

保骼麗™ 注射液

Prolia™ (denosumab)

衛署菌疫輸字第000918號

1 適應症

治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症。

說明：

有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症，包含下列任一狀況：有骨質疏鬆症骨折病史、具有多項骨折危險因子、先前接受其他骨質疏鬆症療法失敗或無法耐受其他骨質疏鬆症療法之病患。

對患有骨質疏鬆症之停經後婦女，Prolia可降低脊椎、非脊椎和髖骨骨折的發生率。

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)。

說明：

Prolia適用於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，或先前曾接受其他骨質疏鬆症療法失敗或無法耐受其他骨質疏鬆症療法的患者，以增加骨量(bone mass) [參見臨床研究(13.2)]。

治療因為非轉移性攝護腺癌而進行雄性荷爾蒙抑制治療且具高度骨折風險之男性患者的骨質流失現象。

說明：

Prolia亦可降低此類病人脊椎骨折的發生率。

2 劑量與用法

本藥限由醫師使用

2.1 建議劑量

施打Prolia應由健康照護專業人員來進行。

Prolia的建議劑量為每6個月一次皮下注射單劑60毫克。請以皮下注射的方式將Prolia施打於上臂、大腿或腹部。所有的患者都應每天補充至少1000毫克的鈣質與至少400 IU的維生素D [參見警語和注意事項(5.2)]。

如果漏打一劑Prolia，應於患者方便時儘快施打。之後再從最後一次注射的日期算起，排定每6個月一次的注射時間。

2.2 準備與施打

在注射Prolia之前，應目視檢查溶液是否有微粒異物或變色的現象。Prolia為無色至淡黃色的澄清溶液，並可能含有微量的透明至白色的蛋白質微粒。如果溶液有變色或混濁的現象，或溶液中含有許多顆粒或微粒異物，請不要使用。

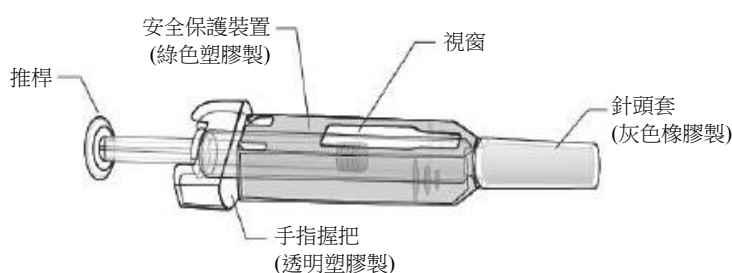
乳膠過敏：對乳膠過敏者不可碰觸單次使用型預充針筒上的灰色針頭套，因為此針頭套含有乾燥天然橡膠成分(一種乳膠衍生物)。

在施打之前，可先將Prolia自冰箱中取出，然後讓其在原始包裝盒中的情況下自然回溫(最高不超過25°C/77°F)。此過程通常需要15至30分鐘。切勿以任何其他方式將Prolia加溫[參見包裝規格/貯存與操作(14)]。

附有針頭安全保護裝置之預充針筒的使用指示

重要注意事項：為盡可能避免意外針頭刺傷，Prolia單次使用型預充針筒附有一個綠色的安全保護裝置；注射完成之後即可手動啟動此安全保護裝置。

切勿在進行注射之前將綠色安全保護裝置向前滑動超過針頭；它會鎖住並阻礙注射。

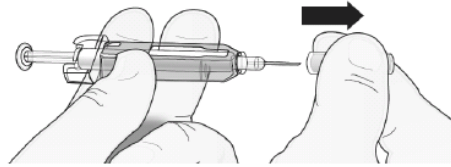


請於注射完成之後啟動綠色安全保護裝置(滑動超過針頭)。

單次使用型預充針筒上的灰色針頭套含有乾燥天然橡膠成分(一種乳膠衍生物)；對乳膠過敏者不可碰觸此針頭套。

步驟1：移除灰色針頭套

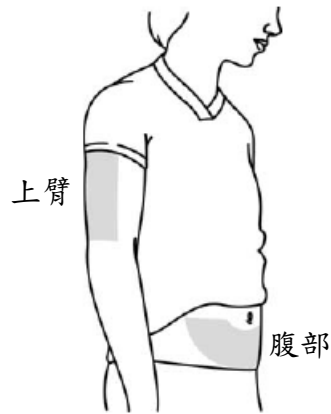
移除針頭套。



步驟2：進行皮下注射



選擇注射部位。Prolia的建議注射部位包括：上臂或大腿上方或腹部。



插入針頭並將所有液體注入皮下。
切勿注入肌肉或血管。



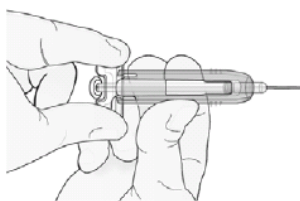
切勿將灰色針頭套套回針頭。

步驟3：立即將綠色安全保護裝置滑動超過針頭

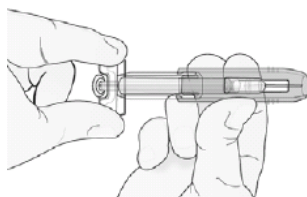
將針頭指向離開您的方向...

用一隻手握住預充針筒上的透明塑膠製手指握把。然後用另一隻手握住綠色安全保護裝置的底部，並輕輕將其向著針頭的方向滑動，直到綠色安全保護裝置牢固地鎖定在位置上並(或)聽到「卡嗒」的聲音為止。切勿將綠色安全保護裝置抓得太緊 - 您只要輕輕地握住並滑動，它就會很容易移動。

握住透明的手指握把。



輕輕地將綠色安全保護裝置滑動超過針頭並牢固地鎖定在位置上。將綠色安全保護裝置滑動超過針頭時，切勿抓得太緊。



立即將針筒與針頭套棄入旁邊的尖銳廢棄物收集容器中。切勿將針頭套套回使用過的針筒。

3 劑型與劑量規格

1毫升裝的單次使用型預充針筒，每支預充針筒裝有60毫克/毫升的溶液。

4 禁忌

4.1 低血鈣症

在開始使用Prolia治療之前，必須先矯治既有的低血鈣症[參見警語和注意事項(5.3)]。

4.2 懷孕

對孕婦投予 Prolia 可能會造成胎兒傷害。食蟹猴的研究顯示，出生前接觸 denosumab 會導致流產、死產及出生後死亡的發生率升高，並會伴隨出現缺乏淋巴結、骨骼生長異常及新生兒生長減慢的現象。Prolia 禁用於已懷孕的婦女。如果患者在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險[參見特殊族群之使用(8.1)]。

4.3 過敏

Prolia 禁用於曾對本品之任何成分發生全身性過敏反應的患者。這些反應包括全身性過敏反應(anaphylaxis)、臉部腫脹與蕁麻疹[參見警語和注意事項(5.2)、不良反應(6.2)]。

5 警語和注意事項

5.1 含有相同活性成分的藥品

Prolia 含有與 Xgeva 相同的活性成分(denosumab)。接受 Prolia 治療的患者不可使用 Xgeva。

5.2 過敏

使用 Prolia 曾有發生臨床上明顯過敏反應的報告，包括全身性過敏反應(anaphylaxis)。其症狀包括低血壓、呼吸困難、喉嚨發緊感、臉部與上呼吸道水腫、搔癢及蕁麻疹。若有全身性過敏反應或其他臨床上明顯過敏反應發生，應採取適當的治療並停止使用 Prolia[參見禁忌(4.3)、不良反應(6.2)]。

5.3 低血鈣症與礦物質代謝

低血鈣症可能會因使用Prolia而惡化。在開始使用Prolia治療之前，必須先矯治既有的低血鈣症。對容易發生低血鈣症與礦物質代謝障礙的患者(例如有副甲狀腺功能低下病史、曾接受甲狀腺手術、副甲狀腺手術、患有營養吸收障礙症候群、小腸已切除、嚴重腎功能受損[肌酸酐廓清率<30毫升/分鐘]或正在接受透析治療)，強烈建議針對血鈣與礦物質濃度(磷和鎂)進行臨床監視。

對嚴重腎功能受損[肌酸酐廓清率<30毫升/分鐘]或正在接受透析治療的患者，施打Prolia後發生低血鈣症是一個相當重大的風險。請告知嚴重腎功能受損的患者(包括正在接受透析治療的患者)低血鈣症的症狀，以及適量補充鈣質與維生素D以維持血鈣濃度的重要性。所有患者都應適量補充鈣質與維生素D[參見劑量與用法(2.1)、禁忌(4.1)、不良反應(6.1)、以及病患諮詢須知(15.2)]。

5.4 嚴重感染

在一項針對超過7800位患有停經後骨質疏鬆症之婦女所進行的臨床試驗中，Prolia組因發生嚴重感染而住院治療的通報頻率要高於安慰劑組[參見不良反應(6.1)]。嚴重皮膚感染以及腹部、泌尿道及耳朵的感染都是在使用Prolia治療的患者中較為常見。心內膜炎在接受Prolia治療之受試者中的通報頻率也

較高。在伺機性感染的發生率方面，安慰劑組與Prolia組大致相當，各治療組中的整體感染發生率也很類似。請告知患者，如果他們出現嚴重感染(包括蜂窩性組織炎)的徵兆或症狀，應立即就醫診治。

併用免疫抑制劑或免疫系統受損的患者發生嚴重感染的風險可能會升高。對此類患者，在開始使用Prolia之前應先衡量效益-風險狀況。對在使用Prolia期間發生嚴重感染的患者，處方醫師應評估繼續使用Prolia治療的必要性。

5.5 皮膚不良反應

在一項針對超過7800位患有停經後骨質疏鬆症之婦女所進行的大型臨床試驗中，表皮與皮膚方面的不良事件，如皮膚炎、濕疹與皮疹，在Prolia組中的發生率明顯高於安慰劑組。這些事件大部份並非僅發生於注射部位[參見不良反應(6.1)]。如果出現嚴重的症狀，應考慮停用Prolia。

5.6 顎骨壞死

顎骨壞死(ONJ)會自然發生，且通常和拔牙及(或)局部感染後癒合延遲有關。在接受denosumab治療的患者中曾有發生ONJ的報告[參見不良反應(6.1)]。在開始使用Prolia治療之前，應由處方醫師進行常規的口腔檢查。對併有發生ONJ之危險因子的患者，在開始使用Prolia治療之前，應考慮進行牙科檢查並採取適當的口腔預防措施，這些危險因子包括侵入性的牙科處置(如拔牙、植牙、口腔手術)、確診的癌症、合併其他治療(如化學療法、皮質類固醇)、口腔衛生不良、以及合併症(如牙周病及(或)其它既有的牙科疾病、貧血、凝血病變、感染、假牙密合不良)。使用Prolia治療期間應維持良好的口腔衛生習慣。

對須進行侵入性牙科處置的患者，治療醫師及(或)口腔外科醫師在進行臨床判斷時依據個人的效益-風險評估結果來擬訂個別病患的處置計劃。

疑似有ONJ現象或在使用Prolia期間發生ONJ的患者應接受牙醫師或口腔外科醫師的照護。對此類患者，以大範圍的牙科手術來治療ONJ可能會使病情更加惡化。應依據個人的效益-風險評估結果來考慮是否要停止使用Prolia治療。

5.7 非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折

在接受Prolia治療的患者中，曾有發生非典型低能量或低創傷性骨幹骨折的報告[參見不良反應(6.1)]。這些骨折可能會發生於股骨骨幹從小粗隆正下方至股骨髁上之間的任何位置，且皆為橫向骨折或短斜型骨折，並沒有粉碎性骨折的現象。其因果關係尚未確立，因為未使用抗溶蝕藥物治療的骨質疏鬆症患者也會發生這些骨折。

非典型股骨骨折通常都是在患部只有輕微創傷或無任何創傷的情況下發生。這類骨折可能為雙側骨折，且許多患者都表示患部有前驅性的疼痛症狀，通常都是在發生完全性骨折的數週至數月之前即有大腿隱隱酸痛的現象。有些報告指出，患者在骨折時也正在使用糖皮質激素(如 prednisone)治療。

應囑咐患者，在使用Prolia治療期間，如果大腿、髖部或腹股溝出現新的或異常的疼痛現象，應立即向醫師通報。對任何出現大腿或腹股溝疼痛症狀的患者，都應懷疑可能是發生非典型骨折，並應進行評估，藉以排除是不完全性股骨骨折的可能性。對發生非典型股骨骨折的患者，也應評估對側下肢是否出現骨折的症狀與徵兆。在進行風險/效益評估之前，應考慮視個人狀況停止使用Prolia治療。

5.8 對骨代謝的抑制作用

在針對患有停經後骨質疏鬆症之婦女所進行的臨床試驗中，骨代謝指標與骨骼組織形態學的評估結果顯示，使用Prolia治療會使骨再塑作用受到明顯的抑制[參見臨床藥理學(11.2)、臨床研究(13.1)]。目前並不確知這些發現的意義與長期使用Prolia治療的影響。使用Prolia時所觀察到的骨再塑抑制程度若長期維持不輟，可能會引發不良的結果，如顎骨壞死、非典型骨折、以及骨折癒合延遲。請監視患者是否出現這些結果。

6 不良反應

下列嚴重不良反應除了在下文中會論及之外，在本仿單的其他段落中也有詳細的說明：

- 低血鈣症[參見警語和注意事項(5.3)]
- 嚴重感染[參見警語和注意事項(5.4)]
- 皮膚不良反應[參見警語和注意事項(5.5)]
- 顎骨壞死[參見警語和注意事項(5.6)]
- 非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折[參見警語和注意事項(5.7)]

使用Prolia治療停經後婦女骨質疏鬆症時，最常通報的不良反應為背痛(安慰劑組34.6%，Prolia組34.7%)、四肢疼痛(安慰劑組11.1%，Prolia組11.7%)、肌肉骨骼疼痛(安慰劑組7.5%，Prolia組7.6%)、

高膽固醇血症(安慰劑組6.1%，Prolia組7.2%)、以及膀胱炎(安慰劑組5.8%，Prolia組5.9%)。

使用Prolia治療骨質疏鬆症男性患者時，最常通報的不良反應為背痛、關節痛、以及鼻咽炎。

使用Prolia治療因攝護腺癌而進行雄性荷爾蒙抑制治療之男性患者，或因乳癌而進行芳香酶抑制劑輔助治療之女性患者所引起的骨質流失現象時，最常通報(病人發生率 $\geq 10\%$)的不良反應為關節痛(安慰劑組13.0%，Prolia組14.3%)和背痛(安慰劑組10.5%，Prolia組11.5%)。四肢疼痛(安慰劑組7.7%，Prolia組9.9%)及肌肉骨骼疼痛(安慰劑組3.8%，Prolia組6.0%)亦曾於臨床試驗中被通報。

最常導致停用Prolia的不良反應為背痛及便秘。

GSK與Amgen現行有一套全面的全球藥物安全監測計畫，目的在於蒐集所需的資訊，協助進一步評估全球風險管理計畫(RMP)中提到的風險並界定其特徵。GSK台灣分公司將追蹤安全性監測重點的所有安全疑慮，並於獲得安全性問題時，立即向當地主管機關通報任何安全方面的問題。當地通報的安全性事件將傳送至全球資料庫內，並且定期檢視當地文獻，查看是否有與denosumab使用相關不良反應的報告。此外，利用國際資料庫，產生所需的基礎資訊，及早找出並評估任何安全性問題的訊號並進行偵測。針對此類安全性數據進行的分析與訊號偵測將納入定期安全性更新報告(PSUR)中。目前透過Prolia上市後主動安全性監視計劃向處方醫師收集特定不良事件方面的資訊。若需更多此計劃的相關資訊，請參見網站www.gsk.tw或撥打電話(02)2381-8866詢問。

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床研究的進行條件差異極大，因此，在一種藥物的臨床研究中所觀察到的不良反應發生率，不可直接和另一種藥物之臨床研究中的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

治療患有骨質疏鬆症的停經後婦女

有一項針對7808位60至91歲之停經後婦女所進行的3年、隨機、雙盲、安慰劑對照性跨國研究曾評估過使用Prolia治療停經後骨質疏鬆症的安全性。共有3876位婦女使用安慰劑，另有3886位婦女每6個月一次皮下注射單劑60毫克的Prolia。所有婦女都被要求每天補充至少1000毫克鈣質與400 IU維生素D。

在安慰劑組中，所有導因之死亡的發生率為2.3% (n=90)，在Prolia組中則為1.8% (n=70)。在安慰劑組中，非致命性嚴重不良事件的發生率為24.2%，在Prolia組中則為25.0%。在安慰劑組和Prolia組中，因發生不良事件而退出研究的病患比例分別為2.1%與2.4%。

在患有骨質疏鬆症之停經後婦女中的通報率 $\geq 2\%$ ，且在接受Prolia治療之婦女中的發生頻率高於接受安慰劑治療之婦女的不良反應如下表所示。

表1. 在骨質疏鬆症患者中之發生率 $\geq 2\%$ ，且發生頻率高於接受安慰劑治療之患者的不良反應

系統器官類別 選用名詞	Prolia (N=3886) n (%)	安慰劑 (N=3876) n (%)
血液與淋巴系統疾患 貧血	129 (3.3)	107 (2.8)
心臟疾患 心絞痛	101 (2.6)	87 (2.2)
心房纖維顫動	79 (2.0)	77 (2.0)
耳朵與內耳迷路疾患 暈眩	195 (5.0)	187 (4.8)
胃腸道疾患 上腹痛	129 (3.3)	111 (2.9)
脹氣	84 (2.2)	53 (1.4)
胃食道逆流	80 (2.1)	66 (1.7)
全身性疾患與投藥部位症狀 周邊水腫	189 (4.9)	155 (4.0)
無力	90 (2.3)	73 (1.9)
感染與寄生蟲感染 膀胱炎	228 (5.9)	225 (5.8)
上呼吸道感染	190 (4.9)	167 (4.3)
肺炎	152 (3.9)	150 (3.9)
咽炎	91 (2.3)	78 (2.0)
帶狀皰疹	79 (2.0)	72 (1.9)
代謝與營養疾患 高膽固醇血症	280 (7.2)	236 (6.1)

肌肉骨骼與結締組織疾患		
背痛	1347 (34.7)	1340 (34.6)
四肢疼痛	453 (11.7)	430 (11.1)
肌肉骨骼疼痛	297 (7.6)	291 (7.5)
骨骼疼痛	142 (3.7)	117 (3.0)
肌痛	114 (2.9)	94 (2.4)
脊椎骨關節炎	82 (2.1)	64 (1.7)
神經系統疾患		
坐骨神經痛	178 (4.6)	149 (3.8)
精神疾患		
失眠	126 (3.2)	122 (3.1)
皮膚與皮下組織疾患		
皮疹	96 (2.5)	79 (2.0)
搔癢	87 (2.2)	82 (2.1)

低血鈣症

在第1個月回診時，安慰劑組有0.4%之婦女的血鈣濃度下降至低於8.5 mg/dL的程度，Prolia組則有1.7%。在腎功能正常的受試者中，血鈣濃度的最低值大約會出現於投予Prolia後的第10天。

在臨床研究中，和腎功能正常的受試者相比較，腎功能受損的受試者較容易發生較大程度的血鈣濃度降低現象。在一項針對55位腎功能程度各異之患者所進行的研究中，有5位受試者出現血鈣濃度<7.5 mg/dL的現象或是發生症狀性低血鈣症。在這項研究的受試者中，並無任何受試者屬於腎功能正常組，有10%的受試者屬於CrCL 50至80毫升/分鐘組，有29%的受試者屬於CrCL<30毫升/分鐘組，並有29%的受試者屬於血液透析組。這些受試者皆未補充鈣質與維生素D。在一項針對4,550位患有骨質疏鬆症之停經後婦女所進行的研究中，投予Prolia 10天之後，肌酸酐廓清率<30毫升/分鐘之受試者中的血鈣濃度相較於基礎值的平均變化為-5.5%，在CrCL>30毫升/分鐘的受試者中則為-3.1%。

嚴重感染

細胞核因子kappa-B配體接受體活化因子(RANKL)會表現於活化的T與B淋巴球上及淋巴結中。因此，RANKL抑制劑(如Prolia)可能會升高感染的風險。

在針對7808位患有骨質疏鬆症之停經後婦女所進行的臨床研究中，因感染而導致死亡的發生率在安慰劑組與Prolia治療組中皆為0.2%。不過，在安慰劑組中，非致命性嚴重感染的發生率為3.3%，在Prolia組中則為4.0%。曾有因腹部(安慰劑組0.7%，Prolia組0.9%)、泌尿道(安慰劑組0.5%，Prolia組0.7%)及耳朵(安慰劑組0.0%，Prolia組0.1%)發生嚴重感染而住院治療的報告。在使用安慰劑的患者中並無任何發生心內膜炎的報告，而接受Prolia治療的患者則有3位發生心內膜炎。

皮膚感染

以安慰劑對照的第三期臨床試驗，有關皮膚感染的整體發生率，其結果在安慰劑組及在Prolia組均相似，不論是治療停經後婦女骨質疏鬆症(安慰劑組1.2%，4,041人中有50人發生；Prolia組1.5%，4,050人中有59人發生)，或是用於接受荷爾蒙抑制治療的乳癌或攝護腺癌病人(安慰劑組1.7%，845人中有14人發生；Prolia組1.4%，860人中有12人發生)皆然。停經後婦女骨質疏鬆的病人，須住院治療的皮膚感染，包括丹毒與蜂窩性組織炎，在使用Prolia治療之患者中的通報頻率較高(安慰劑組<0.1%，Prolia組0.4%)。在乳癌及攝護腺癌的試驗中，通報皮膚感染的案例達嚴重不良反應者，在安慰劑組(0.6%，845人中有5人發生)及在Prolia組(0.6%，860人中有5人發生)，其結果均相似。

在伺機性感染的通報率方面，兩組相當。

皮膚反應

在使用Prolia治療的患者中，發生表皮與皮膚不良事件(如皮膚炎、濕疹與皮疹)的病例數明顯較多，這些事件在安慰劑組中的通報率為8.2%，Prolia組則為10.8% (p < 0.0001)。這些事件大部份並非僅發生於注射部位[參見警語和注意事項(5.5)]。

顎骨壞死

在以每6個月給予一劑60毫克denosumab治療骨質疏鬆症的臨床試驗計劃中，發生顎骨壞死的案例很罕見。[參見警語和注意事項(5.6)]。

非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折

在骨質疏鬆症的臨床試驗計劃中，使用Prolia治療的患者曾有發生非典型股骨骨折的報告。

胰臟炎

在安慰劑組中有4位患者(0.1%)通報發生胰臟炎，在Prolia組中則有8位(0.2%)。在這些通報病例中，

安慰劑組有一位受試者屬於嚴重事件，Prolia組則是8位受試者全部屬於嚴重事件，其中並包括一個死亡病例。有數位患者有胰臟炎過往病史。從投予產品到事件發生所經過的時間各不相同。

新發生的惡性腫瘤

在安慰劑組中，新惡性腫瘤的整體發生率為4.3%，Prolia組則為4.8%。曾有發生和乳房(安慰劑組0.7%，Prolia組0.9%)、生殖系統(安慰劑組0.2%，Prolia組0.5%)及胃腸系統(安慰劑組0.6%，Prolia組0.9%)相關之新惡性腫瘤的報告。其與使用藥物之間的因果關係尚未確立。

治療骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量

有一項為期1年的隨機、雙盲、安慰劑對照性研究用來評估Prolia用於治療骨質疏鬆症男性患者時的安全性。共有120位男性患者使用安慰劑，另有120位男性患者每6個月一次皮下注射單劑60毫克的Prolia。所有男性患者都被要求每天補充至少1000毫克鈣質與800 IU維生素D。

在安慰劑組中，所有導因之死亡的發生率為0.8% (n=1)，在Prolia組中亦為0.8% (n=1)。在安慰劑組中，非致命性嚴重不良事件的發生率為7.5%，在Prolia組中則為8.3%。在安慰劑組和Prolia組中，因發生不良事件而退出研究的病患比例分別為0%與2.5%。

在骨質疏鬆症男性患者中的通報率 $\geq 5\%$ ，且在接受Prolia治療之患者中的發生頻率高於接受安慰劑治療之患者的不良反應為：背痛(安慰劑組6.7%，Prolia組8.3%)、關節痛(安慰劑組5.8%，Prolia組6.7%)、以及鼻咽炎(安慰劑組5.8%，Prolia組6.7%)。

嚴重感染

安慰劑組有1位患者(0.8%)通報發生嚴重感染，Prolia組則無任何患者通報發生嚴重感染。

皮膚反應

有4位(3.3%)安慰劑組的患者及5位(4.2%) Prolia組的患者通報發生表皮與皮膚不良事件(如皮膚炎、濕疹與皮疹)。

顎骨壞死

並無任何發生ONJ的病例。

胰臟炎

有1位(0.8%)安慰劑組的患者及1位(0.8%) Prolia組的患者通報發生胰臟炎。

新發生的惡性腫瘤

安慰劑組並無任何患者通報發生新的惡性腫瘤，Prolia組有4位患者(3.3%)通報發生新的惡性腫瘤(3例攝護腺癌，1例基底細胞癌)。

治療因攝護腺癌而進行雄性荷爾蒙抑制治療之患者，或因乳癌而進行芳香酶抑制劑輔助治療患者的骨質流失現象

對於Prolia用於治療因接受雄性荷爾蒙抑制治療的非轉移型攝護腺癌之男性患者的骨質流失現象，其安全性乃基於一項為期3年，隨機分配、雙盲、與安慰劑比較、共有1468位年齡由48至97歲的男性病人參與的多國臨床試驗評估而得。其中725人被分配到安慰劑治療組，731人在Prolia治療組，劑量為每六個月給予一次單劑量60毫克皮下注射。所有受試者均被指示每日應補充至少1000毫克的鈣及400 IU的維生素D。

嚴重不良事件的發生率在安慰劑組為30.6%，在Prolia組為34.6%。因不良事件而退出試驗的病人比率在安慰劑組和Prolia組分別為6.1%及7.0%。

對於Prolia用於治療因接受芳香酶抑制劑治療之非轉移型乳癌婦女的骨質流失現象，其安全性乃基於一項為期2年，隨機分配、雙盲、與安慰劑比較、共有252位年齡由35至84歲的停經後婦女參與的多國臨床試驗評估而得。其中120人被分配到安慰劑治療組，129人在Prolia治療組，劑量為每六個月給予一次單劑量60毫克皮下注射。所有受試者均被指示每日應補充至少1000毫克的鈣及400 IU的維生素D。

嚴重不良事件的發生率在安慰劑組為9.2%，在Prolia組為14.7%。因不良事件而退出試驗的病人比率在安慰劑組和Prolia組分別為4.2%及0.8%。

在Prolia治療組，接受雄性荷爾蒙抑制治療的攝護腺癌病人，或接受芳香酶抑制劑輔助治療的乳癌病人，其不良反應通報率 $\geq 10\%$ 且頻率高於安慰劑組者有：關節痛(安慰劑組13.0%，Prolia組14.3%)及背痛(安慰劑組10.5%，Prolia組11.5%)。四肢疼痛(安慰劑組7.7%，Prolia組9.9%)和肌肉骨骼疼痛(安慰劑組3.8%，Prolia組6.0%)亦曾於臨床試驗中被通報。此外，在Prolia治療組，接受雄性荷爾蒙抑制治療的非轉移型攝護腺癌之男性病人，被發現有較高的白內障發生率(安慰劑組1.2%，Prolia組4.7%)。低血鈣(serum calcium < 8.4 mg/dL)只有在Prolia治療組第一個月的回診時曾被通報(2.4%，0%)。

6.2 上市後的使用經驗

由於上市後的反應乃是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

曾在 Prolia 的核准後使用期間發現下列不良反應：

- 藥物相關過敏反應：皮疹、蕁麻疹、臉部腫脹、紅斑及過敏性反應(anaphylactic reactions)
- 低血鈣症：嚴重症狀性低血鈣症
- 肌肉骨骼疼痛：包括嚴重肌肉骨骼疼痛

6.3 免疫生成性

Denosumab 是一種人類單株抗體。和所有的治療用蛋白質製劑一樣，本品也可能具有免疫生成性。利用一種電化學發光橋接免疫分析法(electrochemiluminescent bridging immunoassay)進行檢測之後，在使用 Prolia 治療長達 5 年的患者中，結合性抗體檢測結果呈陽性反應(包括原先即有抗體、短暫出現抗體、以及生成抗體)的比例不到 1% (8113 位患者中有 55 例)。再利用一種以化學發光細胞為基礎的體外生物分析法進行評估，結果並無任何患者的中和性抗體檢測結果呈陽性反應。並無任何證據顯示生成結合性抗體會使藥物動力學概況、毒性概況或臨床反應發生改變。

生成抗體的發生率極為倚賴分析方法的敏感度與特異性。此外，所觀察到的陽性抗體(包括中和性抗體)檢測結果的發生率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、樣本的處理方式、採樣的時間點、併用的藥物、以及基礎疾病。基於這些原因，將 denosumab 引發抗體的情形和其他產品引發抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。

7 藥物交互作用

Prolia (60 毫克皮下注射)並不會影響 midazolam 的藥物動力學，midazolam 係透過細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 的作用代謝，這表示本品並不會影響透過此酵素代謝之藥物的藥物動力學(參見藥物動力學)。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

妊娠用藥分級 X

風險摘要

根據動物研究的發現，對孕婦投予 Prolia 可能會造成胎兒傷害。食蟹猴的研究顯示，出生前接觸 denosumab 會導致流產、死產及出生後死亡的發生率升高，並會出現缺乏淋巴結、骨骼生長異常及新生兒生長速度減慢的現象。Prolia 禁用於已懷孕的婦女。如果患者在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險。Prolia 僅核准用於停經後的婦女。

於使用 Prolia 治療期間懷孕的婦女最好能夠通報 GSK 台灣分公司納入懷孕監視計劃。此為例行的藥物安全監控措施，所有在接受 denosumab 治療期間懷孕的婦女皆可撥打電話(02)2381-8866 進行通報。

臨床考量

Prolia 的影響在第二與第三孕期可能會較大。隨著妊娠的進展，單株抗體(如 denosumab)會依線性模式轉移通過胎盤，且以第三孕期的轉移量最大。如果患者在接受 Prolia 治療期間懷孕，應停止治療，並向她們的醫師諮詢。

動物研究資料

曾針對食蟹猴和利用基因移除法去除 RANK 配體(RANKL)表現的基因工程小鼠(「基因剔除小鼠」)研究過 denosumab 對胎兒發育的影響。對食蟹猴於懷孕期間皮下注射投予藥理活性劑量的 denosumab 之後發現，妊娠期間流產、死產及出生後死亡的發生率有升高的現象。在子代中的其他發現還包括腋下、腹股溝、下顎與腸繫膜缺乏淋巴結；骨骼生長異常、骨骼強度降低、造血功能降低、牙齒發育不良及齒列不齊；以及新生兒生長速度減慢。在出生後至一個月大期間，嬰兒的血液中可檢測出 denosumab (濃度為母體濃度的 22-621%)。

經過出生後至 6 個月大的復原期之後，骨骼性質與強度方面的影響都會恢復正常；在牙齒生長方面並無任何不良影響，但牙齒發育不良的現象仍相當明顯；腋下與腹股溝仍缺乏淋巴結，但下顎與腸繫膜已出現淋巴結，只是還很小；此外，有一隻復原後的動物有多重組織出現輕至中度的礦化現象。並無任何證據顯示生產前有母體傷害；在生產過程中偶爾曾發生母體不良影響。母體的乳腺發育都很正常。這項研究並未確立胎兒的 NOAEL 劑量(無明顯不良影響劑量)，因為僅評估了 50 毫克/公斤一種劑量。

在 RANKL 基因剔除小鼠中，缺乏 RANKL (denosumab 的作用目標)也會導致胎兒淋巴結發育不良，並會影響仔鼠出生後的齒列及骨骼生長。懷孕的 RANKL 基因剔除小鼠會出現母體乳腺成熟作用改變，繼而導致泌乳減少的現象[參見特殊族群之使用(8.2)及動物毒理學及(或)藥理學(12.2)]。

8.2 授乳母親

目前並不確知 Prolia 是否會分泌進入人類的乳汁。在投予最後一劑 denosumab 的 1 個月後，食蟹猴的母

乳中會出現濃度可檢測的denosumab (乳汁:血清比率 $\leq 0.5\%$)。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且Prolia可能會使餵哺母乳的嬰兒發生嚴重的不良反應，因此應考慮本藥對母親的重要性，然後做出是否要停止餵哺母乳還是停用本藥的決定。

針對缺乏 RANK/RANKL 傳訊通路(signaling pathway)之懷孕小鼠所進行的動物研究顯示，母體乳腺成熟作用會發生改變，繼而導致產後泌乳減少，根據這些研究，母體在懷孕期間接觸 Prolia 可能會影響乳腺發育及泌乳作用。不過，在懷孕期間投予 denosumab 的食蟹猴中，母體的乳腺發育都很正常，泌乳作用也未受到任何影響。在出生前接觸過 denosumab 的雌性子代中，6 個月大時的乳腺組織病理學檢查結果都很正常；不過，並未充分評估過其乳腺發育與泌乳作用[參見特殊族群之使用(8.1)及非臨床毒理學(12.2)]。

8.3 兒童之使用

Prolia並不建議用於兒童病患。Prolia在兒童病患中的安全性及有效性尚未確立。

使用 Prolia 治療可能會影響生長板尚未閉合之兒童的骨骼生長，也可能會抑制齒列生長。在初生大鼠中，以一種由蝕骨細胞抑制因子(osteoprotegerin)與 Fc 結合而成的結構(OPG-Fc) (在 ≤ 10 毫克/公斤的劑量下)抑制 RANKL (Prolia 的作用目標)，結果會伴隨發生骨骼生長及牙齒生長受到抑制的現象。在投予劑量較人類建議劑量(每 6 個月一次投予 60 毫克)高出 10 倍及 50 倍(10 及 50 毫克/公斤)之 denosumab (以體重[毫克/公斤]為比較基礎)的青少年期靈長類動物中，曾發現生長板異常的現象，一般認為這和 denosumab 的藥理作用相符合。

在出生前接觸過 denosumab 的食蟹猴中曾發現骨骼異常、腋下、腹股溝、下顎與腸繫膜缺乏淋巴結、造血功能降低、齒列不齊、以及新生兒生長速度減慢的現象。有些骨骼異常的現象在出生後便會因停止接觸藥物而恢復正常；不過，在出生 6 個月之後，仍有腋下與腹股溝缺乏淋巴結的現象[參見特殊族群之使用(8.1)]。

8.4 老年人之使用

在所有參與Prolia臨床研究的患者中，有9943位患者(76%) ≥ 65 歲，並有3576位(27%) ≥ 75 歲。在這些患者與較年輕的患者之間，並未發現任何安全性或療效方面的整體性差異，在其他見於報告的臨床經驗中也未發現較年長與較年輕的患者之間有治療反應方面的差異，但不能排除某些較年長的患者較為敏感的可能性。

8.5 腎功能損害

對腎功能受損的患者，並不須調整劑量。

臨床研究顯示，嚴重腎功能受損(肌酸酐廓清率 < 30 毫升/分鐘)或正在接受透析治療的患者發生低血鈣症的風險較高。對嚴重腎功能受損或正在接受透析治療的患者投予Prolia時，應權衡其效益風險概況。強烈建議針對血鈣與礦物質濃度(磷和鎂)進行臨床監視。對嚴重腎功能受損或正在接受透析治療的患者，適量補充鈣質與維生素D是極為重要的一環[參見警語和注意事項(5.3)、不良反應(6.1)及臨床藥理學(11.3)]。

8.6 肝功能損害

目前尚無任何臨床研究評估過肝功能損害對Prolia之藥物動力學的影響。

8.7 男性

Prolia可能會造成胎兒傷害[參見特殊族群之使用(8.1)]。

目前並不確知denosumab在精液中出現的程度。使用Prolia治療的男性和已懷孕的伴侶進行無防護的性行為時，胎兒可能會因此而接觸到denosumab。雖然發生胎兒傷害的風險可能極低，對正在使用Prolia治療且伴侶已懷孕的男性患者，仍應提醒他們這項可能的風險。

9 過量

目前尚無任何Prolia使用過量的經驗。

10 性狀說明

Prolia (denosumab)是一種對人類RANKL (細胞核因子kappa-B配體接受體活化因子)具有親和力及專一性的人類IgG2單株抗體。Denosumab的分子量約為147 kDa，並且是透過基因工程技術在哺乳類動物(中國倉鼠卵巢)的細胞中製造而得。

Prolia為無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的澄清溶液。

每1毫升單次使用型預充針筒裝的Prolia含有60毫克denosumab (60毫克/毫升溶液)、4.7%山梨醇、17 mM醋酸、0.01%聚山梨醇20、注射用水(USP)，並以氫氧化鈉將pH值調整至5.2。

11 臨床藥理學

11.1 作用機制

Prolia會與RANKL結合，RANKL是一種對蝕骨細胞(會產生骨蝕作用的細胞)之形成、功能與存活極為重要的穿膜蛋白或可溶性蛋白。Prolia可阻止RANKL活化其接受體，亦即蝕骨細胞及其前驅物表面上的RANK。遏阻RANKL/RANK間的交互作用可抑制蝕骨細胞的形成、功能與存活，因此可降低骨蝕作用(bone resorption)，並提高皮質骨及小樑骨的骨量與強度。

11.2 藥效學

在臨床研究中，使用60毫克的Prolia治療可使骨蝕作用指標血清第1型碳端胜肽(C-telopeptides; CTX)在3天內降低約85%，並於1個月內達到最大降低效果。在投予Prolia 1-3個月後，有39-68%之受試者的CTX濃度低於分析定量測定的下限(0.049 ng/mL)。在每次投藥間隔終了時，由於denosumab的血清濃度下降，CTX降低的效果會出現部份減弱的現象，從最高的降低 $\geq 87\%$ 減弱至 $\geq 45\%$ (範圍為45-80%)，這表示Prolia對骨再塑作用(bone remodelling)的影響具有可逆性。這些作用在持續治療期間會一直維持不輟。重新開始治療之後，CTX被Prolia抑制的程度和在剛開始使用Prolia治療之患者中所見的情形大致相當。

骨再塑過程中的骨生成作用(bone formation)與骨蝕作用在生理上是互相聯絡的(physiological coupling)，因此，骨生成作用的指標(如骨鈣素[osteocalcin]與第I型前膠原蛋白氮端胜肽[P1NP]) 在投予第一劑Prolia一個月後也會開始出現降低的現象。在停止使用Prolia治療之後，骨蝕作用的指標會升高至較治療前的檢測值高出40-60%的程度，但在12個月內便會回復至基礎值。

11.3 藥物動力學

在一項針對健康男性及女性志願者(n=73，年齡範圍：18至64歲)所進行的研究中，於禁食(至少12小時)後皮下注射單劑60毫克的Prolia之後，denosumab的平均最高濃度(C_{max})為6.75 mcg/mL (標準偏差[SD]=1.89 mcg/mL)。達到denosumab最高濃度的中位時間(T_{max})為10天(範圍：3至21天)。達到 C_{max} 之後，denosumab的血清濃度在4至5個月期間會持續下降，這段期間的平均半衰期為25.4天(SD=8.5天；n=46)。Denosumab的16週濃度經時曲線下面積($AUC_{0-16\text{ weeks}}$)的平均值為316 mcg day/mL (SD=101 mcg day/mL)。

以每6個月皮下注射一次60毫克的方式投予多重劑量之後，denosumab的藥物動力學並未出現任何隨時間而蓄積或改變的現象。

Prolia的藥物動力學並不會因結合性抗體的生成而受到影響。

曾在一項群體藥物動力學分析中評估人口統計學特性的影響。這項分析顯示，藥物動力學並不會因年齡(停經後婦女)、種族或體重(36至140公斤)而出現明顯的差異。

藥物交互作用

在一項針對17位患有骨質疏鬆症之停經後婦女所進行的研究中，先對患者投予單劑Prolia (denosumab 60毫克皮下注射)，兩週之後(接近denosumab達到最高血中濃度的時間)再投予midazolam (2毫克口服)。Prolia並不會影響midazolam的藥物動力學，midazolam係透過細胞色素P450 3A4 (CYP3A4)的作用代謝，這表示Prolia並不會影響透過CYP3A4代謝之藥物的藥物動力學。

特殊族群

性別：在一項針對 ≥ 50 歲之健康男性所進行的研究中，所觀察到的denosumab平均血清濃度經時變化曲線和一項針對停經後婦女使用相同劑量療程之研究中所觀察到的結果大致相似。

年齡：在參與研究的所有族群中(年齡範圍為28-87歲)，denosumab的藥物動力學並未因年齡而受到影響。

種族：Denosumab的藥物動力學並不會因種族而受到影響。

腎功能損害：在一項針對55位腎功能程度各異之患者(包括接受透析治療的患者)所進行的研究中，腎功能受損的程度並未對denosumab的藥物動力學造成任何影響；因此，並不須因腎功能受損而調整劑量。

肝功能損害：目前尚無任何臨床研究評估過肝功能損害對denosumab之藥物動力學的影響。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

長期動物研究中未評估過denosumab的致癌性。

致突變性

denosumab的基因毒性並未被評估。

生育力損害

在較人類建議劑量(每6個月一次皮下注射60毫克)高出13-50倍(以體重[毫克/公斤]為比較基礎)的劑量下，denosumab並不會對母猴的生育力或公猴的生殖器官造成任何影響。

12.2 動物毒理學及(或)藥理學

Prolia是一種蝕骨細胞骨蝕作用抑制劑(經由抑制RANKL功用)。

對切除卵巢的母猴，每月一次使用劑量較人類建議劑量(每6個月一次投予60毫克)高出50倍(以體重[毫克/公斤]為比較基礎)的denosumab治療，可抑制骨代謝作用，並提高海綿骨與皮質骨的骨密度(BMD)與強度；骨骼組織都很正常，並未發現任何礦化不足、類骨質蓄積或出現網狀骨的跡象。

由於denosumab在動物中的生物活性僅可見於非人類的靈長類動物，因此，對基因工程(「基因剔除」)小鼠進行評估或使用其他的RANK/RANKL途徑生物抑制劑(即OPG-Fc)，應可提供額外的denosumab藥效學特性相關資訊。RANK/RANKL基因剔除小鼠會出現缺少淋巴結生成，並會因乳腺成熟(懷孕期間的小葉乳泡腺發育)受到抑制而出現泌乳不足的現象。初生的RANK/RANKL基因剔除小鼠會出現骨骼生長作用減弱及長牙不全的現象。一項針對2週大之大鼠投予RANKL抑制劑OPG-Fc的確證性研究也顯示有骨骼生長作用減弱、生長板改變、以及長牙不全的現象。在此模型中，當停止投予RANKL抑制劑時，這些變化都可部份回復。

13 臨床研究

13.1 患有骨質疏鬆症的停經後婦女

使用Prolia治療停經後骨質疏鬆症的療效與安全性已在一項為期3年的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中獲得證實。所收錄婦女的腰椎或全體骨基礎BMD T分數皆介於-2.5與-4.0之間。這項研究排除了患有其他疾病(如類風濕性關節炎、成骨不全症及Paget氏症)或正在接受會對骨骼造成影響之治療的婦女。7808位參與研究之婦女的年齡為60至91歲，平均年齡為72歲。整體而言，腰椎的平均基礎BMD T分數為-2.8，並有23%的婦女在進入研究前曾發生脊椎骨折。受試婦女經隨機分組後分別接受每6個月皮下注射一次安慰劑(n=3906)或Prolia 60毫克(n=3902)的治療。所有婦女都每天補充至少1000毫克的鈣質與400 IU的維生素D。

主要的療效評估變數為3年期間經形態學評估確定(經放射診斷確定)之新脊椎骨折的發生率。脊椎骨折的診斷依據為側面脊椎X光片(T4-L4)，並採用半定量評分法進行評估。次要的療效評估變數包括髖骨骨折與非脊椎骨折的發生率，評估的時間為3年。

對脊椎骨折的影響

如表2所示，Prolia可明顯降低第1、2、3年期間經形態學評估確定之新脊椎骨折的發生率($p < 0.0001$)。在使用安慰劑治療的婦女中，3年期間的新脊椎骨折發生率為7.2%，在使用Prolia治療的婦女中則為2.3%。在3年期間發生經形態學評估確定之新脊椎骨折的絕對風險降低程度為4.8%，相對風險降低程度為68%。

表2. Prolia對新脊椎骨折之發生率的影響

	發生骨折的婦女比例(%) [†]		絕對風險降低程度(%) [*] (95% CI)	相對風險降低程度(%) [*] (95% CI)
	安慰劑 N=3691 (%)	Prolia N=3702 (%)		
0-1年	2.2	0.9	1.4 (0.8, 1.9)	61 (42, 74)
0-2年	5.0	1.4	3.5 (2.7, 4.3)	71 (61, 79)
0-3年	7.2	2.3	4.8 (3.9, 5.8)	68 (59, 74)

* 絕對風險降低程度與相對風險降低程度的評估係以Mantel-Haenszel法為基礎，並依據年齡群變數進行調整。

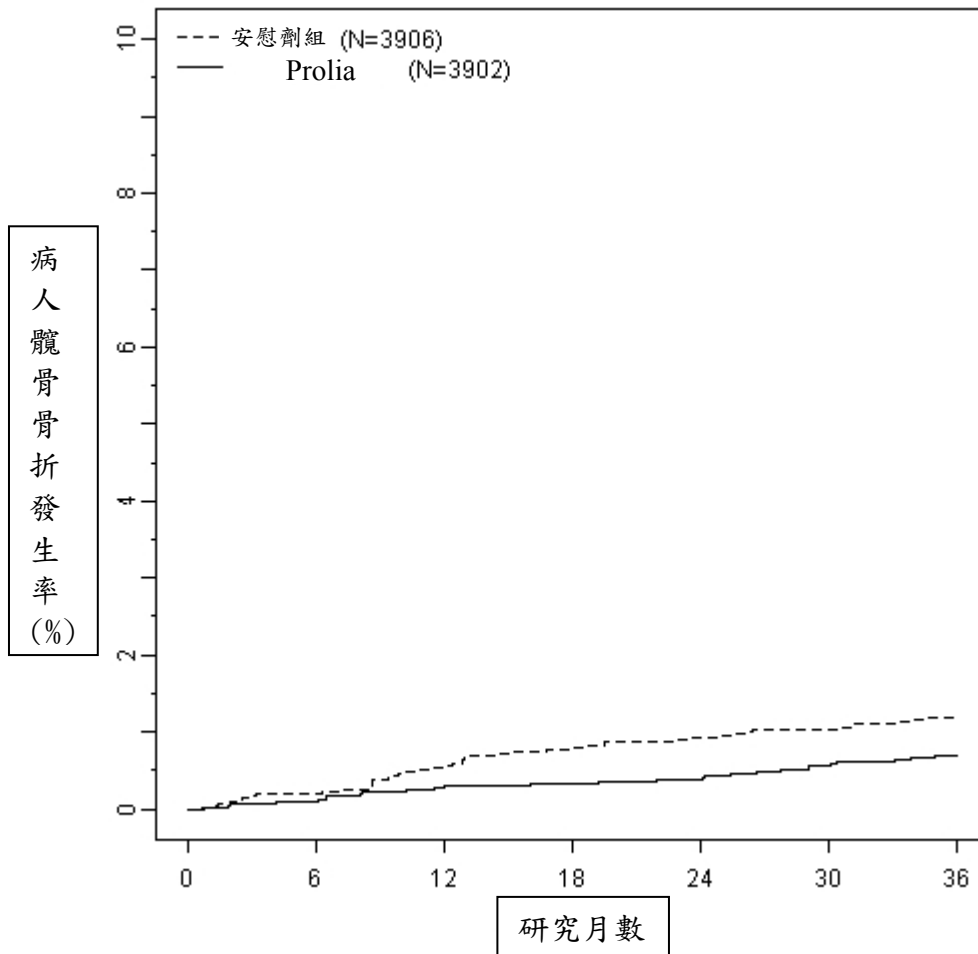
† 事件發生率係以各個時間間隔中的粗發生率為基礎。

不論年齡、基礎骨代謝速率、基礎BMD、基礎骨折病史、以及先前使用骨質疏鬆症藥物的情形為何，Prolia都可有效降低經形態學評估確定之新脊椎骨折的發生率。

對髖骨骨折的影響

在使用安慰劑治療的婦女中，3年期間的髖骨骨折發生率為1.2%，在使用Prolia治療的婦女中則為0.7%。在3年期間，依年齡調整後的髖骨骨折絕對風險降低程度為0.3%，相對風險降低程度為40% (p=0.04) (圖1)。

圖1. 3年期間的髖骨骨折累計發生率



N =隨機分組後的受試者人數

對非脊椎骨折的影響

使用Prolia治療可使非脊椎骨折的發生率明顯降低(表3)。

表3. Prolia對3年期間之非脊椎骨折發生率的影響

	發生骨折的婦女比例(%) ⁺		絕對風險降低程度(%) (95% CI)	相對風險降低程度(%) (95% CI)
	安慰劑 N=3906 (%)	Prolia N=3902 (%)		
非脊椎骨折 ¹	8.0	6.5	1.5 (0.3, 2.7)	20 (5, 33)*

* p值=0.01。

⁺ 事件發生率係以3年期間的Kaplan-Meier法估算值為基礎。

¹ 不含脊椎(頸椎、胸椎及腰椎)、頭骨、顏面骨、下顎骨、掌骨、以及手指骨與腳趾骨。

對骨密度(BMD)的影響

治療3年後，Prolia可明顯升高進行檢測之所有解剖部位的BMD。第3年時，BMD方面的治療差異為腰椎8.8%、全髖骨6.4%、以及股骨頸5.2%。不論基礎期的年齡、種族、體重/身體質量指數(BMI)、基礎BMD

及骨代謝程度為何，其對腰椎BMD的影響都相當一致。

在停用Prolia之後，BMD會在12個月內回復到接近基礎值的程度。

一項在日本針對226位患有停經後骨質疏鬆症婦女所進行的設有控制組之研究中，使用第一年，相較於安慰劑組腰椎BMD增加0.5%（與基礎值差異的mean%），三組使用不同劑量denosumab（每六個月皮下注射14、60及100mg）之受試者的腰椎BMD分別增加5.7%、6.7%及7.5%，所有組 $p < 0.0001$ 。經過denosumab治療後的第12個月也會使全髖部及股骨頭的BMD增加顯著高於安慰劑組（ $p < 0.05$ ）。患有骨質疏鬆症的停經後日本婦女，在所有結構部位的BMD增加程度大致上相似於、甚或高於在患有骨質疏鬆症的停經後西方婦女所得到的觀察值。

骨骼組織學與組織形態學

曾在92位患有骨質疏鬆症的停經後婦女中於第24個月及（或）第36個月取得總共115個穿腸骨棘骨骼切片樣本（Prolia組有53個樣本，安慰劑組有62個樣本）。在所取得的切片樣本中，有115個樣本（100%）適合進行定性組織學評估，並有7個樣本（6%）適合進行完整定量組織形態學評估。

定性組織學評估的結果顯示，在使用Prolia治療的患者中，骨骼的結構與性質都很正常，且並未發現任何礦化不足、出現網狀骨或發生骨髓纖維化的跡象。

切片樣本中若出現雙重四環素標記，即意味骨再塑作用相當活躍，若未出現四環素標記，即表示骨生成作用受到抑制。在使用Prolia治療的受試者中，有35%在第24個月的切片樣本中未出現任何四環素標記，並有38%在第36個月的切片樣本中未出現任何四環素標記，而使用安慰劑的患者則100%在兩個時間點都出現雙重標記。和安慰劑相比較，使用Prolia治療可達到幾無活化頻率的效果，並可明顯降低骨生成速率。不過，目前並不確知這種程度之骨再塑抑制作用的長期影響。

停經後骨質疏鬆症之治療方面的開放性延長研究

共有4550位（N=2207位先接受安慰劑治療，後續再轉換成denosumab的受試者，以及2343位先接受denosumab治療，後續仍繼續接受denosumab治療的受試者）完成FREEDOM研究的受試者被收錄進入一項為期7年的跨國、多中心、開放性單臂延長研究，藉以評估Prolia的長期安全性與療效。所有參與此延長研究的患者都接受每6個月一次皮下注射單劑60毫克denosumab的治療，並每天補充鈣質（至少1克）與維生素D（至少400 IU）。至第2年的回診時，兩組的受試者提前退出試驗的比率相似（16.9%）。

根據原先在FREEDOM研究中持續接受denosumab治療之受試者在延長研究之最初2年（使用denosumab治療的第4與第5年）中的資料，發生不良反應與嚴重不良反應的整體受試者比例和最初3年之FREEDOM研究中的觀察結果大致相當。

就原先在FREEDOM研究中從安慰劑轉換成使用denosumab治療的受試者而言，發生不良反應與嚴重不良反應的整體受試者比例也和最初3年的FREEDOM研究大致相當。

在延長試驗期間，新脊椎骨折與非脊椎骨折的發生率以及骨質密度變化如下表4所示。

表4. 延長試驗的結果

延長試驗	Denosumab/Denosumab（長期治療組）	Placebo/Denosumab（轉換治療組）
N	2343	2207
新脊椎骨折		
0-2年*	2.8% [59/2100]	1.7% [34/1978]
非脊椎骨折		
0-1年*	1.4% [32/2343]	2.4% [52/2207]
0-2年*	2.5% [58/2343]	4.0% [89/2207]
0-2年* 骨質密度變化		
	自延長試驗基線值 與 自原樞紐試驗基線值	自延長試驗基線值
腰椎	3.3% [n=2057] 與 13.8% [n=2037]	8.0% [n=1926]

全髖骨	1.3% [n=2044] 與 7.0% [n=2016]	4.2% [n=1920]
股骨頸	1.2% [n=2044] 與 6.2% [n=2016]	3.5% [n=1920]

*延長研究的第0-2年即相當於FREEDOM研究的第4年與第5年。

此延長試驗至第25個月時，曾發生三個ONJ病例；三者後來都恢復正常。

13.2 治療骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量

對骨質疏鬆症男性患者使用Prolia治療以增加骨量的療效與安全性已在一項為期1年的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中獲得證實。所收錄之男性患者的腰椎或股骨頸的基礎BMD T分數皆介於-2.0與-3.5之間。腰椎或股骨頸的基礎BMD T分數介於-1.0與-3.5之間的男性患者，如果先前有脆弱性骨折的病史，也被收錄進入這項研究。這項研究排除了患有其他疾病(如類風濕性關節炎、成骨不全症及Paget氏症)或正在接受會對骨骼造成影響之治療的男性患者。這項研究所收錄之242位男性患者的年齡為31至84歲，平均年齡為65歲。男性患者經隨機分組後分別接受每6個月皮下注射一次安慰劑(n=121)或Prolia 60毫克(n=121)的治療。所有男性患者都每天補充至少1000毫克的鈣質與800 IU的維生素D。

對骨密度(BMD)的影響

主要療效指標為腰椎BMD從基礎值到1年後的變化百分率。次要療效指標包括全髖骨及股骨頸BMD從基礎值到1年後的變化百分率。

使用Prolia治療1年後可使BMD明顯升高。治療1年後的BMD差異為腰椎4.8% (安慰劑組+0.9%，Prolia組+5.7%；差異之95% CI為(4.0, 5.6) (p<0.0001)、全髖骨2.0% (安慰劑組+0.3%，Prolia組+2.4%)、股骨頸2.2% (安慰劑組0.0%，Prolia組+2.1%)。不論基礎期的年齡、種族、BMD、鞏固劑濃度及骨代謝作用的程度為何，在腰椎所觀察到的BMD影響大致相同。

骨骼組織學與組織形態學

曾在骨質疏鬆症男性患者中於第12個月取得總共29個穿腸骨棘骨骼切片樣本(Prolia組有17個樣本，安慰劑組有12個樣本)。在所取得的切片樣本中，有29個樣本(100%)適合進行定性組織學評估，此外，在Prolia組患者中有6個樣本(35%)適合進行完整定量組織形態學評估。定性組織學評估的結果顯示，在使用Prolia治療的患者中，骨骼的結構與性質都很正常，且並未發現任何礦化不足、出現網狀骨或發生骨髓纖維化的跡象。切片樣本中若出現雙重四環素標記，即意味骨再塑作用相當活躍，若未出現四環素標記，即表示骨生成作用受到抑制。在使用Prolia治療的患者中，有6%在第12個月的切片樣本中未出現任何四環素標記，而使用安慰劑的患者則是100%都出現雙重標記。和安慰劑相比較，使用Prolia治療可明顯降低骨生成速率。不過，目前並不確知這種程度之骨再塑抑制作用的長期影響。

13.3 治療攝護腺癌之男性患者的骨質流失現象

對於Prolia用於治療因接受雄性荷爾蒙抑制治療的非轉移型攝護腺癌之男性患者的骨質流失現象，其有效性和安全性乃由一項為期3年，隨機分配(1:1)、雙盲、與安慰劑比較的多國臨床試驗所證明。年齡小於70歲的男性病人，其腰椎、全髖骨或股骨頸的BMD T分數介於-1.0與-4.0之間，或者曾有骨質疏鬆性骨折的病史。腰椎的平均基礎BMD T分數為-0.4，而22%的受試者在試驗前曾發生脊椎骨折。共1468位受試者的年齡從48歲到97歲(中位數76歲)。受試者經隨機分組後分別接受每6個月皮下注射一次安慰劑(n=734)或Prolia 60毫克(n=734)的治療，共6劑。隨機分配以年齡(< 70歲 vs. ≥ 70歲)，和在加入試驗時已接受雄性荷爾蒙抑制治療時間的長短(≤ 6個月 vs. > 6個月)做分層。有79%的病人在加入試驗時已接受雄性荷爾蒙抑制治療超過6個月。所有受試者都每天補充至少1000毫克的鈣質與400 IU的維生素D。

對骨密度(BMD)的影響

主要療效指標為腰椎BMD從基礎值到第24個月的百分數的改變。另外，很重要的次要療效指標為第36個月的新脊椎骨折發生率，此乃由兩位不同的放射科醫師對X光所做的評估結果。使用第二年，相較於安慰劑組，Prolia治療組的腰椎BMD值比較高[安慰劑組-1.0%，Prolia組+5.6%；治療差異度為6.7% (95% CI: 6.2, 7.1)；p < 0.0001]。

約有62%的病人追蹤3年，其BMD的治療差異在第3年時為腰椎7.9% (安慰劑組-1.2%，Prolia組+6.8%)、全髖骨5.7% (安慰劑組-2.6%，Prolia組+3.2%)、以及股骨頸4.9% (安慰劑組-1.8%，Prolia組+3.0%)。不論在各基礎期的年齡、BMD、以及基礎期的脊椎骨折病史等相關群組，其對腰椎BMD的影響都相當一致。

對脊椎骨折的影響

如表5所示，Prolia可明顯降低第3年期間之新脊椎骨折的發生率(p=0.0125)。

表5. Prolia對非轉移型攝護腺癌男性患者之新脊椎骨折發生率的影響

	發生骨折的男性比例 (%) [†]		絕對風險降低程度 (%) [*] (95% CI)	相對風險降低程度 (%) [*] (95% CI)
	安慰劑 N=673 (%)	Prolia N = 679 (%)		
0-1 年	1.9	0.3	1.6 (0.5, 2.8)	85 (33, 97)
0-2 年	3.3	1.0	2.2 (0.7, 3.8)	69 (27, 86)
0-3 年	3.9	1.5	2.4 (0.7, 4.1)	62 (22, 81)

* 絕對風險降低程度與相對風險降低程度的評估係以Mantel-Haenszel法為基礎，並依據年齡群及ADT時間長短之變數進行調整。

† 事件發生率係以各個時間間隔中的粗發生率為基礎。

13.4 治療乳癌婦女的骨質流失現象

對於Prolia用於治療接受芳香酶抑制劑輔助治療的乳癌婦女的骨質流失現象，其有效性和安全性乃由一項為期2年，隨機分配(1:1)、雙盲、與安慰劑比較的多國臨床試驗評估而得。所收錄婦女的腰椎、全髖骨或股骨頸之基礎BMD T分數皆介於-1.0與-2.5之間，且在25歲以後未曾發生骨折。平均腰椎BMD T分數基礎值為-1.1，有2.0%的婦女在基礎值時曾發生脊椎骨折。252位參與研究之婦女年齡為35至84歲(中位數為59歲)。受試婦女經隨機分組後分別接受每6個月皮下注射一次安慰劑(n=125)或Prolia 60毫克(n=127)的治療，共4劑。隨機分配以在加入試驗時已接受芳香酶抑制劑輔助治療時間的長短(≤6個月vs. >6個月)做分層。有62%的病人在加入試驗時已接受芳香酶抑制劑輔助治療超過6個月。所有婦女都每天補充至少1000毫克的鈣質與400 IU的維生素D。

對骨密度(BMD)的影響

主要療效指標為腰椎BMD從基礎值到第12個月的百分數的改變。使用第12個月，相較於安慰劑組，Prolia治療組的腰椎BMD值比較高[安慰劑組-0.7%，Prolia組+4.8%；治療差異度為5.5% (95% CI: 4.8, 6.3)；p < 0.0001]。

約有81%的病人追蹤2年，其BMD的治療差異在第2年時為腰椎7.6% (安慰劑組-1.4%，Prolia組+6.2%)、全髖骨4.7% (安慰劑組-1.0%，Prolia組+3.8%)、以及股骨頸3.6% (安慰劑組-0.8%，Prolia組+2.8%)。

14 包裝規格/貯存與操作

Prolia為附有安全保護裝置的單次使用型預充針筒裝。單次使用型預充針筒上的灰色針頭套含有乾燥天然橡膠成分(一種乳膠衍生物)。

60毫克/1毫升單次使用型預充針筒裝	每盒1支裝	NDC 55513-710-01
--------------------	-------	------------------

請將Prolia連同原始包裝盒貯存於2°C至8°C (36°F至46°F)的冰箱中。切勿冷凍。在施打之前，可先讓Prolia在保留於原始包裝盒中的情況下自然回溫(最高不超過25°C/77°F)。一旦自冰箱中取出之後，即不可讓Prolia暴露於超過25°C/77°F以上的溫度，且必須於14天內使用。若未在14天內使用，則應將Prolia拋棄。

在印於標籤上的有效日期之後，請勿使用Prolia。

請避免讓Prolia接觸直射光源與熱源。

請避免用力振搖Prolia。

15 病患諮詢須知

參見病患用藥說明書。

15.1 含有相同活性成分的藥品

請告知患者，denosumab在市面上也有以Xgeva為名的產品，如果他們正在使用Prolia，就不可使用Xgeva[參見警語和注意事項(5.1)]。

15.2 低血鈣症

請適當地為患者補充鈣質與維生素D，並告知他們在使用Prolia治療期間維持血鈣濃度的重要性[參見警語和注意事項(5.3)與特殊族群之使用(8.5)]。請告知患者，如果他們出現低血鈣症的徵兆或症狀，應立即就醫診治。

15.3 嚴重感染

請告知患者，如果他們出現感染(包括蜂窩性組織炎)的徵兆或症狀，應立即就醫診治[參見警語和注意事項(5.4)]。

15.4 皮膚反應

請告知患者，如果他們出現皮膚反應(皮膚炎、皮疹與濕疹)的徵兆或症狀，應立即就醫診治[參見警語和注意事項(5.5)]。

15.5 顎骨壞死

請告知患者，在使用Prolia治療期間應維持良好的口腔衛生，並應於接受牙科處置之前告知牙醫師他們正在使用Prolia。患者在接受牙科手術之後，如果出現持續疼痛及(或)口腔或顎骨癒合緩慢的現象，應告知他們的醫師或牙醫師[參見警語和注意事項(5.6)]。

15.6 非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折

請告知患者，如果大腿、髖部或腹股溝出現新的或異常的疼痛，應向醫師通報[參見警語和注意事項(5.7)]。

15.7 過敏

請告知患者，如果有過敏反應的徵兆或症狀發生，應立即就醫診治。請告知曾發生全身性過敏反應徵兆或症狀的患者，不應使用denosumab (Prolia或Xgeva)[參見警語和注意事項(5.2)、禁忌(4.3)]。

15.8 胚胎毒性

懷孕

請告知患者，Prolia 禁用於已經懷孕的婦女，因為可能會造成胎兒傷害[參見禁忌(4.2)、特殊族群之使用(8.1)]。

男性

請告知患者，當男性在接受Prolia治療時與已懷孕之伴侶發生無預防措施之性行為，胎兒有可能接觸到denosumab[參見特殊族群之使用(8.7)]。

15.9 授乳母親

請告知患者，由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且Prolia可能會使餵哺母乳的嬰兒發生嚴重的不良反應，因此應考慮本藥對母親的重要性，然後做出是否要停止餵哺母乳還是停用本藥的決定[參見特殊族群之使用(8.2)]。

15.10 施打時程

如果漏打一劑Prolia，應於患者方便時儘快施打。之後再從最後一次注射的日期算起，排定每6個月一次的注射時間。

PROLIA 為 Amgen Inc. 的註冊商標，並授權 GlaxoSmithKline 使用
© 2011 Amgen Inc. 保留所有權利



製造廠(成品與原料藥)廠名/廠址：

Amgen Manufacturing, Limited

State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777

原料藥廠廠名/廠址：

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach an der Riss, Germany

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段六十六號二十四樓

version: Taiwan 4.0 11/2013 (US PI 07/2013; CDS12/IPI02)

L968-001-05