



保骼麗注射液

Prolia®

衛署菌疫輸字第 000918 號

本藥限由醫師使用

版本日期 2025-10-13

警告：晚期腎病病人的嚴重低血鈣症

- 晚期慢性腎病 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) 的病人，包括依賴透析治療的病人，在施打 Prolia 之後發生嚴重低血鈣症的風險較大。曾有嚴重低血鈣症導致住院、危及生命之事件，且有致命案例的報告 [參見警語及注意事項 (5.1)]。
- 罹患慢性腎病-礦物質骨病變 (chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD) 會顯著增加病人發生低血鈣症的風險 [參見警語及注意事項 (5.1)]。
- 晚期慢性腎病的病人開始使用 Prolia 前，應先評估是否有 CKD-MBD。以 Prolia 治療這類病人時，應由具有診斷及處置 CKD-MBD 之專業知識的醫療人員加以監督 [參見用法及用量 (3)、警語及注意事項 (5.1)]。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

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。

裝有 60 毫克/毫升無色至淡黃色澄清溶液的單劑預充針筒。

1.2 賦形劑

每支單劑預充針筒含有 1 毫升溶液，內含 60 毫克 denosumab、4.7% 山梨醇、17 mM 醋酸、0.01% 聚山梨醇 20、注射用水 (USP)，及用以將 pH 值調整至 5.2 的氫氧化鈉。

1.3 劑型

注射劑。

1.4 藥品外觀

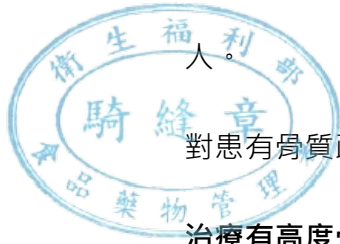
Prolia (denosumab) 為無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的皮下注射用澄清溶液。

2 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



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

治療有高度骨折風險之骨質疏鬆症男性病人，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) 之骨質疏鬆症男性病人，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病人，以增加骨量 (bone mass) [參見臨床試驗資料 (12)]。

治療糖皮質類固醇引起的骨質疏鬆症。

說明：

Prolia 適用於治療有高度骨折風險的糖皮質類固醇引起之骨質疏鬆症男性與女性病人，這群病人指正開始或持續每日劑量等效於 7.5 毫克 prednisone 或以上的全身性糖皮質類固醇，並預計維持使用糖皮質類固醇至少 6 個月。高度骨折風險的定義為發生過骨質疏鬆性骨折、具有多重骨折風險因子、或曾接受其他骨質疏鬆症治療失敗或耐受不良的病人 [參見臨床試驗資料 (12)]。

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病人的骨質流失現象。

說明：

Prolia 亦可降低此類病人脊椎骨折的發生率。

3 用法及用量

開始使用 Prolia 之前先驗孕

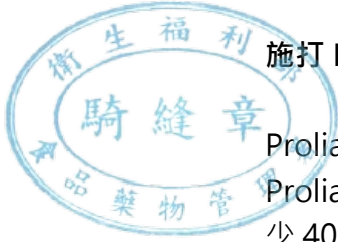
施打 Prolia 前必須排除懷孕情形。有生育能力的女性在施打 Prolia 前皆應先驗孕。依據動物研究發現，Prolia 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害 [參見特殊族群注意事項 (6.1、6.3)]。

晚期慢性腎病病人開始使用 Prolia 前的實驗室檢測

對於晚期慢性腎病的病人 [即估計腎絲球過濾率 (eGFR) $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$]，包括依賴透析治療的病人，請在做出使用 Prolia 治療的決定前，先透過檢測完整副甲狀腺激素 (iPTH)、血清鈣濃度、25(OH) 維生素 D 及 1,25(OH)₂ 維生素 D 評估病人是否有慢性腎病-礦物質骨病變 (CKD-MBD)。也請考慮評估骨代謝作用狀態 (檢測骨代謝作用的血清指標或骨骼切片) 以評估可能存在的潛在骨骼疾病 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

3.1 用法用量

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。所有的病人都應每天補充至少 1000 毫克的鈣質與至少 400 IU 的維生素 D [參見警語及注意事項 (5.1)]。

如果漏打一劑 Prolia，應於病人方便時儘快施打。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。

3.2 調製方式

準備與施打

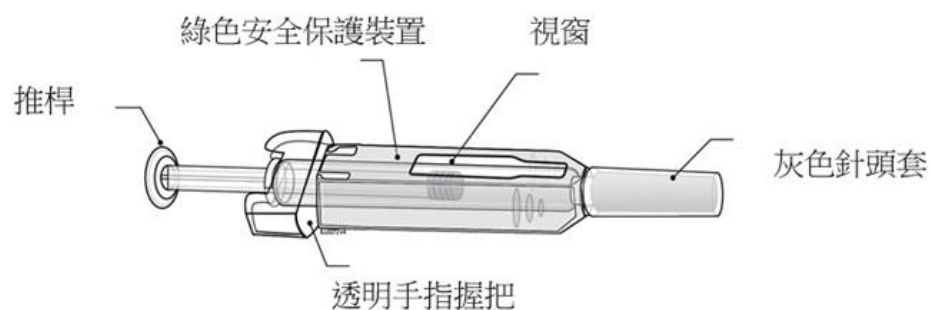
在溶液和容器允許的情況下，注射非腸胃道給藥產品之前，應目視檢查溶液是否有微粒異物或變色的現象。Prolia 為無色至淡黃色的澄清溶液，並可能含有微量的透明至白色的蛋白質微粒。如果溶液有變色或混濁的現象，或溶液中含有許多顆粒或微粒異物，請不要使用。

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 [參見包裝及儲存 (13)]。

使用附有針頭安全保護裝置之 Prolia 預充針筒的注射指示

重要注意事項：為盡可能避免意外針頭刺傷，Prolia 單劑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。

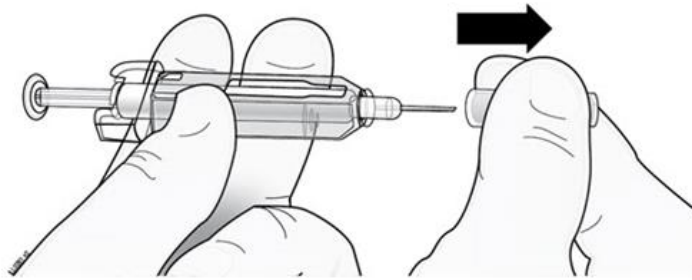


請於注射完成之後啟動綠色安全保護裝置 (滑動超過針頭)。

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。



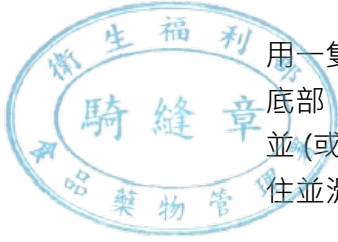
插入針頭並將所有液體注入皮下。切勿注入肌肉或血管。



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。

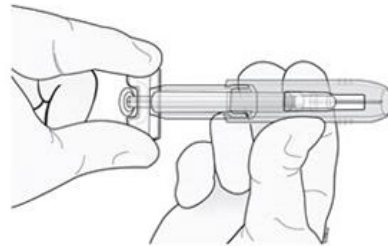


用一隻手握住預充針筒上的透明手指握把。然後用另一隻手握住綠色安全保護裝置的底部，並輕輕將其向著針頭的方向滑動，直到綠色安全保護裝置牢固地鎖定在位置上並(或)聽到「卡嗒」的聲音為止。**切勿**將綠色安全保護裝置抓得太緊—您只要輕輕地握住並滑動，它就會很容易移動。

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。

3.3 特殊族群用法用量

小兒：Prolia 在小兒病人中的安全性及有效性尚未確立。

肝功能不全：目前尚無任何臨床研究評估過肝功能不全對 Prolia 之藥物動力學的影響。

腎功能不全：對腎功能不全的病人，並不需要調整劑量。

4 禁忌

Prolia 禁用於：

- 低血鈣症病人：在開始使用 Prolia 治療之前，必須先矯治既有的低血鈣症 [參見警語及注意事項 (5.1)]。
- 懷孕婦女：對孕婦投予 Prolia 可能會造成胎兒傷害。有生育能力的女性應於開始 Prolia 治療前驗孕 [參見特殊族群注意事項 (6.1)]。
- 對 Prolia 過敏的病人：Prolia 禁用於曾對本品之任何成分發生全身性過敏反應的病人。這些反應包括全身性過敏反應 (anaphylaxis)、臉部腫脹與蕁麻疹 [參見警語及注意事項 (5.1)、副作用/不良反應 (8.3)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

嚴重低血鈣症及礦物質代謝改變

Prolia 可能造成嚴重低血鈣症且曾有致命案例的報告。在開始使用 Prolia 治療之前，必須先矯治既有的低血鈣症。所有病人都應適量補充鈣與維生素 D [參見用法及用量 (3)、禁忌 (4)、副作用/不良反應 (8.2)]。

對於沒有晚期慢性腎病但容易發生低血鈣症及礦物質代謝障礙的病人 (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、接受其他降鈣藥物治療)，請在注射 Prolia 後的 10 至 14 天內評估血清鈣濃度與礦物質濃度 (磷和鎂)。在一些上市後案例曾出現低血鈣症持續數週或數月，需頻繁地監測並以靜脈注射和/或口服給予鈣的補充 (伴隨或不伴隨維生素 D 補充)。

晚期慢性腎病的病人

晚期慢性腎病的病人 [即 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$]，包括依賴透析治療的病人，在施打 Prolia 之後發生嚴重低血鈣症的風險較大。曾有嚴重低血鈣症導致住院、危及生命之事件，且有致命案例的報告。罹患慢性腎病-礦物質骨病變 (CKD-MBD，腎性骨病變) 會顯著增加低血鈣症的風險。合併使用擬鈣藥物 (calcimimetic drugs) 也可能加重低血鈣症風險。

為盡可能降低晚期慢性腎病病人發生低血鈣症的風險，請在做出使用 Prolia 治療的決定前，先透過檢測完整副甲狀腺激素 (iPTH)、血清鈣濃度、25(OH) 維生素 D 及 $1,25(\text{OH})_2$ 維生素 D 評估病人是否有慢性腎病礦物質及骨病變。也請考慮評估骨代謝作用狀態 (檢測骨代謝作用的血清指標或骨骼切片) 以評估可能存在的潛在骨骼疾病。施打 Prolia 後的第一個月內每週監測血清鈣濃度，之後每個月監測一次。請告知晚期慢性腎病的病人 (包括依賴透析治療的病人) 低血鈣症的症狀，以及適量補充鈣與維生素 D 以維持血清鈣濃度的重要性。以 Prolia 治療這類病人時，應由具有診斷及處置 CKD-MBD 之專業知識的醫療人員加以監督。

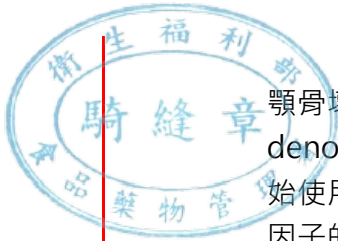
含有相同活性成分的藥品

Prolia 含有與 Xgeva 相同的活性成分 (denosumab)。接受 Prolia 治療的病人不可使用 Xgeva。

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)、副作用/不良反應 (8.3)]。

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 治療的病人中曾有發生 ONJ 的報告 [參見副作用/不良反應 (8.2)]。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 之危險因子的病人，在開始使用 Prolia 治療之前，建議先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、血管新生抑制劑)、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。合併給予顎骨壞死相關的藥物或許會增加顎骨壞死發生的風險。發生顎骨壞死的風險，與 Prolia 的接觸時間成正比。

對須進行侵入性牙科處置的病人，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人的處置計劃。

疑似有 ONJ 現象或在使用 Prolia 期間發生 ONJ 的病人應接受牙醫師或口腔外科醫師的照護。對此類病人，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。

非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折

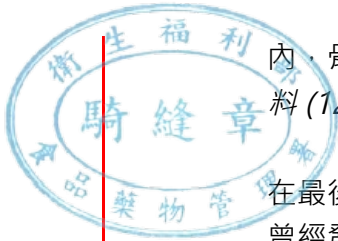
在接受 Prolia 治療的病人中，曾有發生非典型低能量或低創傷性骨幹骨折的報告 [參見副作用/不良反應 (8.2)]。這些骨折可能會發生於股骨骨幹從小粗隆正下方至股骨髁上之間的任何位置，且皆為橫向骨折或短斜型骨折，並沒有粉碎性骨折的現象。其因果關係尚未確立，因為未使用抗溶蝕藥物治療的骨質疏鬆症病人也會發生這些骨折。

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，且許多病人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，病人在骨折時也正在使用糖皮質激素 (如 prednisone) 治療。

應囑咐病人，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病人，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病人，也應評估對側下肢是否出現骨折的症狀與徵兆。在進行效益-風險評估之前，應考慮視個人狀況停止使用 Prolia 治療。

停止使用 Prolia 治療後發生多發性脊椎骨折 (MVF)

停止使用 Prolia 治療後發生骨折的風險隨之提高 (包括多發性脊椎骨折的風險)，使用 Prolia 治療會使骨代謝作用受到明顯的抑制，而中斷 Prolia 治療會導致骨代謝作用在最後一劑 Prolia 治療後 9 個月增加至高於治療前的檢測值。接著骨代謝作用會在最後一劑 Prolia 治療後 24 個月回復到治療前的檢測值。此外，在注射最後一劑後 18 個月



內，骨質密度 (BMD) 也會回復至治療前的檢測值 [參見藥理特性 (10.2)、臨床試驗資料 (12)]。

在最後一劑 Prolia 之後，最快會在 7 個月 (平均為 19 個月) 發生新脊椎骨折。若病人曾經發生脊椎骨折，則預測可能在停止使用 Prolia 治療後發生多發性脊椎骨折。在開始使用 Prolia 治療之前，應評估個別病人的效益與風險。

如果停止使用 Prolia 治療，病人應轉用其他抗再吸收治療 [參見副作用/不良反應 (8.2)]。

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 [參見副作用/不良反應 (8.2)]。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 治療的病人中較為常見。心內膜炎在接受 Prolia 治療之病人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 組大致類似，各治療組中的整體感染發生率也很類似。請告知病人，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病人發生嚴重感染的風險可能會升高。對此類病人，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病人，處方醫師應評估繼續使用 Prolia 治療的必要性。

皮膚不良反應

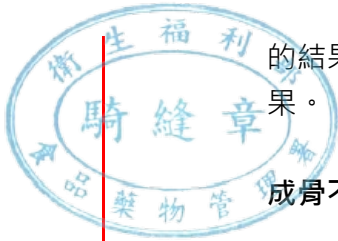
在一項針對超過 7800 位患有停經後骨質疏鬆症之婦女所進行的大型臨床試驗中，表皮與皮膚方面的不良事件，如皮膚炎、濕疹與皮疹，在 Prolia 組中的發生率明顯高於安慰劑組。這些事件大部份並非僅發生於注射部位 [參見副作用/不良反應 (8.2)]。如果出現嚴重的症狀，應考慮停用 Prolia。

肌肉骨骼疼痛

在上市後的使用經驗中，病人使用 Prolia 後曾出現嚴重和偶爾地骨頭、關節殘疾和/或肌肉疼痛 [參見副作用/不良反應 (8.3)]。使用 Prolia 後開始出現症狀的時間從一天到幾個月各異。若嚴重症狀出現時應考慮停用 [參見病人使用須知 (14)]。

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 [參見藥理特性 (10.2)、臨床試驗資料 (12)]。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。請監視病人是否出現這些結果。

成骨不全症小兒病人中的高鈣血症

Prolia 並未核准用於小兒病人。使用 denosumab 產品 (包括 Prolia) 治療的成骨不全症小兒病人曾發生高鈣血症。部分案例需要住院治療 [參見特殊族群注意事項 (6.4)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

Prolia 禁用於已懷孕的婦女，因為可能會造成胎兒傷害。目前尚無充分資料可告知懷孕女性，使用 denosumab 是否有任何與藥物相關的不良發育結果之風險。食蟹猴的研究顯示，*出生前*接觸 denosumab，依據體重換算懷孕期間每月一次使用劑量較人類建議劑量高出 50 倍，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 [參見研究資料]。

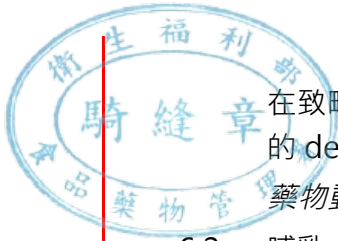
研究資料

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第 20 天開始皮下注射投予藥理活性劑量的 denosumab，依據體重換算其使用劑量較人類建議劑量高出 50 倍，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*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，並未充分評估過其發展情況與泌乳功能。

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 [參見特殊族群注意事項 (6.2)、藥理特性 (10.3)]。



在致畸胎方面，目前尚不清楚 denosumab 的無作用劑量。不過，目前已得知食蟹猴的 denosumab 無生物作用濃度 (NOEL) $C_{\max}$ 為 22.9 ng/mL (不抑制 RANKL) [參見藥物動力學特性 (11)]。

6.2 哺乳

風險摘要

尚無資料顯示 denosumab 是否會排入人類的乳汁、對接受哺乳嬰兒的影響，或對母乳分泌的作用。在投予最後一劑 denosumab 的 1 個月後，食蟹猴的母乳中檢測出 denosumab (乳汁：血清比率 $\leq 0.5\%$)，且母體的乳腺發育都很正常，泌乳作用也未受到任何影響。然而，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 [參見特殊族群注意事項 (6.1)、藥理特性 (10.3)]。

6.3 有生育能力的女性與男性

根據動物研究發現，Prolia 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害 [參見特殊族群注意事項 (6.1)]。

驗孕

有生育能力的女性在開始接受 Prolia 治療前應先驗孕。

避孕

女性

應告知有生育能力的女性病人，在治療期間直到最後一劑 Prolia 至少 5 個月內，都需要採取有效的避孕法。

男性

接受 Prolia 治療的男性受試者，精液中會存在低濃度的 denosumab (大約是血清暴露量的 2%)。女性伴侶經由性行為暴露到的 denosumab，最大量可能比 60 毫克皮下注射處方劑量低 11000 倍，至少比食蟹猴的 NOEL 低 38 倍。

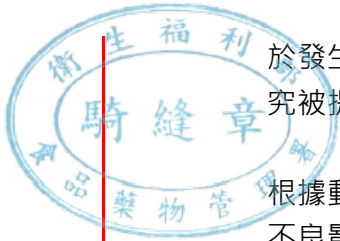
因此，女性伴侶或胎兒經由精液接觸到的 denosumab 濃度，產生藥理作用的機率不高，男性保險套的使用並非必要 [參見藥物動力學特性 (11)]。

6.4 小兒

Prolia 在小兒病人中的安全性及有效性尚未確立。

在一項 153 名年齡 2 至 17 歲成骨不全症小兒病人進行的多中心、開放性研究中，評估骨折風險的降低，但尚未確立療效。

使用 denosumab 產品 (包括 Prolia) 治療的成骨不全症小兒病人曾發生高鈣血症。部分案例需要住院治療，並且發生急性腎臟損傷併發症 [參見警語及注意事項 (5.1)]。由



於發生危及生命的事件和因高鈣血症而住院治療，針對成骨不全症小兒病人的臨床研究被提前終止。

根據動物研究的結果，Prolia 可能對年齡 4 歲以下的小兒病人的長骨生長及齒列具有不良影響。

幼齡動物毒性資料

使用 Prolia 治療可能會影響生長板尚未閉合之兒童的長骨生長，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。在以較人類建議劑量 (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) 治療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 [參見藥理特性 (10.3)]。

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 [參見特殊族群注意事項 (6.1)]。

6.5 老年人

在所有參與 Prolia 臨床研究的病人中，有 9943 位病人 (76%) ≥ 65 歲，並有 3576 位 (27%) ≥ 75 歲。在 Prolia 治療男性骨質疏鬆症研究的病人中，有 133 位病人 (55%) ≥ 65 歲，並有 39 位病人 (16%) ≥ 75 歲。在治療糖皮質類固醇引起的骨質疏鬆症試驗之病人中，有 355 位病人 (47%) ≥ 65 歲，132 位病人 (17%) ≥ 75 歲。在這些病人與較年輕的病人之間，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病人之間有治療反應方面的差異，但不能排除某些較年長的病人較為敏感的可能性。

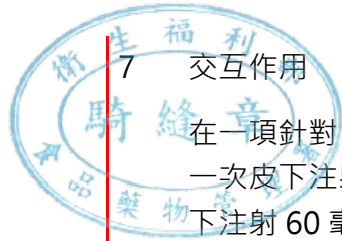
6.6 肝功能不全

目前尚無任何臨床研究評估過肝功能不全對 Prolia 之藥物動力學的影響。

6.7 腎功能不全

對腎功能不全的病人，並不須調整劑量。

上市後曾有嚴重低血鈣症導致住院、危及生命之事件，且有致命案例的報告。臨床研究顯示，晚期慢性腎病 (即 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)，包括依賴透析治療的病人，發生低血鈣症的風險較高。罹患慢性腎病-礦物質骨病變 (CKD-MBD，腎性骨病變) 會顯著增加低血鈣症的風險。合併使用擬鈣藥物也可能加重低血鈣症風險。對晚期慢性腎病的病人投予 Prolia 時，應權衡其對病人的效益及風險，並監測病人的血鈣與礦物質濃度 (磷和鎂)。對晚期慢性腎病的病人，包括依賴透析治療的病人，適量補充鈣質與維生素 D 是極為重要的一環 [參見用法及用量 (3)、警語及注意事項 (5.1)、副作用/不良反應 (8.2)、藥物動力學特性 (11)]。



7 交互作用

在一項針對 19 位骨質密度偏低且患有類風濕性關節炎之停經後婦女，接受 etanercept (每週一次皮下注射 50 毫克) 治療的試驗中，在 etanercept 給藥 7 天後施打單劑的 denosumab (皮下注射 60 毫克)。Etanercept 的藥物動力學並未出現具臨床意義的變化。

細胞色素 P450 受質

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，先對病人投予單劑 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 [T_{max}]) 再投予 midazolam (2 毫克口服)。Denosumab 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 denosumab 並不會影響透過 CYP3A4 代謝之藥物的藥物動力學。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 嚴重感染 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 皮膚不良反應 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 顎骨壞死 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 停止使用 Prolia 治療後發生多發性脊椎骨折 (MVF) [參見警語及注意事項 (5.1)]

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、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、高膽固醇血症、以及膀胱炎。

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

使用 Prolia 治療糖皮質類固醇引起的骨質疏鬆症病人時，最常通報的不良反應為背痛、高血壓、支氣管炎、以及頭痛。

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病人，或因乳癌而進行芳香酶抑制劑輔助治療之女性病人所引起的骨質流失現象時，最常通報 (病人發生率 ≥ 10%) 的不良反應為關節痛和背痛。四肢疼痛及肌肉骨骼疼痛亦曾於臨床試驗中被通報。

使用 Prolia 治療停經後婦女骨質疏鬆症時，最常導致停用 Prolia 的不良反應為背痛及便秘。



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。台灣安進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。通報 Prolia 的不良反應，請撥打電話 0080-161-1483 聯絡 Amgen 醫療資訊中心；發送電子郵件至 medinfo.JAPAC@amgen.com；或是向藥物不良反應中心 (ADR) 通報發生的事件。

8.2 臨床試驗經驗

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

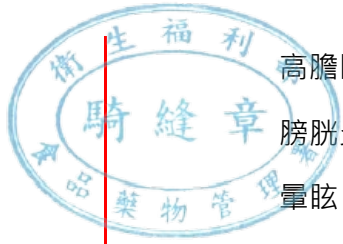
有一項針對 7808 位 60 至 91 歲之停經後婦女所進行的 3 年、隨機、雙盲、安慰劑對照性跨國研究曾評估過使用 Prolia 治療停經後骨質疏鬆症的安全性。共有 3876 位婦女使用安慰劑，另有 3886 位婦女每 6 個月一次皮下注射單劑 60 毫克的 Prolia。所有婦女都被要求每天補充至少 1000 毫克鈣質與 400 IU 維生素 D。

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人比例分別為 2.1% 與 2.4%。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、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、高膽固醇血症、以及膀胱炎。

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、在骨質疏鬆症病人中之發生率 $\geq 2\%$ ，且發生頻率高於接受安慰劑治療之病人的不良反應

常用術語	Prolia (N = 3886) n (%)	安慰劑 (N = 3876) n (%)
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)

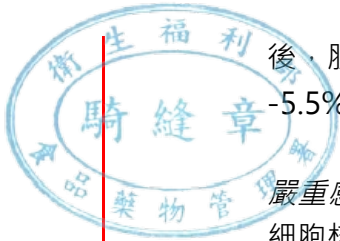


高膽固醇血症	280 (7.2)	236 (6.1)
膀胱炎	228 (5.9)	225 (5.8)
暈眩	195 (5.0)	187 (4.8)
上呼吸道感染	190 (4.9)	167 (4.3)
周邊水腫	189 (4.9)	155 (4.0)
坐骨神經痛	178 (4.6)	149 (3.8)
骨骼疼痛	142 (3.7)	117 (3.0)
上腹痛	129 (3.3)	111 (2.9)
貧血	129 (3.3)	107 (2.8)
失眠	126 (3.2)	122 (3.1)
肌痛	114 (2.9)	94 (2.4)
心絞痛	101 (2.6)	87 (2.2)
皮疹	96 (2.5)	79 (2.0)
咽炎	91 (2.3)	78 (2.0)
無力	90 (2.3)	73 (1.9)
搔癢	87 (2.2)	82 (2.1)
脹氣	84 (2.2)	53 (1.4)
脊椎骨關節炎	82 (2.1)	64 (1.7)
胃食道逆流	80 (2.1)	66 (1.7)
帶狀皰疹	79 (2.0)	72 (1.9)

低血鈣症

在所有的回診中，安慰劑組共有 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，腎功能不全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受試者所進行的研究中，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% 的受試者屬於肌酸酐廓清率 50 至 80 毫升/分鐘組，有 29% 的受試者屬於肌酸酐廓清率 < 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 4550 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%，在肌酸酐廓清率 ≥ 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。在使用安慰劑的病人中並無任何發生心內膜炎的報告，而接受 Prolia 治療的病人則有 3 位發生心內膜炎。

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 治療之病人中的通報頻率較高 (安慰劑組 < 0.1%，Prolia 組 0.4%)。

在伺機性感染的發生率方面，安慰劑組與 Prolia 組大致類似。

皮膚不良反應

在使用 Prolia 治療的病人中，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 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

顎骨壞死

在骨質疏鬆症的臨床試驗計畫中，使用 Prolia 治療的病人曾有發生顎骨壞死 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

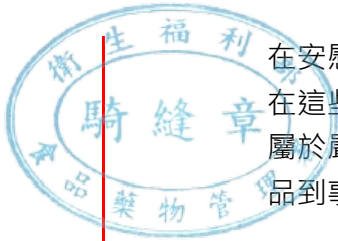
非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折

在骨質疏鬆症的臨床試驗計畫中，使用 Prolia 治療的病人曾有發生非典型股骨骨折的報告。最早在使用 Prolia 2½ 年時，曾診斷出非典型股骨骨折 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

停止使用 Prolia 治療後發生多發性脊椎骨折 (MVF)

在骨質疏鬆症的臨床試驗計畫中，曾經通報病人在停止使用 Prolia 治療後發生多發性脊椎骨折。在針對停經後骨質疏鬆症女性所進行的第三期試驗中，停止使用 Prolia 後仍繼續參加試驗的女性中有 6% 發生新脊椎骨折；3% 發生新多發性脊椎骨折。出現多發性脊椎骨折的時間，平均為注射最後一劑 Prolia 後 17 個月 (範圍介於：7 個月至 43 個月)。若病人曾經發生脊椎骨折，則預測可能在停藥後發生多發性脊椎骨折 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

胰臟炎



在安慰劑組中有 4 位病人 (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，安慰劑組有一位病人屬於嚴重事件，Prolia 組則是 8 位病人全部屬於嚴重事件，其中並包括一個死亡病例。有數位病人有胰臟炎過往病史。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病人，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病人時的安全性。共有 120 位男性病人使用安慰劑，另有 120 位男性病人每 6 個月一次皮下注射單劑 60 毫克的 Prolia。所有男性病人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 組中則為 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人比例分別為 0% 與 2.5%。

在骨質疏鬆症男性病人中的通報率 $\geq 5\%$ ，且在接受 Prolia 治療之病人中的發生頻率高於接受安慰劑治療之病人的不良反應為：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 位病人 (0.8%) 通報發生嚴重感染，Prolia 組則無任何病人通報發生嚴重感染。

皮膚不良反應

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

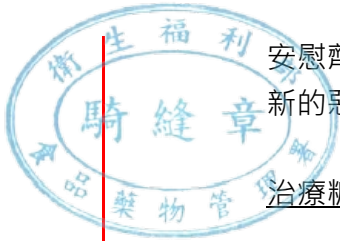
顎骨壞死

並無任何發生顎骨壞死的病例。

胰臟炎

有 1 位 (0.8%) 安慰劑組的病人及 1 位 (0.8%) Prolia 組的病人通報發生胰臟炎。

新發生的惡性腫瘤



安慰劑組並無任何病人通報發生新的惡性腫瘤，Prolia 組有 4 位病人 (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)。

治療糖皮質類固醇引起的骨質疏鬆症

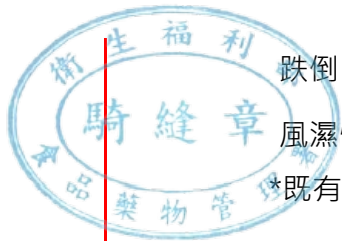
在一項為期 2 年、隨機、多中心、雙盲、平行分組、活性藥物對照試驗的第 1 年主要分析，評估使用 Prolia 治療糖皮質類固醇引起的骨質疏鬆症的安全性，試驗中有 795 位 (30% 為男性與 70% 為女性) 20 至 94 歲 (平均年齡為 63 歲) 的病人，每日口服 7.5 毫克或以上的 prednisone (或等效藥物)。其中 384 位病人分配至每日口服 5 毫克雙磷酸鹽類藥物組 (有效藥物對照組)，394 位病人在 Prolia 治療組，劑量為每 6 個月一次皮下注射 60 毫克。所有病人每日皆需要補充至少 1000 毫克鈣質及 800 IU 維生素 D。

在有效藥物對照組中，所有原因死亡率為 0.5% (n = 2)，在 Prolia 組中則為 1.5% (n = 6)。嚴重不良事件的發生率在有效藥物對照組為 17%，在 Prolia 組為 16%。因不良事件而退出試驗的病人比率在有效藥物對照組和 Prolia 組分別為 3.6% 及 3.8%。

在糖皮質類固醇引起的骨質疏鬆症病人之通報率 $\geq 2\%$ ，且在接受 Prolia 治療之病人中的發生頻率高於接受有效藥物治療之病人的不良反應如下表所示。

表 2、在糖皮質類固醇引起的骨質疏鬆症病人中之發生率 $\geq 2\%$ ，且發生頻率高於接受有效藥物治療之病人的不良反應

常用術語	Prolia (N = 394) n (%)	每日口服雙磷酸鹽類藥物 (有效藥物對照組) (N = 384) n (%)
背痛	18 (4.6)	17 (4.4)
高血壓	15 (3.8)	13 (3.4)
支氣管炎	15 (3.8)	11 (2.9)
頭痛	14 (3.6)	7 (1.8)
消化不良	12 (3.0)	10 (2.6)
泌尿道感染	12 (3.0)	8 (2.1)
上腹痛	12 (3.0)	7 (1.8)
上呼吸道感染	11 (2.8)	10 (2.6)
便秘	11 (2.8)	6 (1.6)
嘔吐	10 (2.5)	6 (1.6)
頭暈	9 (2.3)	8 (2.1)



跌倒	8 (2.0)	7 (1.8)
風濕性多肌痛*	8 (2.0)	1 (0.3)

*既有風濕性多肌痛惡化的事件。

顎骨壞死

並未發生 ONJ 的病例。

非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折

使用 Prolia 治療的病人曾有 1 位發生非典型股骨骨折的報告。在使用 Prolia 8.0 個月時，曾診斷出非典型股骨骨折 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

嚴重感染

有 15 位 (3.9%) 有效藥物對照組的病人及 17 位 (4.3%) Prolia 組的病人通報發生嚴重感染。

皮膚不良反應

有 16 位 (4.2%) 有效藥物對照組的病人及 15 位 (3.8%) Prolia 組的病人通報發生表皮與皮膚不良事件 (如皮膚炎、濕疹與皮疹)。

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

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病人的骨質流失現象，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。所有婦女都被指示每日應補充至少 1000 毫克鈣質與 400 IU 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 $\geq 10\%$ 且頻率大於安慰劑組者有：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。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%)。低血鈣症 (血鈣 $< 8.4 \text{ mg/dL}$) 只有在 Prolia 治療組第一個月的回診時曾被通報 (2.4% · 0%)。

8.3 上市後經驗

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：全身性過敏反應 (anaphylaxis)、皮疹、蕁麻疹、臉部腫脹及紅斑
- 低血鈣症：嚴重症狀性低血鈣症，包括導致住院、危及生命之事件，且有致命案例
- 肌肉骨骼疼痛，包括嚴重肌肉骨骼疼痛
- 副甲狀腺素 (PTH)：嚴重腎功能不全 (肌酸酐廓清率 $< 30 \text{ 毫升/分鐘}$) 或正在接受透析治療的病人，血清副甲狀腺素會明顯升高
- 停止使用 Prolia 治療後發生多發性脊椎骨折
- 皮膚與黏膜苔蘚樣藥疹 (例如，類似扁平苔蘚的皮膚反應)
- 掉髮
- 血管炎 (例如，抗嗜中性白血球細胞質抗體 (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 陽性血管炎、白血球破碎性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis))
- 藥物反應伴隨嗜酸性白血球血症及全身性症狀 (DRESS) 症候群

9 過量

目前尚無任何 Prolia 使用過量的經驗。

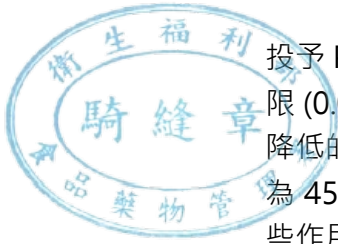
10 藥理特性

10.1 作用機轉

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。

10.2 藥效藥理特性

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 型破端胜肽 (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 至 3 個月後，有 39% 至 68% 之病人的 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 $\geq 87\%$ 至 $\geq 45\%$ (範圍為 45-80%)，這表示 Prolia 對骨再塑作用 (bone remodeling) 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 治療之病人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% 至 60% 的程度，但在 12 個月內便會回復至基礎值。

10.3 臨床前安全性資料

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

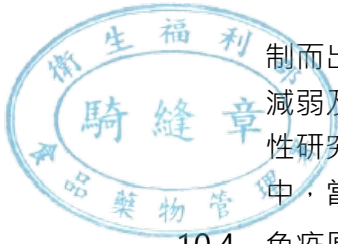
在較人類建議劑量 (每 6 個月一次皮下注射 60 毫克) 高出 13 至 50 倍 (以體重 [毫克/公斤] 為比較基礎) 的劑量下，denosumab 並不會對母猴的生育力或公猴的生殖器官造成任何影響。

動物毒理學及 (或) 藥理學

Denosumab 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 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。

10.4 免疫原性

觀察到的抗藥物抗體發生率極為倚賴分析方法的敏感度與特異性。由於分析方法的差異，無法對下述研究中的抗藥物抗體發生率與其他研究 (包括 Prolia 或 denosumab 產品的研究) 的抗藥物抗體發生率進行有意義的比較。

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 年的病人中，結合性抗體檢測結果呈陽性反應 (包括既有的抗體、短暫出現抗體、以及生成抗體) 的比例不到 1% (8113 位病人中有 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，結果並無任何病人的中和性抗體檢測結果呈陽性反應。

沒有發現抗藥物抗體對 denosumab 的藥物動力學、藥效學、安全性或有效性有臨床上明顯的影響。

11 藥物動力學特性

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，皮下注射單劑 60 毫克的 Prolia 之後，denosumab 的 16 週濃度經時曲線下面積 ($AUC_{0-16 \text{ weeks}}$) 的平均值為 $316 \text{ mcg} \cdot \text{day/mL}$ ($SD = 101 \text{ mcg} \cdot \text{day/mL}$)。Denosumab 的平均最高濃度 ($C_{\max}$) 為 6.75 mcg/mL ($SD = 1.89 \text{ mcg/mL}$)。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。

吸收

皮下注射後，達到 denosumab 最高濃度的中位時間 ($T_{\max}$) 為 10 天 (範圍：3 至 21 天)。

分佈

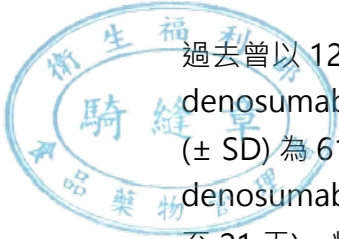
Denosumab 的平均分佈容積為 5.2 L ($SD = 1.7 \text{ L}$)。

排除

血清 denosumab 濃度在 4 至 5 個月內下降，平均半衰期為 25.4 天 ($SD = 8.5 \text{ 天}$ ； $n = 46$)。

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。

精液的藥物動力學研究



過去曾以 12 位健康男性志願者為對象 (年齡範圍：43-65 歲)，探討血清和精液中的 denosumab 濃度。在皮下注射單劑 60 毫克的 denosumab 後，血清樣本的 C_{max} 平均值 ($\pm$ SD) 為 6170 ($\pm$ 2070) ng/mL，精液樣本則為 100 ($\pm$ 81.9) ng/mL，可得知精液的 denosumab 最高濃度大約是血清濃度的 2%。血清樣本的 T_{max} 值中位數為 8.0 天 (範圍為 7.9 至 21 天)，精液樣本則是 21 天 (範圍為 8.0 至 49 天)。這些受試者在用藥 22 天後，精液中的 denosumab 最高濃度為 301 ng/mL。在第一天測量時 (用藥後 10 天)，11 位受試者中有 9 人的精液出現可測量濃度的 denosumab。在最後一天測量時 (用藥後 106 天)，5 位受試者的精液中仍有可測量濃度的 denosumab。所有受試者 ($n = 12$) 精液中的平均濃度 ($\pm$ SD) 為 21.1 ($\pm$ 36.5) ng/mL。

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 至 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。

腎功能不全：在一項針對 55 位腎功能程度各異之病人 (包括接受透析治療的病人) 所進行的研究中，腎功能不全的程度並未對 denosumab 的藥物動力學造成任何影響；因此，並不須因腎功能不全而調整劑量。

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

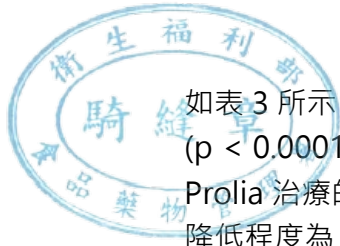
12 臨床試驗資料

治療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髖骨基礎 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 3 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 3、Prolia 對停經後婦女之新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 = 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)

⁺ 事件發生率係以各個時間間隔中的粗發生率為基礎。

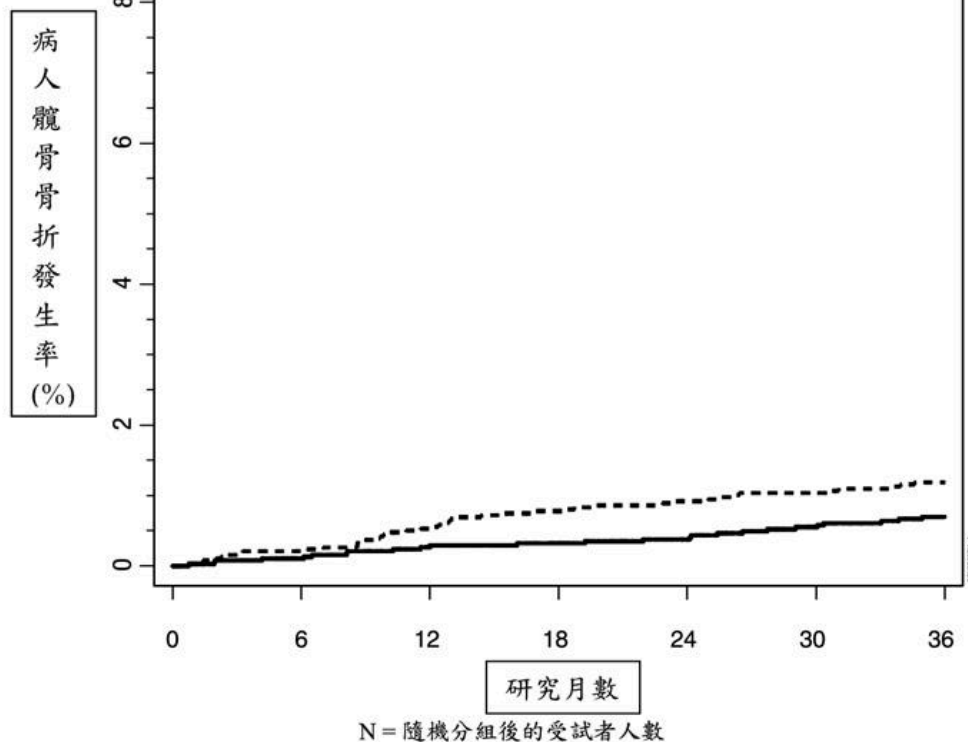
^{*} 絕對風險降低程度與相對風險降低程度的評估係以 Mantel-Haenszel 法為基礎，並依據年齡群變數進行調整。

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。

對髕骨骨折的影響

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

圖 1、3 年期間的髕骨骨折累計發生率



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 (見表 4)。

表 4、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 (%)	相對風險降低程 度 (%)
	安慰劑 N = 3906 (%)	Prolia N = 3902 (%)	(95% CI)	(95% CI)
非脊椎骨折 ¹	8.0	6.5	1.5 (0.3, 2.7)	20 (5, 33) [*]

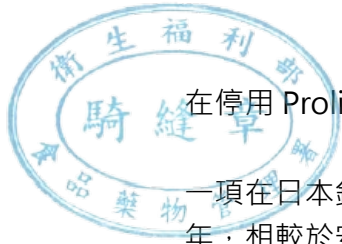
⁺ 事件發生率係以 3 年期間的 Kaplan-Meier 法估算值為基礎。

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。

^{*} p值 = 0.01。

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%、全髕骨 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 266 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 100 mg) 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頸的 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 治療的病人中，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。

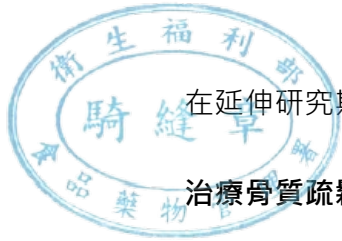
切片樣本中若出現雙重四環素標記，即意味骨再塑作用相當活躍，若未出現四環素標記，即表示骨生成作用受到抑制。在使用 Prolia 治療的病人中，有 35% 在第 24 個月的切片樣本中未出現任何四環素標記，並有 38% 在第 36 個月的切片樣本中未出現任何四環素標記，而使用安慰劑的病人則 100% 在兩個時間點都出現雙重標記。和安慰劑相比較，使用 Prolia 治療可達到幾無活化頻率的效果，並可明顯降低骨生成速率。不過，目前並不確知這種程度之骨再塑抑制作用的長期影響。

停經後骨質疏鬆症之治療方面的開放性延長研究

在上述樞紐試驗中錯過不超過一劑研究產品且完成 36 個月研究的共 4550 位婦女 (Prolia 組 2343 位、安慰劑組 2207 位) 同意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。所有參與延長研究的婦女每 6 個月需接受 60 毫克的 Prolia 及每日攝取鈣 (至少 1 克) 與維生素 D (至少 400 IU)。共有 2626 位受試者 (58% 參與延長研究的婦女，亦即 34% 參與樞紐試驗的婦女) 完成了此項延長研究。

在使用 Prolia 治療長達十年的病人中，BMD 相較於樞紐試驗基礎值的增加率分別為腰椎 21.7%、全髖骨 9.2%、股骨頸 9.0%、粗隆骨 13.0% 及橈骨遠端 1/3 處 2.8%。此試驗最終治療十年的病人之平均腰椎 BMD T 分數為 -1.3。

以骨折發生率用來評估安全性終點，但由於停藥人數多且為開放性研究設計而無法估計預防骨折之療效。維持 Prolia 治療十年 ($n = 1278$) 的病人新脊椎與非脊椎骨折的累計發生率分別為約 6.8% 及 13.1%。任何原因而沒有完成試驗的病人有較高的治療骨折比例。



在延伸研究期間，發生了 13 個顎骨壞死及 2 個非典型股骨骨折的病例。

治療骨質疏鬆症男性病人，以增加骨量

對骨質疏鬆症男性病人使用 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。所收錄之男性病人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 之間的男性病人，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病人。這項研究所收錄之 242 位男性病人的年齡為 31 至 84 歲，平均年齡為 65 歲。男性病人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。所有男性病人都每天補充至少 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。

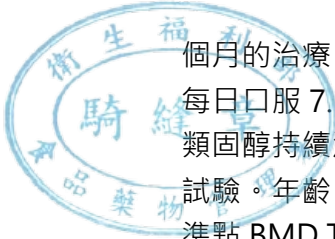
使用 Prolia 治療 1 年後可使 BMD 明顯升高。治療 1 年後的 BMD 差異為腰椎 4.8% (安慰劑組 +0.9%，Prolia 組 +5.7%；(95% CI: 4.0, 5.6)； $p < 0.0001$)、全髖骨 2.0% (安慰劑組 +0.3%，Prolia 組 +2.4%)、股骨頸 2.2% (安慰劑組 0.0%，Prolia 組 +2.1%)。不論基礎期的年齡、種族、BMD、睪固酮濃度及骨代謝作用的程度為何，在腰椎所觀察到的 BMD 影響大致相同。

骨骼組織學與組織形態學

曾在骨質疏鬆症男性病人中於第 12 個月取得總共 29 個穿腸骨棘骨節切片樣本 (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 組病人中有 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 治療的病人中，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 治療的病人中，有 6% 在第 12 個月的切片樣本中未出現任何四環素標記，而使用安慰劑的病人則是 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。

治療糖皮質類固醇引起的骨質疏鬆症

在一項為期 2 年、隨機、多中心、雙盲、平行分組、活性藥物對照試驗 (NCT 01575873) 的第 12 個月主要分析，評估使用 Prolia 治療糖皮質類固醇引起的骨質疏鬆症的療效及安全性，試驗中有 795 位 (70% 為女性與 30% 為男性) 20 至 94 歲 (平均年齡為 63 歲) 的病人，納入試驗前 3 個月內開始使用每日口服 7.5 毫克或以上的 prednisone (或等效藥物)，並預計持續至少 6



個月的治療(糖皮質類固醇開始治療子群體；n = 290)，或納入試驗前已超過 3 個月持續使用每日口服 7.5 毫克或以上的 prednisone (或等效藥物)，並預計持續至少 6 個月的治療(糖皮質類固醇持續治療子群體；n = 505)。年齡 < 50 歲的病人必須有骨質疏鬆性骨折病史才可納入試驗。年齡 ≥ 50 歲且為糖皮質類固醇持續治療子群體的病人，其腰椎、全髖骨或股骨頸的基準點 BMD T-score 必須 ≤ -2.0；或其腰椎、全髖骨或股骨頸的 BMD T-score ≤ -1.0，且有骨質疏鬆性骨折的病史，才可納入試驗。

病人以 1:1 比例隨機分配，接受每日口服雙磷酸鹽類藥物(有效藥物對照組，每日一次 risedronate 5 毫克)(n = 397)，或每六個月皮下注射一次 Prolia 60 毫克(n = 398)，持續一年。隨機分配依據各子群體的性別進行分層。病人每日皆補充至少 1000 毫克的鈣質與 800 IU 的維生素 D。

對骨密度(BMD)的影響

在糖皮質類固醇開始治療子群體中，相較於有效藥物，Prolia 使用第一年顯著增加腰椎的 BMD(有效藥物對照組為 0.8%，Prolia 組為 3.8%)，治療差異度為 2.9% (p < 0.001)。在糖皮質類固醇持續治療子群體中，相較於有效藥物，Prolia 使用第一年顯著增加腰椎的 BMD(有效藥物對照組為 2.3%，Prolia 組為 4.4%)，治療差異度為 2.2% (p < 0.001)。不論各子群體的性別、種族、地理區域、停經狀態、以及基準點的年齡、腰椎 BMD T 分數和糖皮質類固醇劑量，其對腰椎 BMD 的影響都相當一致。

骨骼組織學

在第 12 個月，由 17 位病人(有效藥物對照組 11 位和 Prolia 治療組 6 位)取得骨骼切片檢體，切片樣本中，17 個樣本(100%)皆適合進行定性組織學評估。定性組織學評估的結果顯示骨骼的結構與性質都很正常且未發現任何礦化不足或骨髓異常。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。在使用有效藥物治療的病人中，100% 的切片樣本具有四環素標記。在使用 Prolia 治療病人中，第 12 個月切片樣本有 1 位(33%)出現四環素標記，有 2 位(67%)未出現任何四環素標記。使用 Prolia 治療糖皮質類固醇引起的骨質疏鬆症之群體，無法進行完整定量組織形態學評估包括骨骼重塑率。目前並不確知這種程度之骨再塑抑制作用對於使用糖皮質類固醇治療病人的長期影響。

治療攝護腺癌之男性病人的骨質流失現象

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病人的骨質流失現象，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 歲與 ≥ 70 歲)，以及在加入試驗時已接受雄性荷爾蒙抑制治療時間的長短(≤ 6 個月與 > 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病人之新脊椎骨折發生率的影響

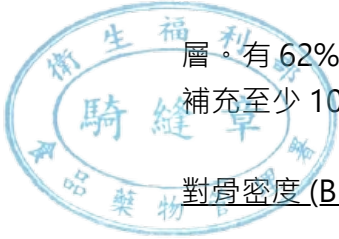
	發生骨折的男性比例 (%) ⁺		絕對風險降低程度 (%) [*] (95% CI)	相對風險降低程度 (%) [*] (95% CI)
	安慰劑 N = 673 (%)	Prolia N = 679 (%)		
0-1年	1.9	0.3	1.6 (0.5, 2.8)	85 (33, 97)
0-2年	3.3	1.0	2.2 (0.7, 3.8)	69 (27, 86)
0-3年	3.9	1.5	2.4 (0.7, 4.1)	62 (22, 81)

⁺ 事件發生率係以各個時間間隔中的粗發生率為基礎。

^{*} 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。

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%)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Prolia (denosumab) 為無色至淡黃色的澄清溶液，裝於附有安全保護裝置的單劑預充針筒。預充針筒不含天然橡膠乳膠。

60 毫克/毫升單劑預充針筒裝	每盒 1 支裝
-----------------	---------

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請將 Prolia 連同原始包裝盒避光冷藏於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)。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 30 天內使用。若未在 30 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。

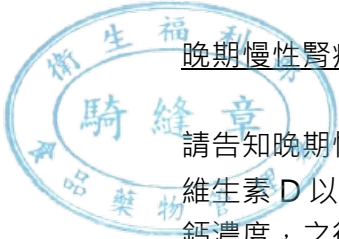
請避免用力振搖 Prolia。

14 病人使用須知

請告知病人，應詳閱食品藥物管理署核准的病人仿單 (病人用藥說明書)。

低血鈣症

請告知病人適當地補充鈣與維生素 D，並告知他們在接受 Prolia 治療期間維持血鈣濃度的重要性 [參見警語及注意事項 (5.1)、特殊族群注意事項 (6.7)]。請告知病人，如果他們出現低血鈣症的徵兆或症狀，應立即就醫診治。



晚期慢性腎病病人的嚴重低血鈣症

請告知晚期慢性腎病的病人 (包括依賴透析治療的病人) 低血鈣症的症狀，以及適量補充鈣質與維生素 D 以維持血清鈣濃度的重要性。請告知病人在施打 Prolia 後的第一個月內每週監測血清鈣濃度，之後每個月監測一次 [參見用法及用量 (3)、警語及注意事項 (5.1)、特殊族群注意事項 (6.7)]。

含有相同活性成分的藥品

請告知病人，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 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

過敏

請告知病人，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病人，不應使用 denosumab (Prolia 或 Xgeva) [參見警語及注意事項 (5.1)、禁忌 (4)]。

顎骨壞死

請告知病人，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。病人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 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折

請告知病人，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 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

停止 Prolia 治療後發生多發性脊椎骨折 (MVF)

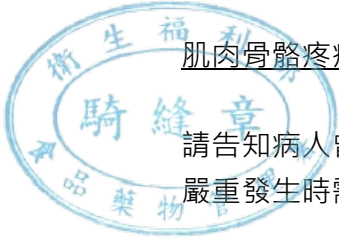
請告知病人，在未與醫師討論之前，不可中斷 Prolia 治療 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

嚴重感染

請告知病人，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 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

皮膚不良反應

請告知病人，如果他們出現皮膚反應 (例如皮膚炎、皮疹與濕疹) 的徵兆或症狀，應立即就醫診治 [參見警語及注意事項 (5.1)]。



肌肉骨骼疼痛

請告知病人曾有報告顯示使用 Prolia 後出現嚴重地骨骼、關節及/或肌肉疼痛，如果這些症狀嚴重發生時需通報 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

懷孕/哺乳

請建議有生育能力的女性病人，在治療期間直到最後一劑 Prolia 施打後至少 5 個月內，都需要採取有效的避孕法。告知病人若在用藥期間懷孕，應立即就醫。告知病人懷孕或哺乳期間不要使用 Prolia。若病人希望在治療後開始哺乳，請病人與醫師討論適當的時機 [參見禁忌 (4)、特殊族群注意事項 (6.1)]。

施打時程

請告知病人如果漏打一劑 Prolia，應於病人方便時儘快施打。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。

15 其他

修訂日期：Oct 2025

版本：TWPROPI14

製造廠

Amgen Manufacturing Limited
LLC

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

藥商

台灣安進藥品有限公司

臺北市信義區松仁路100號13樓之1、之2