

諾曼癌素糖衣錠 25 毫克

Aromasin® Sugar Coated Tablets 25mg

衛署藥輸字第 023097 號

1. 產品名稱

諾曼癌素糖衣錠 25 毫克

2. 成分

有效成分：exemestane

每一糖衣錠含有 25 毫克 exemestane。

有已知作用之賦形劑

每錠含有 30.2 毫克蔗糖與 0.003 毫克對羥基苯甲酸甲酯(methyl parahydroxybenzoate, E218)。完整的賦形劑清單參見 6.1 賦形劑清單。

3. 劑型

糖衣錠。

灰白色圓形雙凸糖衣錠，一面標示 7663。

4. 臨床特性

4.1 適應症

具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 Tamoxifen 至少兩年之早期侵犯性乳癌的輔助治療。

已接受抗雌激素而無效之停經婦女晚期乳癌。

<說明>

具有雌激素受體陽性之停經婦女早期侵犯性乳癌的輔助治療(已接受 tamoxifen 初步輔助治療 2~3 年)。

已接受抗雌激素而無效之停經婦女晚期乳癌(advanced breast cancer)。對於腫瘤細胞雌激素受體為陰性的病人療效尚未確定。

4.2 用法用量

用法

本藥須由醫師處方使用。

成年及老年病人

Aromasin 之建議使用量為每日服用一顆 25 毫克錠劑，宜飯後服用。

對於早期乳癌病人，應持續給予 Aromasin 至完成 5 年接續荷爾蒙治療(sequential adjuvant hormone therapy，先使用 Tamoxifen 接著再給予 Aromasin)，或是在此之前腫瘤復發。

對於末期乳癌病人，除非腫瘤有明顯的生長，否則應持續給予 Aromasin。

肝腎功能不全之病人服用本藥時無須調整劑量(參見 5.2)。

兒童族群

不建議使用。

4.3 禁忌

對於主成分或 6.1 所列任何賦形劑過敏的病人。

停經前婦女、孕婦或授乳婦皆不得使用本品。

4.4 特殊警語及注意事項

Aromasin 不適用於停經前的婦女。只要臨床狀況適合，應檢測 LH、FSH 及 oestradiol 的濃度，以確定病人已停經。

對於肝腎不全的病人應小心使用 Aromasin。

Aromasin 錠劑含有蔗糖成分，不適用於有果糖耐受性不良、葡萄糖—半乳糖吸收不良、或蔗糖酶—異麥芽糖酶不足等罕見遺傳疾病的病人。

Aromasin 錠劑含有對羥基苯甲酸甲酯(methyl-para-hydroxybenzoate)成分，可能會引起過敏反應(可能是遲發反應)。

Aromasin 為一強效的雌激素降下劑，曾發現投藥後有骨質密度(BMD)降低及骨折發生率升高的現象(參見 5.1)。在開始使用 Aromasin 輔助治療前，有骨質疏鬆或是骨質疏鬆高危險群婦女應遵照現行的臨床準則及實務做法接受治療基準骨質密度健康評估。晚期疾病病人應依個案狀況接受骨質密度檢查。雖然沒有足夠的資料顯示對於 Aromasin 造成之骨質密度流失予以治療的療效，但對於使用 Aromasin 的病人仍應謹慎地監測，而且對高危險群病人，仍應開始給予骨質疏鬆的治療和預防。

開始施行芳香酶抑制劑治療前，應考慮進行常規的 25-羥基維生素 D 濃度檢查，因為在罹患早期乳癌的婦女中，重度維生素 D 缺乏有很高的盛行率。維生素 D 缺乏的婦女應補充維生素 D。

本藥每錠含鈉少於 1mmol (23 毫克)，因此基本上含鈉量近乎其微。

4.5 藥物交互作用

體外試驗顯示，本藥經由細胞色素 P450 CYP 3A4 及醛酮還原酶 (aldoketoreductase)代謝(參見 5.2)，並且不會抑制任何主要的 CYP 同功酶。在臨床藥動學研究，用 ketoconazole 抑制 CYP3A4 對 exemestane 的藥動學性質沒有明顯影響。

在和 rifampicin (一種強烈的 CYP450 誘發劑)交互作用的研究中，每天給予 600 毫克的 rifampicin 及單一劑量 25 毫克的 exemestane，結果 exemestane 的 AUC 降

低 54%，C_{max} 降低 41%。雖然尚未評估這種交互作用的臨床相關性，但 Aromasin 若與 CYP3A4 的誘發劑如 rifampicin、抗癲癇藥 (例如 phenytoin 和 carbamazepine)、及含有貫葉金絲桃 (hypericum perforatum，聖約翰草) 的草藥製劑併用時，Aromasin 的效果可能會降低。

Aromasin 與經由 CYP3A4 酵素代謝及治療範圍(therapeutic window)比較狹窄的藥物併用時須謹慎。Aromasin 並無與其他臨床抗癌藥物併用的臨床經驗。

Aromasin 不可與含有雌激素(oestrogen)的藥物併用，因為會抵消 Aromasin 的藥理作用。

4.6 生育力、懷孕與授乳

懷孕

沒有關於懷孕婦女使用 Aromasin 的臨床資料。動物研究顯示 Aromasin 有生殖毒性(參見 5.3)，因此禁用於懷孕的婦女。

哺乳

目前還不知道 exemestane 會不會分泌至人類乳汁中。Aromasin 不可用於授乳的婦女。

更年期或有生育能力之婦女

醫師必須與有生育能力的婦女討論適當避孕的必要性，包括更年期婦女或剛停經的婦女，直到停經狀態完全確定為止(參見 4.3 與 4.4)。

4.7 對駕駛及操作機械能力的影響

Exemestane 對駕駛和操作機械的能力有中等影響。

使用 exemestane 曾有產生睡意、嗜睡、虛弱、頭暈之報告。應告知病人若出現上述現象，其操作機械或駕車所需之生理及/或精神能力可能受損。

4.8 不良反應

所有以標準劑量每日 25 毫克之 Aromasin 所進行的臨床試驗都顯示，Aromasin 的耐受性大致良好，不良反應通常是輕微至中等程度。

在先接受 tamoxifen 輔助治療，再接受 Aromasin 輔助治療的早期乳癌病人中，因不良事件而退出試驗的比率是 7.4%。最常報告的不良反應為熱潮紅 (22%)、關節痛 (18%)、疲倦 (16%)。

在整個晚期乳癌病人群中，因不良反應事件而退出試驗的比率是 2.8%。最常報告的不良反應為熱潮紅 (14%)、噁心 (12%)。

大多數的不良反應可歸咎於雌激素減少的正常藥理後果 (如熱潮紅)。

臨床試驗及上市後使用經驗中通報的不良反應按照器官系統和發生頻率之資料列舉於下：

頻率的定義是：很常見($\geq 1/10$)，常見($\geq 1/100$ 到 $< 1/10$)，少見($\geq 1/1,000$ 到 $< 1/100$)，罕見($\geq 1/10,000$ 到 $< 1/1,000$)，很罕見($< 1/10,000$)，不明(無法依現有資料估計)。

血液與淋巴系統障礙：

很常見	白血球減少症(**)
常見	血小板減少症(**)
不明	淋巴球數目減少(**)

免疫系統障礙：

少見	過敏
----	----

代謝與營養障礙：

常見	厭食
----	----

精神障礙：

很常見	抑鬱、失眠
-----	-------

神經系統障礙：

很常見	頭痛、頭暈
常見	腕道症候群、感覺異常
罕見	嗜眠

血管障礙：

很常見	熱潮紅
-----	-----

胃腸障礙：

很常見	腹痛、噁心
常見	嘔吐、腹瀉、便秘、消化不良

肝膽障礙：

很常見	肝臟酵素增加、血中膽紅素增加、血中鹼性磷酸酶增加
罕見	肝炎 ^(†) 、膽汁鬱積性肝炎 ^(†)

皮膚與皮下組織障礙：

很常見	排汗增加
常見	禿髮、皮疹、蕁麻疹、搔癢症
罕見	急性廣泛性發疹性膿皰症 ^(†)

肌肉骨骼與骨障礙：

很常見	關節與肌肉骨骼疼痛 ^(*)
常見	骨折、骨質疏鬆症

全身障礙與給藥部位狀況：

很常見	疼痛、疲倦
常見	周邊水腫、衰弱無力

(*) 包括：關節痛，以及較少發生的四肢疼痛、骨關節炎、背痛、關節炎、肌痛與關節僵硬

(**) 在晚期乳癌病人中，曾有少數血小板減少症及白血球減少症的報告。接受 Aromasin 的病人中，約 20% 會偶爾出現淋巴球數目減少的現象，特別是原先就有淋巴球減少

症的病人；可是病人的淋巴球平均數目並未隨著時間而發生明顯變化，病毒感染機率亦未隨之增加。在早期乳癌臨床試驗接受治療的病人中並未觀察到這些現象。

(f) 發生率是以 3/X 的規則算出。

下表列出在早期乳癌研究 Exemestane 組間實驗(Intergroup Exemestane Study ; IES) 中，病人在接受試驗治療期間直到停止試驗治療後 30 天內，預先指定不良反應和疾病的發生頻率之報告，報告所列之事件無論與 Aromasin 有無因果關係皆不拘。

不良反應和疾病	Exemestane (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
熱潮紅	491 (21.8%)	457 (20.1%)
疲倦	367 (16.3%)	344 (15.1%)
頭痛	305 (13.6%)	255 (11.2%)
失眠	290 (12.9%)	204 (9.0%)
排汗增加	270 (12.0%)	242 (10.6%)
婦科疾病	235 (10.5%)	340 (14.9%)
頭暈	224 (10.0%)	200 (8.8%)
噁心	200 (8.9%)	208 (9.1%)
骨質疏鬆	116 (5.2%)	66 (2.9%)
陰道出血	90 (4.0%)	121 (5.3%)
其他原發性癌	84 (3.6%)	125 (5.3%)
嘔吐	50 (2.2%)	54 (2.4%)
視覺障礙	45 (2.0%)	53 (2.3%)
血栓性栓塞	16 (0.7%)	42 (1.8%)
骨質疏鬆性骨折	14 (0.6%)	12 (0.5%)
心肌梗塞	13 (0.6%)	4 (0.2%)

在 IES 研究中，exemestane 與 tamoxifen 治療組中的缺血性心臟事件發生率分別為 4.5% 及 4.2%。在任一個別的心血管事件方面均未發現任何明顯差異，這些心血管事件包括高血壓(發生率分別為 9.9% 與 8.4%)、心肌梗塞(0.6% 與 0.2%) 及心臟衰竭(1.1% 與 0.7%)。

在 IES 研究中，exemestane 組高膽固醇血症的發生率比 tamoxifen 組高(3.7% 及 2.1%)。

在一項雙盲隨機研究中，患有低風險早期乳癌的停經婦女接受 exemestane(N=73) 或安慰劑(N=73) 治療 24 個月，結果 exemestane 組的血漿 HDL-膽固醇平均降低 7-9%，安慰劑組上升 1%。Exemestane 組的脂蛋白元 A1(apolipoprotein A1) 也降

低 5-6%，安慰劑組降低 0-2%。兩個治療組對其他的脂質參數[總膽固醇、LDL 膽固醇、三酸甘油酯、脂蛋白元 B(apolipoprotein-B)及脂蛋白 a (lipoprotein-a)]的影響非常相似。這些結果的臨床重要性還不清楚。

在 IES 研究中, exemestane 組中的胃潰瘍發生率要高於 tamoxifen 組(分別為 0.7% 及<0.1%)。在 exemestane 組中, 發生胃潰瘍的病人大部份都是合併使用非類固醇抗發炎藥治療且(或)有過往病史的病人。

疑似不良反應的通報

在藥品上市後, 通報疑似不良反應相當重要, 這能持續監測藥品的風險/效益平衡。健康照護人員應該透過全國藥物不良反應通報系統針對任何疑似不良反應進行通報。

4.9 過量

臨床試驗顯示, 對健康女性受試者給予高達 Aromasin 800 毫克的單一劑量, 以及對停經晚期乳癌婦女投予高達每天 600 毫克之劑量, 耐受性皆良好。Aromasin 可能造成有生命威脅症狀的單次劑量為何目前還不知道。對大鼠和狗的單次口服致死劑量分別相當於人類建議使用劑量的 2000 倍和 4000 倍 (以毫克/平方公尺為計算基準)。本藥服用過量沒有特定的解毒劑, 所以治療必須是症狀療法。一般的支持性照護, 包括經常監測病人的生命徵象與密切觀察病人的狀況是必要的。

5. 藥理特性

5.1 藥效學性質

藥物治療分類：類固醇芳香酶抑制劑，抗腫瘤製劑。

ATC：L02BG06

作用機轉

Exemestane 是不可逆的類固醇芳香酶抑制劑, 結構與天然的受質 androstenedione 相似。停經婦女雌激素的主要來源是由周邊組織中的芳香酶將雄性素轉變成雌激素。藉由抑制芳香酶以減少雌激素, 可有效及選擇性的治療停經婦女罹患的荷爾蒙依賴型乳癌。在停經婦女, 口服 Aromasin 以後, 劑量從 5 毫克開始即可顯著降低血清中雌激素的濃度, 而在 10 至 25 毫克的劑量時達到最大抑制作用(> 90%)。停經乳癌病人接受每日 25 毫克的劑量治療後, 全身芳香化作用可減少 98%。

Exemestane 沒有任何黃體激素或雌激素的活性。在高劑量下曾觀察到輕微的雄性素活性, 這也許是因為其第十七位置上有氫基的衍生物所致。在每日多劑量的臨床試驗, 於投予 ACTH 前後進行檢測, Aromasin 對腎上腺皮質醇 (cortisol) 或醛固酮 (aldosterone) 的生合成皆無可測出之作用, 顯示 Aromasin 對於其他參與類固醇生合成過程的酵素具有選擇性, 因此無須補充糖皮質酮或礦物皮質酮。在低劑量時亦可觀察到 LH 及 FSH 的濃度些微上升, 此一作用與劑量不相關; 卻是此種藥理分類藥物的可預期的作用, 可能是因雌激素濃度降低, 刺激腦垂體分泌促性腺激素的腦垂體反饋作用之結果, 此種作用於停經婦女身上亦可見到。

臨床療效及安全性

早期乳癌的輔助性治療

一項多中心、隨機，雙盲試驗 (IES) 對 4724 名患有雌激素受體陽性或不明之原發性乳癌的停經婦女進行研究，接受輔助性 tamoxifen 治療 2 至 3 年後腫瘤仍未復發的病人，再隨機接受 3 至 2 年的 Aromasin (每日 25 毫克) 或 tamoxifen (每日 20 或 30 毫克)，完成總共五年的荷爾蒙治療。

IES 52 個月的中位追蹤期

在大約 30 個月的中位治療期及大約 52 個月的中位追蹤期之後，結果顯示，在服用 2 到 3 年的輔助性 tamoxifen 治療之後，接續使用 Aromasin 治療相較於繼續使用 tamoxifen 治療，對於無疾病存活率(DFS)在臨床上及統計上均有顯著的改進。分析顯示在研究期間，與 tamoxifen 相比，Aromasin 使乳癌復發率降低了 24% (危險比 0.76, $p=0.00015$)，不論就淋巴結轉移之狀態或是之前有無化學治療而言，exemestane 相較於 tamoxifen 的優勢是顯而易見的。

Aromasin 亦顯著降低發生對側乳癌的危險 (危險比 0.57, $p=0.04158$)。

在整個研究病人群中，exemestane 組(222 例死亡)的整體存活表現有較 tamoxifen 組(262 例死亡)改善的傾向，且危險比為 0.85 (log-rank 檢定： $p=0.07362$)，這表示 exemestane 的死亡危險降低了 15%。在依照預設的預後因子(即 ER 狀態、淋巴結狀態、先前所接受的化療、HRT 的使用情形、以及 bisphosphonates 的使用情形)進行修正之後，exemestane 和 tamoxifen 相比較的死亡危險降低程度為具統計意義的 23% (整體存活危險比為 0.77；Wald 卡方檢定： $p=0.0069$)。

對所有病人(意圖治療群體)和雌激素受體陽性病人 52 個月的的主要療效結果：

療效指標 母體	Exemestane 事件/N (%)	Tamoxifen 事件/N (%)	危險比(95% CI)	p 值*
無疾病存活 ^a				
所有病人	354/2352 (15.1%)	453/2372 (19.1%)	0.76 (0.67-0.88)	0.00015
ER+病人	289/2023 (14.3%)	370/2021 (18.3%)	0.75 (0.65-0.88)	0.00030
對側乳癌				
所有病人	20/2352 (0.9%)	35/2372 (1.5%)	0.57 (0.33-0.99)	0.04158
ER+病人	18/2023 (0.9%)	33/2021 (1.6%)	0.54 (0.30-0.95)	0.03048
無乳癌存活 ^b				
所有病人	289/2352 (12.3%)	373/2372 (15.7%)	0.76 (0.65-0.89)	0.00041
ER+病人	232/2023 (11.5%)	305/2021 (15.1%)	0.73 (0.62-0.87)	0.00038
無遠端復發存活 ^c				
所有病人	248/2352 (10.5%)	297/2372 (12.5%)	0.83 (0.70-0.98)	0.02621
ER+病人	194/2023 (9.6%)	242/2021 (12.0%)	0.78 (0.65-0.95)	0.01123
整體存活 ^d				
所有病人	222/2352 (9.4%)	262/2372 (11.0%)	0.85 (0.71-1.02)	0.07362
ER+病人	178/2023 (8.8%)	211/2021 (10.4%)	0.84 (0.68-1.02)	0.07569

* Log-rank 檢定；ER+病人=雌激素受體陽性病人；

^a 無疾病存活的定義是第一次出現局部或遠端復發，對側乳癌，或因任何原因死亡；

^b 無乳癌存活的定義是第一次出現局部或遠端復發，對側乳癌，或因乳癌死亡；

^c 無遠端復發存活的定義是第一次出現遠端復發或因乳癌死亡；

^d 整體存活的定義是因任何原因死亡。

在另外針對雌激素受體陽性或狀態不明的病人所進行的分析中，未修正的整體存活危險比為 0.83 (log-rank 檢定：p=0.04250)，這表示死亡危險的降低程度為具臨床意義及統計意義的 17%。

IES 骨骼子研究的結果顯示，用 tamoxifen 治療 2 到 3 年後，接續用 Aromasin 治療的婦女，其骨質密度會有中等程度的降低。在整體的研究中，30 個月治療期間的評估結果顯示，Aromasin 治療組於治療期間出現之骨折的發生率要高於 tamoxifen 治療組(分別是 4.5%和 3.3%，p=0.038)。

IES 子宮內膜子研究的結果顯示，治療 2 年以後，Aromasin 治療組有子宮內膜厚度減少的現象，減少程度的中位數為 33%，而 tamoxifen 治療組則無任何明顯變化。在開始研究治療前報告的子宮內膜增厚現象於接受 Aromasin 治療後，有 54% 的病人會回復到正常厚度(<5 mm)。

IES 87 個月的中位追蹤期

在大約 30 個月的中位治療期及大約 87 個月的中位追蹤期之後，結果顯示，服用 2 到 3 年的輔助性 tamoxifen 治療後接續使用 exemestane 治療，相較於繼續使用 tamoxifen 治療，對於無疾病存活率 (DFS) 在臨床上和統計上均有顯著的改進。結果顯示在研究期間，與 tamoxifen 相比，Aromasin 使乳癌復發的風險顯著降低了 16% (危險比 0.84，p=0.002)。

整體而言，無論淋巴結狀態，或是之前有無接受化學治療或荷爾蒙療法，就無疾病存活率而言，exemestane 的正面效益，顯然優於 tamoxifen；而樣本量少的幾個子組群，並未維持統計學意義，這些結果顯示，有 9 個淋巴結以上呈現陽性或曾進行 CMF 化學治療的病人，exemestane 的趨勢較為理想。對於淋巴結狀態未知，先前接受其他化學治療以及先前的荷爾蒙療法等狀態未知或遺漏的病人，發現 tamoxifen 有不具統計意義的理想趨勢。

此外，exemestane 也顯著延長無乳癌存活時間 (危險比 0.82，p=0.00263) 以及無遠處轉移復發存活時間 (危險比 0.85，p=0.02425)。

Aromasin 亦降低發生對側乳癌的危險，雖然其效果在試驗觀察期間，並未達到統計學顯著程度 (危險比 0.74，p=0.12983)。在整個研究病人群中，就整體存活情形而言，發現相較於 tamoxifen (420 人死亡)，exemestane (373 人死亡) 呈現了改善的趨勢，其危險比為 0.89 (log-rank 檢定：p=0.08972)，表示 exemestane 的死亡危險降低 11%。依照先前定義的預後因子 (即 ER 狀態、淋巴結狀態、先前的化學治療，HRT 與 bisphosphonates 的使用情形) 進行修正時，發現相較於 tamoxifen，exemestane 的死亡危險統計顯著地降低 18% (整體存活危險比為 0.82；Wald 卡方檢定：p = 0.0082)。

在另外針對雌激素受體陽性或狀態不明的病人所進行的分析中，未修正的整體存活危險比為 0.86 (log-rank 檢定：p=0.04262)，這表示死亡危險程度具臨床及統計意義的降低 14%。

骨骼子研究的結果顯示，用 exemestane 治療 2 到 3 年後，接續用 tamoxifen 治療 3 到 2 年的婦女，治療過程中會增加骨質流失 (BMD 在第 36 個月時，相較於基準點的平均變化%：exemestane 為 -3.37 [脊椎]、-2.96 [全髖骨]，以及 tamoxifen 為 -1.29 [脊椎]、-2.02 [全髖骨])。然而，在治療期間結束後 24 個月，兩治療組 BMD 相較於基準點的變化差異很小，在所有試驗機構中，tamoxifen 組最終的 BMD 降低情況略多 (BMD 在治療後第 24 個月時，相較於基準點的平均變化%：exemestane 為 -2.17 [脊椎]、-3.06 [全髖骨]，以及 tamoxifen 為 -3.44 [脊椎]、-4.15 [全髖骨])。

治療和追蹤期間的所有骨折報告，exemestane 組顯著高於 tamoxifen 組 (169 [7.3%] 與 122 [5.2%]；p=0.004)，但骨質疏鬆性骨折的回報數量，並未發現差異。

IES 119 個月最終追蹤

在大約 30 個月的中位治療期及大約 119 個月的中位追蹤期之後，結果顯示，接受 2 到 3 年的輔助性 tamoxifen 治療後接續使用 exemestane 治療，相較於繼續接受 tamoxifen 治療，對於 DFS 在臨床上及統計上均有顯著的改進。分析顯示在研究期間，與 tamoxifen 相比，exemestane 使乳癌復發率降低了 14% (危險比 0.86，p=0.00393)。不論就淋巴結之狀態或是之前有無化療治療而言，exemestane 在 DFS 上相較於 tamoxifen 的優勢是顯而易見的。

Exemestane 亦顯著延長無乳癌存活時間 (危險比 0.83，p<0.00152) 以及無遠端復發存活時間 (危險比 0.86，p=0.02213)。Exemestane 也降低對側乳癌的發生風險；但此效果已不再具有統計上顯著性 (危險比 0.75，p=0.10707)。

在整個研究族群中，在兩組之間，整體存活無統計差異：exemestane 組有 467 例死亡 (19.9%)，tamoxifen 組有 510 例死亡 (21.5%) (危險比 0.91，p=0.15737，未針對多重檢定作校正)。針對雌激素受體陽性或狀態未知的病人子群組，exemestane 組相對於 tamoxifen 組的未校正整體存活危險比為 0.89 (log-rank 檢定：p=0.07881)。

在整個研究族群中，依照預設的預後因子 (即 ER 狀態、淋巴結狀態、先前所接受過化療、HRT 的使用情形，以及 bisphosphonates 的使用情形) 進行校正後，exemestane 較 tamoxifen 的死亡風險降低 14%，具統計意義 (整體存活危險比為 0.86；Wald 卡方檢定為 p=0.0257)。

相較於只接受 tamoxifen 治療的病人，在接受 exemestane 治療的病人中，其他第二個 (非乳房) 原發性癌之發生率也較低 (分別為 9.9% 和 12.4%)。

在所有參加者的中位追蹤期為 119 個月 (0 - 163.94 個月) 及中位 exemestane 治療期為 30 個月 (0 - 40.41 個月) 的主研究中，exemestane 組與 tamoxifen 組病人骨折發生率分別為 169 人 (7.3%) 和 122 人 (5.2%) (p=0.004)。

IES 研究中停經後早期乳癌女性病人的療效結果 (ITT)

	事件數		危險比	p 值
	Exemestane	Tamoxifen		
30 個月中位治療期和 34.5 個月中位追蹤期				
無疾病存活 ^a	213	306	0.69 (95% CI: 0.58-0.82)	0.00003
無乳癌存活 ^b	171	262	0.65 (95% CI: 0.54-0.79)	<0.00001
對側乳癌	8	25	0.32 (95% CI: 0.15-0.72)	0.00340
無遠端復發存活 ^c	142	204	0.70 (95% CI: 0.56-0.86)	0.00083
整體存活 ^d	116	137	0.86 (95% CI: 0.67-1.10)	0.22962
30 個月中位治療期和 52 個月中位追蹤期				
無疾病存活 ^a	354	453	0.77 (95% CI: 0.67-0.88)	0.00015
無乳癌存活 ^b	289	373	0.76 (95% CI: 0.65-0.89)	0.00041
對側乳癌	20	35	0.57 (95% CI: 0.33-0.99)	0.04158
無遠端復發存活 ^c	248	297	0.83 (95% CI: 0.70-0.98)	0.02621
整體存活 ^d	222	262	0.85 (95% CI: 0.71-1.02)	0.07362
30 個月中位治療期和 87 個月中位追蹤期				
無疾病存活 ^a	552	641	0.84 (95% CI: 0.75-0.94)	0.002
無乳癌存活 ^b	434	513	0.82 (95% CI: 0.72-0.94)	0.00263
對側乳癌	43	58	0.74 (95% CI: 0.50-1.10)	0.12983
無遠端復發存活 ^c	353	409	0.85 (95% CI: 0.74-0.98)	0.02425
整體存活 ^d	373	420	0.89 (95% CI: 0.77-1.02)	0.08972
30 個月中位治療期和 119 個月中位追蹤期				
無疾病存活 ^a	672	761	0.86 (95% CI: 0.77-0.95)	0.00393
無乳癌存活 ^b	517	608	0.83 (95% CI: 0.74-0.93)	0.00152
對側乳癌	57	75	0.75 (95% CI: 0.53-1.06)	0.10707
無遠端復發存活 ^c	411	472	0.86 (95% CI: 0.75-0.98)	0.02213
整體存活 ^d	467	510	0.91 (95% CI: 0.81-1.04)	0.15737

CI=信賴區間；IES=Exemestane 組間實驗 (Intergroup Exemestane Study)；ITT=意圖治療。

^a 無疾病存活的定義是第一次出現局部或遠端復發、對側乳癌，或因任何原因死亡；

^b 無乳癌存活的定義是第一次出現局部或遠端復發、對側乳癌，或因乳癌死亡；

^c 無遠端復發存活的定義是第一次出現遠端復發或因乳癌死亡；

^d 整體存活的定義是因任何原因死亡。

晚期乳癌的治療

在一項隨機、同儕評鑑對照臨床試驗中，對於停經的晚期乳癌病人，其在使用 tamoxifen 作為晚期乳癌的輔助性治療或第一線治療期間或治療後病情惡化者，每日給予 25 毫克的 Aromasin 相較於使用 megestrol acetate 的標準荷爾蒙治療，在統計上能顯著延長存活期、開始惡化時間 (TTP)、治療失敗時間 (TTF)。

5.2 藥動學性質

吸收

口服 Aromasin 錠劑後，exemestane 迅速經由胃腸道大量吸收。人體的絕對生體可用率仍未知，但預料可能會受廣泛首渡效應 (first pass effect) 之限制。類似的效應在大鼠與狗造成的絕對生體可用率為 5%。投予 25 毫克的單一劑量後二小時

可達最高血漿濃度到 18 ng/ml。與食物併服會使生體可用率增加 40%。

分佈

Exemestane 的分佈體積為 ca 20,000 公升 (此值未以口服生體可用率校正)。其動力學呈線性，最終半衰期為 24 小時。約有 90% 與血漿蛋白質結合，結合比率與血中濃度無關。Exemestane 及其代謝物不會與紅血球結合。Exemestane 在重複給藥之後不會累積於體內。

排除

Exemestane 是藉 CYP3A4 同功酶氧化第六位置上的甲烯基 (methylene)，或藉由醛酮還原酶還原第十七位置上的酮基進行代謝。Exemestane 的血中清除率為 ca 500 公升/小時(此值未以口服生體可用率校正)。

代謝產物沒有抑制芳香酶的活性，即使有活性，亦比原型藥為低。

原型藥在尿液中排除的量為投予劑量的 1%。投予具有碳 14 標記的 exemestane 之後，一週內會有等量的放射線活性在尿液及糞便中排除(40%)。

特殊族群

年齡

目前尚未觀察到 Aromasin 的全身暴露量與年齡的相關性。

腎功能障礙

在有嚴重腎功能不全的病人($CL_{Cr} < 30$ 毫升/分鐘)，exemestane 的全身暴露量約比健康志願者高出兩倍。基於 exemestane 的安全性，本品無須調整劑量。

肝功能障礙

在有中度或嚴重肝臟功能不全的病人，exemestane 的全身暴露量比健康志願者高出二至三倍。以 exemestane 的安全性資料而言，本品無須調整劑量。

5.3 臨床前的安全性資料

毒理試驗

以大鼠和狗進行之重複劑量毒性試驗的發現大致上可歸因於 exemestane 的藥理作用，例如對生殖與附屬器官的作用。其他的毒性作用 (對肝、腎及中樞神經系統的影響)，只有在暴露量超過人類最高暴露量時才觀察到，與臨床使用的關連很少。

致突變性

Exemestane 在細菌 (Ames 試驗)、V79 中國倉鼠、大鼠肝臟細胞及小鼠微核測試皆未產生基因毒性作用。雖然在體外試驗觀察到 exemestane 會使淋巴細胞的染色體斷裂，但在兩個活體試驗中，它並無使染色體斷裂的作用。

生殖毒性

在大鼠及兔子，當 exemestane 之全身暴露量近似人類服用每日 25 毫克之暴露量時，有胚胎毒性。沒有觀察到致畸胎的證據。

致癌性

以雌大鼠進行的兩年致癌性試驗沒有觀察到與治療有關的腫瘤。以雄大鼠進行的致癌性試驗在第 92 週終止，因為雄大鼠發生慢性腎病變而早死。以小鼠進行的兩年致癌性試驗顯示，雌鼠與雄鼠在中劑量與高劑量暴露下 (150 與 450 mg/kg/日) 肝腫瘤的發生率都有增加。這個發現被認為與誘發肝臟微粒體酵素有關，這種作用可在小鼠觀察到，但在臨床試驗中則未觀察到。雄小鼠在高劑量下 (450 mg/kg/日)，腎小管腺瘤的發生率也會增加。這種變化被認為是物種和性別特性。發生這種變化的使用劑量，其暴露量比人類治療劑量造成之暴露量高出 63 倍。這些觀察到的作用與病人在臨床上使用 exemestane 治療並無相關。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

錠劑核心：膠態二氧化矽水化物 (Silica, colloidal hydrated)、交聯聚維酮 (crospovidone)、羥丙甲纖維素 (hypromellose)、硬脂酸鎂、甘露醇、微晶纖維素、乙醇酸澱粉鈉 (A) [sodium starch glycolate (A)]、聚山梨醇酐脂肪酸酯 (polysorbate)

糖衣：羥丙甲纖維素、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol)、simeticone、聚乙二醇 (macrogol)、蔗糖、輕質碳酸鎂、二氧化鈦、對羥基苯甲酸甲酯 (methyl-para-hydroxybenzoate)、十六烷基酯蠟 (cetyl esters wax)、滑石、棕櫚蠟 (carnauba wax)

油墨：乙醇、異丁醇、蟲膠、氧化鐵 (E172)、氧化鈦 (E171)

6.2 配伍禁忌

無

6.3 架儲期

詳見外盒標示

6.4 儲存條件

儲存於 30°C 以下

6.5 包裝

泡殼包裝 (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC)，2~1000 粒盒裝。

6.6 廢棄物清理及其他處理之特別防範措施

廢棄物清理無特別要求。

製造廠：Pfizer Italia S.R.L.

地址：Localita Marino Del Tronto, 63100, Ascoli Piceno, Italy

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓

版本：Austria 20210209-2