50%女性在她們有生之年會經歷到骨質疏鬆症所引起的骨折。若曾發生過一次因骨質疏鬆症引起之骨折，則再次發生骨折的機會比未曾發生過的人多3倍。

Riseditrone Tablet可以降低停經後骨質疏鬆症患者的高骨質更新速率。在臨床試驗中，停經後婦女服用Riseditrone Tablet後骨質更新速率的生化指標值降低，包括尿液的deoxyypyridinoline/肌酸酐(creatinine)及尿液的膠原Cross-linked N-telopeptide (骨吸收的一種指標)及特殊的骨質鹼性磷酸酶素 (alkaline phosphatase) (骨生成的一種指標)。Riseditrone Tablet 5mg使用14天，deoxyypyridinoline/肌酸酐(creatinine)值便明顯降低。骨生成指標之變化原本就比骨吸收指標之變化慢，因為骨吸收及骨生成是有關連的；骨質鹼性磷酸酶素(alkaline phosphatase)僅於治療3個月後，明顯下降約20%。治療6個月後，骨質更新指標達最低值，約為基準值的40%，持續治療三年可以維持穩定狀態。骨質更新速率最快可於治療14天後開始降低，6個月後可降至最低值，而達到新的穩定狀態，均相當於更早期婦女之骨質更新速率。於一項為期一年比較每日及每週口服與Riseditrone Tablet，治療停經後骨質疏鬆症婦女之臨床試驗中，每日使用Riseditrone Tablet 5mg及每週使用Riseditrone Tablet 35mg，分別降低尿液中膠原cross-linked N-telopeptide (骨吸收的一種指標) 60%及61%。此外血清特殊骨質鹼性磷酸酶素在每日使用Riseditrone Tablet 5mg及每週使用Riseditrone Tablet 35mg試驗組中分別降低42%及41%。Riseditrone Tablet不是動情激素，所以它沒有動情激素治療之優點。

對骨質疏鬆症臨床試驗的患者，使用前6個月內，由於抑制了骨吸收，因此會發生無症狀且暫時性比基準值低的血鈣(serum calcium)(發生率<1%)和血清磷化值(serum phosphate)(<3%)，並且血清之PTH值會補償地升高(<30%)。使用3年的期間，使用Riseditrone Tablet和安慰劑的兩組試驗組，其血清中的鈣、磷、PTH等值皆無明顯的差別。於一項為期一年比較每日及每週口服與Riseditrone Tablet於停經後婦女之臨床試驗中，基準值至第12個月的平均變化在每日使用Riseditrone Tablet 5mg及每週使用Riseditrone Tablet 35mg試驗組中均相似，如血清中的鈣分別為(0.4%及0.7%)，磷分別為(-3.8%及-2.6%)及PTH分別為(6.4%及4.2%)。

於一項為期一年比較每日口服一次Riseditrone 5毫克和每月口服一次Riseditrone 150毫克於停經後骨質疏鬆症婦女之臨床試驗中，尿液的膠原Cross-linked N-telopeptide分別減少約52%和49%；血清的特殊骨質鹼性磷酸酶素分別減少約31%和32%。治療有高度骨折風險之骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量(Bone Mass)。

在一項為期二年，用於治療男性骨質疏鬆症患者的臨床試驗中，使用Riseditrone Tablet 35mg治療與安慰劑對照組相比，尿液中膠原cross-linked N-telopeptide比治療前平均降低16%(安慰劑組降低20%，Riseditrone Tablet降低37%)，在血清中C-telopeptide多降低45%(安慰劑組降低6%，Riseditrone Tablet降低39%)，在血清特殊骨質鹼性磷酸酶素(骨生成的一種指標)多降低27%(安慰劑組降低2%，Riseditrone Tablet降低25%)。

服用類固醇引起之骨質疏鬆症：長期服用糖質皮質類固醇通常會引發骨質疏鬆症而導致骨折（特別是在脊椎、腕部和髖部）。任何年齡層的男性皆會發生。若患者每日服用7.5mg以上的prednisolone，則腕部骨折的相對發生率會大於2倍(相對發生率=2.27)，而脊椎骨折的相對發生率則增至5倍(相對發生率=5.18)。持續使用prednisolone的前6個月內骨質流失最快，但6個月之後，若繼續服用prednisolone，骨質會持續慢慢流失。骨質疏鬆症的形成是由於骨生成被抑制而上骨吸收加快而造成骨質的流失。Riseditrone Tablet僅減緩骨吸收而不直接抑制骨質生成。

於一項為期一年，用於治療及預防糖質皮質類固醇引起之骨質疏鬆之臨床試驗中，剛開始使用Riseditrone Tablet 5mg治療的前3至6個月內，分別降低尿液中膠原cross-linked N-Telopeptide (骨吸收的一種指標)及血清特殊骨質鹼性磷酸酶素(骨生成的一種指標) 50%-55%和25%-30%。
帕奇特氏病(Paget's Disease)：帕奇特氏病是由於快速且不正常的骨再型作用所引起的一種慢性局部骨骼異常之症狀。過度的破骨吸收作用隨著破骨新生骨生成，而造成過大、不規則的脆弱的骨結構取代了正常骨質的架構。
帕奇特氏病的臨床表徵可由無症狀到嚴重的骨痛、骨變形、病理性骨折、及神經性的異常。血清鹼性磷酸酶素值是最常用來當作此病活性的生化指標，並且是臨床嚴重度和治療效果的客觀判斷方法。
帕奇特氏病患者，以每日Riseditrone Tablet 30mg，服用2個月，由大部份患者的血清鹼性磷酸酶素值(一種骨生成指標)及尿液中hydroxyproline/creatinine及deoxyypyridinoline值(一種骨吸收指標)明顯下降，可證實患者的骨質更新速率回復至正常。由放射線攝影的骨質的結構的變化看來，Riseditrone Tablet亦可改善大部份骨質的裂痕。此外，由組織形態學的資料得知Riseditrone Tablet可以使這些患者的骨質結構恢復正常。

於治療前及每日服用Riseditrone Tablet 30mg 6個月後，各照一次放射線攝影，顯示Riseditrone Tablet減少了附屬骨及中軸骨骼的骨溶解。16位受試者中，其中15人(94%)下肢的骨溶解有改善，而其中9人(9/16, 56%)的骨溶解具明顯的改善。16人中沒有再發現新的骨折。

【臨床研究】依文獻記載
停經後婦女骨質疏鬆症之治療：每日Riseditrone Tablet 5mg對於治療停經後骨質疏鬆症之有效性，係進行了兩項大型臨床試驗，採用類似的試驗計劃書，以隨機、安慰劑對照組、雙盲的方式，收納近400名停經後婦女，由其試驗結果得到證實。首次的多國試驗 (VERT MN)於歐洲與澳洲執行，(Riseditrone Tablet 5mg, 受試者人數為409人)；第二次於北美 (VERT NA)執行 (Riseditrone Tablet 5mg, 受試者人數為821人)。主要的選擇是根據她們過去由放射線攝影確有脊椎骨折之病史。採用改良骨密度(BMD)的比率標準。在VERT MN之研究中，受試者剛進入試驗時，平均每位之脊椎骨折發生率為4，而在VERT NA中，發生率為2.5。在這些臨床試驗中，每位受試者每日均補充1000mg之鈣，而維生素D濃度(約為40nmol/L或更低)之受試者每日更增加補充維生素D 500IU。
脊椎骨折的療效：經由放射線攝影診斷出以前未曾發生的骨折(新發生的骨折)以及現有骨折癒癒的惡化；其中有些骨折有症狀(如臨床性的骨折)。根據受試者第一次被診斷出骨折的時間，而預先安排每月的骨質吸收線攝影及分析。這些臨床研究的主要療效指標是在0到3年之療程中新的及惡化脊椎骨折之發生率。於VERT NA及VERT MN研究中，每日服用Riseditrone Tablet 5mg能明顯地減少新發生以及惡化的脊椎骨折，且於所有的時間點上皆能降低新發生之脊椎骨折的發生率(見表一)。在試驗一開始時即有2處或2處以上脊椎骨折之受試者群組，其再發生率降低的值得與總受試者相似。

【藥物動力學】依文獻記載
吸收：口服錠劑經由上胃腸道快速完全吸收，口服後約一小時可達血中最高濃度。所吸收之藥量與所服用之各個不同劑量（單一劑量：自2.5到30mg；重複劑量自2.5至5mg）無關。血中穩定狀態濃度於連續57天每日服用同一劑量後測得。30mg錠劑之平均絕對生物利用度可達90% (90% CI : 0.54%-0.75%) 並與水溶液之絕對生物利用度相當。與食後狀態（持續10小時無進食及喝飲料，或口服後4小時）比較，於餐前服藥時其吸收程度相當。若於餐前一小時投與，則吸收程度減少30%。早餐前兩小時或晚餐後兩小時服用，其吸收程度相當。於早餐前至少半小時服用Riseditrone Tablet則療效更佳。
分布：穩定狀態下之人體分佈體積平均為6.3L/kg，藥物與人體血漿蛋白結合率為24%。動物試驗中，靜脈注射單一劑量¹⁴C的Riseditrone於大鼠及狗中，顯示約有60%之劑量分佈於骨中。剩餘之劑量自尿液排出。重複劑量投與到小鼠中，其中0.001%至0.01%之Riseditrone被吸收至軟組織中。
代謝：沒有證據顯示Riseditrone會產生全身性代謝作用。
排除：吸收至體內的藥量，約有一半於24小時內自尿液排出。以靜脈注射之劑量，在28天後有85%能自尿液回收。平均腎廓清率為105mL/min(CV=34%)，平均總廓清率為122mL/min(CV=19%)，其差異主要是因為非腎廓清率或吸附至骨質上。腎廓清率與濃度無關，而腎廓清率與肌酸酐廓清率之間有線性關係。未被吸收的藥物則自糞便中以原型排出。一旦Riseditrone 被吸收後，血清濃度時間圖呈多相型，初期半衰期約1.5小時，末期指數半衰期為480小時。末期指數半衰期可能因Riseditrone自骨表面分離出來所致。
兒童：尚未有18歲以下之兒童做過Riseditrone之藥物動力學之研究。
性別：口服後，男性與女性之生物利用度及藥物動力學結果相似。
老人：老年（大於60歲）與年輕受試者，其生物利用度及分佈情形相似，故無需調整劑量。
種族：目前未有該藥於不同種族之藥物動力學差異的研究。
腎功能不全：Riseditrone主要以原型自腎臟排出。與腎臟功能正常的人相比，肌酸酐廓清率(Creatinine clearance)約為30mL/min的患者，其Riseditrone之廓清率減少約70%。因為缺乏臨床經驗，重複劑量不全的患者(肌酸酐廓清率<30mL/min)不建議使用Riseditrone Tablet。肌酸酐廓清率≥30mL/min之患者無需調整劑量。
肝功能不全：目前尚無研究評估Riseditrone使用於肝功能不全患者之安全性及有效性。Riseditrone於鼠、狗及人類肝組織中不被代謝。於鼠膽汁中分泌出微量的藥物 (<0.1%的靜脈注射劑量)。因此，肝功能不全之患者無需調整劑量。

【藥物預防】依文獻記載
治療及預防停經後女性之骨質疏鬆症：骨質疏鬆症之表現特徵為骨密度減少及骨折危險性增高，最常發生於脊椎、髖骨及手腕部等部位。骨質疏鬆症可由低骨密度、X光所顯現的骨折，有骨質疏鬆之骨折病史，或身高降低、骨質變脆(脆骨)骨折等作診斷而確定。男性及女性均會發生骨質疏鬆症，但停經後女性較常發生。於健康人體中，骨質之生成與吸收息息相關；當骨吸收後骨質被重新生成所取代。於停經後發生骨質疏鬆症患者，其骨吸收多於骨生成而導致骨質流失，並且增加了骨折的危險性。停經後，脊椎及腕部骨折之危險性增加，約有40%-50%女性在她們有生之年會經歷到骨質疏鬆症所引起的骨折。若曾發生過一次因骨質疏鬆症引起之骨折，則再次發生骨折的機會比未曾發生過的人多3倍。
Riseditrone Tablet可以降低停經後骨質疏鬆症患者的高骨質更新速率。在臨床試驗中，停經後婦女服用Riseditrone Tablet後骨質更新速率的生化指標值降低，包括尿液的deoxyypyridinoline/肌酸酐(creatinine)及尿液的膠原Cross-linked N-telopeptide (骨吸收的一種指標)及特殊的骨質鹼性磷酸酶素 (alkaline phosphatase) (骨生成的一種指標)。Riseditrone Tablet 5mg使用14天，deoxyypyridinoline/肌酸酐(creatinine)值便明顯降低。骨生成指標之變化原本就比骨吸收指標之變化慢，因為骨吸收及骨生成是有關連的；骨質鹼性磷酸酶素(alkaline phosphatase)僅於治療3個月後，明顯下降約20%。治療6個月後，骨質更新指標達最低值，約為基準值的40%，持續治療三年可以維持穩定狀態。骨質更新速率最快可於治療14天後開始降低，6個月後可降至最低值，而達到新的穩定狀態，均相當於更早期婦女之骨質更新速率。於一項為期一年比較每日及每週口服與Riseditrone Tablet，治療停經後骨質疏鬆症婦女之臨床試驗中，每日使用Riseditrone Tablet 5mg及每週使用Riseditrone Tablet 35mg，分別降低尿液中膠原cross-linked N-telopeptide (骨吸收的一種指標) 60%及61%。此外血清特殊骨質鹼性磷酸酶素在每日使用Riseditrone Tablet 5mg及每週使用Riseditrone Tablet 35mg試驗組中分別降低42%及41%。Riseditrone Tablet不是動情激素，所以它沒有動情激素治療之優點。
對骨質疏鬆症臨床試驗的患者，使用前6個月內，由於抑制了骨吸收，因此會發生無症狀且暫時性比基準值低的血鈣(serum calcium)(發生率<1%)和血清磷化值(serum phosphate)(<3%)，並且血清之PTH值會補償地升高(<30%)。使用3年的期間，使用Riseditrone Tablet和安慰劑的兩組試驗組，其血清中的鈣、磷、PTH等值皆無明顯的差別。於一項為期一年比較每日及每週口服與Riseditrone Tablet於停經後婦女之臨床試驗中，基準值至第12個月的平均變化在每日使用Riseditrone Tablet 5mg及每週使用Riseditrone Tablet 35mg試驗組中均相似，如血清中的鈣分別為(0.4%及0.7%)，磷分別為(-3.8%及-2.6%)及PTH分別為(6.4%及4.2%)。
於一項為期一年比較每日口服一次Riseditrone 5毫克和每月口服一次Riseditrone 150毫克於停經後骨質疏鬆症婦女之臨床試驗中，尿液的膠原Cross-linked N-telopeptide分別減少約52%和49%；血清的特殊骨質鹼性磷酸酶素分別減少約31%和32%。治療有高度骨折風險之骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量(Bone Mass)。
在一項為期二年，用於治療男性骨質疏鬆症患者的臨床試驗中，使用Riseditrone Tablet 35mg治療與安慰劑對照組相比，尿液中膠原cross-linked N-telopeptide比治療前平均降低16%(安慰劑組降低20%，Riseditrone Tablet降低37%)，在血清中C-telopeptide多降低45%(安慰劑組降低6%，Riseditrone Tablet降低39%)，在血清特殊骨質鹼性磷酸酶素(骨生成的一種指標)多降低27%(安慰劑組降低2%，Riseditrone Tablet降低25%)。
服用類固醇引起之骨質疏鬆症：長期服用糖質皮質類固醇通常會引發骨質疏鬆症而導致骨折（特別是在脊椎、腕部和髖部）。任何年齡層的男性皆會發生。若患者每日服用7.5mg以上的prednisolone，則腕部骨折的相對發生率會大於2倍(相對發生率=2.27)，而脊椎骨折的相對發生率則增至5倍(相對發生率=5.18)。持續使用prednisolone的前6個月內骨質流失最快，但6個月之後，若繼續服用prednisolone，骨質會持續慢慢流失。骨質疏鬆症的形成是由於骨生成被抑制而上骨吸收加快而造成骨質的流失。Riseditrone Tablet僅減緩骨吸收而不直接抑制骨質生成。

於一項為期一年，用於治療及預防糖質皮質類固醇引起之骨質疏鬆之臨床試驗中，剛開始使用Riseditrone Tablet 5mg治療的前3至6個月內，分別降低尿液中膠原cross-linked N-Telopeptide (骨吸收的一種指標)及血清特殊骨質鹼性磷酸酶素(骨生成的一種指標) 50%-55%和25%-30%。
帕奇特氏病(Paget's Disease)：帕奇特氏病是由於快速且不正常的骨再型作用所引起的一種慢性局部骨骼異常之症狀。過度的破骨吸收作用隨著破骨新生骨生成，而造成過大、不規則的脆弱的骨結構取代了正常骨質的架構。
帕奇特氏病的臨床表徵可由無症狀到嚴重的骨痛、骨變形、病理性骨折、及神經性的異常。血清鹼性磷酸酶素值是最常用來當作此病活性的生化指標，並且是臨床嚴重度和治療效果的客觀判斷方法。
帕奇特氏病患者，以每日Riseditrone Tablet 30mg，服用2個月，由大部份患者的血清鹼性磷酸酶素值(一種骨生成指標)及尿液中hydroxyproline/creatinine及deoxyypyridinoline值(一種骨吸收指標)明顯下降，可證實患者的骨質更新速率回復至正常。由放射線攝影的骨質的結構的變化看來，Riseditrone Tablet亦可改善大部份骨質的裂痕。此外，由組織形態學的資料得知Riseditrone Tablet可以使這些患者的骨質結構恢復正常。

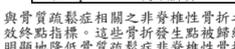
於治療前及每日服用Riseditrone Tablet 30mg 6個月後，各照一次放射線攝影，顯示Riseditrone Tablet減少了附屬骨及中軸骨骼的骨溶解。16位受試者中，其中15人(94%)下肢的骨溶解有改善，而其中9人(9/16, 56%)的骨溶解具明顯的改善。16人中沒有再發現新的骨折。

【臨床研究】依文獻記載
停經後婦女骨質疏鬆症之治療：每日Riseditrone Tablet 5mg對於治療停經後骨質疏鬆症之有效性，係進行了兩項大型臨床試驗，採用類似的試驗計劃書，以隨機、安慰劑對照組、雙盲的方式，收納近400名停經後婦女，由其試驗結果得到證實。首次的多國試驗 (VERT MN)於歐洲與澳洲執行，(Riseditrone Tablet 5mg, 受試者人數為409人)；第二次於北美 (VERT NA)執行 (Riseditrone Tablet 5mg, 受試者人數為821人)。主要的選擇是根據她們過去由放射線攝影確有脊椎骨折之病史。採用改良骨密度(BMD)的比率標準。在VERT MN之研究中，受試者剛進入試驗時，平均每位之脊椎骨折發生率為4，而在VERT NA中，發生率為2.5。在這些臨床試驗中，每位受試者每日均補充1000mg之鈣，而維生素D濃度(約為40nmol/L或更低)之受試者每日更增加補充維生素D 500IU。
脊椎骨折的療效：經由放射線攝影診斷出以前未曾發生的骨折(新發生的骨折)以及現有骨折癒癒的惡化；其中有些骨折有症狀(如臨床性的骨折)。根據受試者第一次被診斷出骨折的時間，而預先安排每月的骨質吸收線攝影及分析。這些臨床研究的主要療效指標是在0到3年之療程中新的及惡化脊椎骨折之發生率。於VERT NA及VERT MN研究中，每日服用Riseditrone Tablet 5mg能明顯地減少新發生以及惡化的脊椎骨折，且於所有的時間點上皆能降低新發生之脊椎骨折的發生率(見表一)。在試驗一開始時即有2處或2處以上脊椎骨折之受試者群組，其再發生率降低的值得與總受試者相似。

VERT NA	受試者有骨折的比例 (%)		絕對發生率下降幅度 (%)	相對發生率下降幅度 (%)
	安慰劑組 n = 678	Riseditrone Tablet 5 mg n = 696		
新發生及惡化的脊椎骨折				
0-1年	7.2	3.9	3.3	49
0-2年	12.8	8.0	4.8	42
0-3年	18.5	13.9	4.6	33
新發生的脊椎骨折				
0-1年	6.4	2.4	4.0	65
0-2年	11.7	5.8	5.9	55
0-3年	16.3	11.3	5.0	41

VERT MN	受試者有骨折的比例 (%)		絕對發生率下降幅度 (%)	相對發生率下降幅度 (%)
	安慰劑組 n = 346	Riseditrone Tablet 5 mg n = 344		
新發生及惡化的脊椎骨折				
0-1年	15.3	8.2	7.1	50
0-2年	28.3	13.9	14.4	56
0-3年	34	21.8	12.2	46
新發生的脊椎骨折				
0-1年	13.3	5.6	7.7	61
0-2年	24.7	11.6	13.1	59
0-3年	29	18.1	10.9	49

與骨質疏鬆症相關之非脊椎骨折之療效：VERT MN與VERT NA試驗中，以放射線攝影診斷確有骨質疏鬆症引起的骨折處，定義為療效終點指標。這些骨折發生點被歸類為骨質疏鬆症非脊椎骨折。於VERT NA試驗中，每日服用Riseditrone Tablet 5mg 3年後，能明顯地降低骨質疏鬆症非脊椎骨折的發生率(8%比5%，相對發生率降低39%)並且在VERT MN中降低16%到11%的骨折發生率。若二項研究合併，則有11%至7%明顯的降低值，相當於降低36%的相對發生率。圖一表示二項研究合併的最後總結果及各骨節部位的结果。



圖一 骨質疏鬆症非脊椎骨折三年之累計發生率 VERT MN與VERT NA合計

骨密度的作用：由四個隨機、安慰劑對照控制的停經後婦女骨質疏鬆症臨床試驗(VERT MN, VERT NA, BMD MN, BMD NA)顯示，與安慰劑比較，每日服用Riseditrone Tablet 5mg 會增加骨質，體密度及體部位的骨密度。表二列出與安慰劑比較，在這些臨床試驗中，用藥組明顯地增加在腰、髖、股骨頸、股骨粗隆及中骨節的骨密度。因此，一般而言，服用Riseditrone Tablet可以減緩骨密度(骨質疏鬆症形成的主因)的流失。在二項VERT的研究中(VERT MN及VERT NA)，每日服用Riseditrone Tablet 5mg治療三年會增加腰、髖骨密度，與基準值、第6個月和在其他時間點的安慰劑組比較，皆有統計上的差別。

VERT MN ^a	5mg		VERT NA ^a	5mg		BMD MN ^b	5mg		BMD NA ^c	5mg	
	N=323	N=323		N=599	N=606		N=161	N=148		N=191	N=193
腰	1.0	6.6	0.8	5.0	0.0	4.0	0.2	4.8			
股骨頸	-1.4	1.6	-1.0	1.4	-1.1	1.3	0.1	2.4			
股骨粗隆	-1.9	3.9	-0.5	3.0	-0.6	2.5	1.3	4.0			
中骨節	-1.5*	0.2*	-1.2*	0.1*	ND	ND	ND	ND			

a. 終點值：所有患者於試驗最後一次終點時間測量所得的骨密度值；或是使用最後一次終點時間前，基準點最後的骨密度值。
b. 該試驗為期3年。
c. 該試驗為期1.5-2年。
*於(安慰劑組n=222; 5mg組n=214)及VERT NA (安慰劑組n=310; 5mg組n=306) 中骨節的骨密度是用subset of centers測量的
ND = 沒有分析

在一項為期一年，雙盲，多中心，於停經後骨質疏鬆症婦女之臨床試驗中，顯示每週使用Riseditrone Tablet 35mg及每日使用Riseditrone Tablet 5mg(n=480)，其治療結果相等。在第一年首要療效分析中，腰、髖骨密度在每日服用Riseditrone Tablet 5mg試驗組(n=391)平均自基準值增加4%(3.7, 4.3; 95%信賴區間[CI])；在每週使用Riseditrone Tablet 35mg試驗組(n=387)則分別為3.0%(3.6, 4.3; 95% CI)，兩組平均相差0.1%(-0.42, 0.55; 95% CI)。以最後觀察結果(last observation carried forward)來分析有重要療效(intent-to-treat)之結果與完成實驗者之最初療效分析一致。在兩個治療組其他骨節BMD增加情形也相似。在一項為期一年，雙盲，多中心，於停經後骨質疏鬆症婦女之臨床試驗中，顯示每週使用Riseditrone Tablet 150mg(n=650)及每日使用Riseditrone Tablet 5mg(n=642)，其治療結果相等。以最後觀察結果(last observation carried forward)在所有經過隨機分配且有基準值及基準值後(post-baseline)腰、髖骨密度的受試者(modified intent-to-treat)中執行的主要療效分析中，服用每月一次Riseditrone Tablet 150mg和每天服用一次Riseditrone Tablet 5mg，第一年腰、髖骨平均自基準值增加分別為3.5%(3.1, 3.9; 95% CI; n=578)及3.4%(3.0, 3.8; 95% CI; n=561)，兩組平均相差-0.1%(-0.5, 0.3; 95% CI)。以完成試驗受試者的分析結果與主要療效分析結果一致。兩種不同劑量組在其他骨節BMD值的增加也是相似的。

組織學/組織形態學：在臨床試驗評估終點，從40名服用糖質皮質類固醇之患者作骨活體切片組織分析。患者每日服用Riseditrone Tablet 2.5mg或5mg，或安慰劑，為期一年。組織學評估(n=33)顯示服用Riseditrone Tablet 5mg期間，生成的骨質具有正常板層結構及正常的骨礦質化，並沒有發現到骨或骨質異常。自10名服用Riseditrone Tablet 5mg之患者中，於基準點及治療後採取活體切片組織測量表面礦物化組織型參數(histomorphometric parameter mineralizing surface) (一種骨質更換指標)。這些患者表面礦物化降低24%(變化百分比中間值)。因只有少數安慰劑組之患者有基準點及治療後之活體切片組織，所以不能作為有意義的定量評估。

帕奇特氏病之治療：於二項臨床試驗，共120名男性及65名女性中證明了Riseditrone Tablet的療效。於一雙盲，活性藥物對照組，針對中到嚴重的帕奇特氏病患者(血清鹼性磷酸酶素值至少為正常值上限的2倍)，患者每日服用Riseditrone Tablet 30mg為期2個月或Didronel® (etidronate disodium)400mg為期6個月。第180天時，服用Riseditrone Tablet之患者其中77% (43/56)之血清鹼性磷酸酶素值達正常化，而服用Didronel之患者中10.5% (6/57)該值達正常化(P<0.001)。第540天，亦即停止治療16個月後，仍有53% (17/32) Riseditrone Tablet治療組之患者及14% (4/29) Didronel治療組患者，其生化數值仍保持在正常範圍內。在第一個為期180天活性藥物對照試驗中，有85% (51/60)之Riseditrone Tablet治療組患者在治療2個月時證明其血清鹼性磷酸酶素(alkaline phosphatase)比基準值減少75%以上(所測得之值與正常值中點之差)，比較於Didronel治療組，治療6個月則只有20%之治療患者降低其血清鹼性磷酸酶素(12/60)。如圖七所示，僅治療30天即可看出過量的血清鹼性磷酸酶素有明顯的改變，在同一時間點，Riseditrone Tablet組降低36%，而Didronel組則僅下降6%(P<0.01)。

【藥物動力學】依文獻記載
吸收：口服錠劑經由上胃腸道快速完全吸收，口服後約一小時可達血中最高濃度。所吸收之藥量與所服用之各個不同劑量（單一劑量：自2.5到30mg；重複劑量自2.5至5mg）無關。血中穩定狀態濃度於連續57天每日服用同一劑量後測得。30mg錠劑之平均絕對生物利用度可達90% (90% CI : 0.54%-0.75%) 並與水溶液之絕對生物利用度相當。與食後狀態（持續10小時無進食及喝飲料，或口服後4小時）比較，於餐前服藥時其吸收程度相當。若於餐前一小時投與，則吸收程度減少30%。早餐前兩小時或晚餐後兩小時服用，其吸收程度相當。於早餐前至少半小時服用Riseditrone Tablet則療效更佳。
分布：穩定狀態下之人體分佈體積平均為6.3L/kg，藥物與人體血漿蛋白結合率為24%。動物試驗中，靜脈注射單一劑量¹⁴C的Riseditrone於大鼠及狗中，顯示約有60%之劑量分佈於骨中。剩餘之劑量自尿液排出。重複劑量投與到小鼠中，其中0.001%至0.01%之Riseditrone被吸收至軟組織中。
代謝：沒有證據顯示Riseditrone會產生全身性代謝作用。
排除：吸收至體內的藥量，約有一半於24小時內自尿液排出。以靜脈注射之劑量，在28天後有85%能自尿液回收。平均腎廓清率為105mL/min(CV=34%)，平均總廓清率為122mL/min(CV=19%)，其差異主要是因為非腎廓清率或吸附至骨質上。腎廓清率與濃度無關，而腎廓清率與肌酸酐廓清率之間有線性關係。未被吸收的藥物則自糞便中以原型排出。一旦Riseditrone 被吸收後，血清濃度時間圖呈多相型，初期半衰期約1.5小時，末期指數半衰期為480小時。末期指數半衰期可能因Riseditrone自骨表面分離出來所致。
兒童：尚未有18歲以下之兒童做過Riseditrone之藥物動力學之研究。
性別：口服後，男性與女性之生物利用度及藥物動力學結果相似。
老人：老年（大於60歲）與年輕受試者，其生物利用度及分佈情形相似，故無需調整劑量。
種族：目前未有該藥於不同種族之藥物動力學差異的研究。
腎功能不全：Riseditrone主要以原型自腎臟排出。與腎臟功能正常的人相比，肌酸酐廓清率(Creatinine clearance)約為30mL/min的患者，其Riseditrone之廓清率減少約70%。因為缺乏臨床經驗，重複劑量不全的患者(肌酸酐廓清率<30mL/min)不建議使用Riseditrone Tablet。肌酸酐廓清率≥30mL/min之患者無需調整劑量。
肝功能不全：目前尚無研究評估Riseditrone使用於肝功能不全患者之安全性及有效性。Riseditrone於鼠、狗及人類肝組織中不被代謝。於鼠膽汁中分泌出微量的藥物 (<0.1%的靜脈注射劑量)。因此，肝功能不全之患者無需調整劑量。

【藥物預防】依文獻記載
治療及預防停經後女性之骨質疏鬆症：骨質疏鬆症之表現特徵為骨密度減少及骨折危險性增高，最常發生於脊椎、髖骨及手腕部等部位。骨質疏鬆症可由低骨密度、X光所顯現的骨折，有骨質疏鬆之骨折病史，或身高降低、骨質變脆(脆骨)骨折等作診斷而確定。男性及女性均會發生骨質疏鬆症，但停經後女性較常發生。於健康人體中，骨質之生成與吸收息息相關；當骨吸收後骨質被重新生成所取代。於停經後發生骨質疏鬆症患者，其骨吸收多於骨生成而導致骨質流失，並且增加了骨折的危險性。停經後，脊椎及腕部骨折之危險性增加，約有40%-50%女性在她們有生之年會經歷到骨質疏鬆症所引起的骨折。若曾發生過一次因骨質疏鬆症引起之骨折，則再次發生骨折的機會比未曾發生過的人多3倍。
Riseditrone Tablet可以降低停經後骨質疏鬆症患者的高骨質更新速率。在臨床試驗中，停經後婦女服用Riseditrone Tablet後骨質更新速率的生化指標值降低，包括尿液的deoxyypyridinoline/肌酸酐(creatinine)及尿液的膠原Cross-linked N-telopeptide (骨吸收的一種指標)及特殊的骨質鹼性磷酸酶素 (alkaline phosphatase) (骨生成的一種指標)。Riseditrone Tablet 5mg使用14天，deoxyypyridinoline/肌酸酐(creatinine)值便明顯

[適應症]

治療及預防停經後婦女之骨質疏鬆症。

治療有高度骨折風險(定義為有骨質疏鬆症骨折病史，或具有多項骨折危險因子)之骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量(Bone Mass)。

[適應症和用法]

停經後之骨質疏鬆症 (Postmenopausal Osteoporosis)：Reosteo®150毫克和Reosteo®35毫克適用於婦女停經後骨質疏鬆症之治療與預防。

男性骨質疏鬆症(Osteoporosis in Men)：Reosteo®35毫克適用於高骨折風險之男性骨質疏鬆症治療。

[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，Reosteo®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：Reosteo® 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女。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Reosteo® 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會過敏。
- 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」）。使用雙磷酸鹽類藥物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疼痛，醫師應評估是否為股骨骨折。

顎骨壞死(ONJ)：已有病患服用雙磷酸鹽類藥品包含Risedronate發生顎骨壞死的報告。顎骨壞死的風險會隨著用藥時間增加而提高。已知顎骨壞死的危險因子包含侵入性的牙科手術(例如拔牙、植牙、齒槽修整術、顎骨手術等)、癌症、接受化療或放射治療、使用類固醇、接受口腔手術、口腔衛生不佳、和併存疾病（例如，牙周病和/或其它預先存在的牙科疾病、貧血、凝血病變、感染、不適合的假牙），對於具有危險因子病史之病人，於接受雙磷酸鹽類藥品治療前，應考慮先進行預防性口腔檢查。接受雙磷酸鹽類藥品治療時出現顎骨壞死的病人，進行牙科手術可能會使其病情惡化，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，以擬訂病人之治療計畫。

[注意事項]

一般：在開始使用Reosteo®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(肌酐酸酐廓清率<30mL/min)之患者不建議使用Reosteo®。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盞斯）送服，以使Reosteo® 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盞斯）吞服Reosteo®。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，可能刺激口腔咽部。

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，胸背後疼痛，嚴重持續或惡化的心灼熱），服用Reosteo®前應先請教醫師。

應告訴患者，若違漏服用一週一次Reosteo®35毫克膜衣錠，應在想起後服用一錠Reosteo®35毫克，並照原定時間表恢復每週服用一次。患者不可在隔日服用一錠Reosteo®35毫克膜衣錠。

違漏服用一個月一次Reosteo®150毫克膜衣錠，若距離下一次預定服藥日期還有七天以上，請在想起後的隔天早上服用一次Reosteo®150毫克，之後照原預定時間表恢復每月服用一次。若距離下一次預定服藥日期在七天以內，請等到下次預定服藥日期再服用一錠Reosteo®150毫克，之後照原預定時間表恢復每個月服用一次。患者不可在七天內服用超過一錠

Reosteo®150毫克膜衣錠

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Reosteo®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Reosteo®35毫克膜衣錠或Reosteo®150毫克膜衣錠前閱讀諸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Reosteo®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。若經過當評估，Reosteo®可以配合荷爾蒙補充治療同時投與。

乙醯水楊酸(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，這些患者使用Aspirin，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之雌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6.5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細胞有效染色體變異的作用。而當以細胞存活率29%時之劑量重覆進行該試驗時，則沒有發現染色體受損。

生殖功能失常：每日口服投與16mg/kg會抑制睪丸排卵。（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睪丸量會降低著床率。（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，發現辜丸與附睾萎縮及發炎之現象。

雌鼠每日口服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，亦可見辜丸萎縮。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）投與雄約13週後，發現精細胞成熟發生中度至嚴重之中斷。這種情形之嚴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）胎兒裂頭發生率低。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，可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（依該藥對母親的重要程度進行評估而決定）。

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。

[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組類似。（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）。（表六）

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，多數患者已有胃病疾病並且同時服用非類固醇類抗發炎藥(NSAIDs)或乙醯水楊酸(Aspirin)。試驗主持醫師被鼓勵為中度至嚴重胃痛病之患者作內視鏡檢查，但仍保持雙盲性試驗，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正常之患者比例亦相似。（安慰劑組佔 20%，Risedronate Tablet 組佔21%）兩組中間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。兩組有重要臨床症狀（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。表七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。（表七）

<p>表六</p> <p>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組患者之結果。</p>		
身體系統	安慰劑%(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
腹痛	9.4	11.6
頭痛	4.5	5.3
無力	43.3	5.1
胸痛	4.9	5.0
腫痛	3.0	3.3
紅腫	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
胃萎	2.3	2.5
胃酸異常	2.1	2.3
胃酸異常	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
肌肉骨		
關節痛	21.1	23.7
關節異常	5.4	6.8
肌痛	6.3	6.6
背痛	4.3	4.6
關節疾病	3.2	4.0
眼痠痛	2.6	3.5
黏液囊炎	2.9	3.0
肌腱異常	2.5	3.0
神經性		
抽搐	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		
尿道炎	9.7	10.9
膀胱炎	3.5	4.1

每月一次劑量：

曾在一項為期一年、雙盲、多中心試驗中評估每月一次Risedronate 150mg用於治療停經後骨質疏鬆症的安全性。受試者年齡在55到88歲之間，642位病患服用Risedronate5毫克，650位病患服用Risedronate150毫克。試驗也含有腸胃道疾病及有服用NSAIDs、PPIs和H阻斷劑藥物之病患。每位病患每天也會一併服用1000毫克的鈣及Vit D 1000IU。每天服用Risedronate5毫克和每月服用Risedronate150毫克的全因死亡發生率為0.5%和0.0%，嚴重不良事件發生率分別為4.2%和6.2%，因不良事件而退出治療的比例分別為9.5%和8.6%。綜觀安全性和耐受性在服用這兩個劑量下是相似的。

急性期反應：曾有報告指出服用雙磷酸鹽類藥物會發生與急性期反應相符的症狀。根據首次服藥的3天內且持續時間少於7天的33項類急性期反應症狀(acute phase reaction-like symptoms)的報告，每天服用Risedronate 5毫克和每月服用Risedronate 150毫克的急性期反應整體發生率分別為1.1%和5.2%，相同時間內發生發燒或類流感疾病(influenza-like illness)的發生率則分別為0.2%和1.4%。

腸胃道不良事件：與每天服用Risedronate 5毫克的患者相比，每月服用Risedronate 150毫克的患者發生腸瀉的比例較高（分別為4.7%與8.2%），因上腹部疼痛(分別為1.4%與2.5%)和腹瀉(分別為0.0%與0.8%)造成停藥的比例也較高，這些不良事件都在首次服用後的幾天內發生。因嘔吐造成停藥的比例相同均為0.3%。

眼部不良事件：每月服用Risedronate 150毫克的患者並無眼部發炎(如葡萄膜炎、鞏膜炎或虹膜炎)的不良反應。每天服用Risedronate 5毫克的患者中則有兩位發生虹膜炎。實驗室檢查：在停經後骨質疏鬆症的婦女，每天服用Risedronate 5毫克和每月服用Risedronate 150毫克相比，血清鈣在12個月從基準值的平均改變百分比分別為0.1%和0.3%，磷分別為-2.3%和-2.3%，PTH分別為8.3%和4.8%。與每天服用Risedronate 5毫克的患者相比，每月服用Risedronate 150毫克的患者，在接受治療第一個月發生低血鈣的機率較高(0.2%比2.2%)，之後低血鈣的發生率相似(約2%)。

治療有高度骨折風險之骨質疏鬆症男性患者

在兩年，雙盲，多中心試驗中，每週一次給予男性骨質疏鬆症病患Risedronate Sodium 35毫克 (N=191)及安慰劑(N=93)，在安全性及耐受性方面男性骨質疏鬆症與停經後婦女骨質疏鬆症相似。以下是發生率高於2%且在Risedronate Sodium 35毫克組高於安慰劑組的副作用（不論造成原因）：感覺遲緩(Risedronate Sodium 35毫克2%；安慰劑1%)、腎結石(Risedronate Sodium 35毫克3%；安慰劑0%)、初期前列腺增生(Risedronate Sodium 35毫克5%；安慰劑3%)、心律不整(Risedronate Sodium 35毫克2%；安慰劑0%)

[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。可有致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]

Reosteo®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Reosteo® 送達胃部，患者應以直立姿勢，並以大量白開水（6-8盞司）吞服Reosteo®。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Reosteo®之吸收，故應於一天的不同時段服用。具有重度腎功能障礙（肌酐酸酐廓清率<30ml/min）之患者不建議使用Reosteo®。肌酐酸酐廓清率≥30ml/min或老年人使用時則不需調整劑量。

建議劑量：

停經期後之骨質疏鬆症之治療（請見「適應症與用法」）：

每週口服 35mg。

每月口服 150mg。

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。

每月口服 150mg。

治療骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量（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。
150mg 膜衣錠，橢圓型，藍色錠劑，一面刻 RS，另一面刻 150。
1-1000錠鋁箔包裝。

[貯存]

請貯存於25℃以下。

製造廠：Pharmascience Inc.

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

總經銷：旭能醫藥生技股份有限公司

新北市汐止區新台五路一段97號13樓