

# 法洛德注射液 50 毫克/毫升

## Faslodex solution for injection 50mg/ml

衛署藥輸字第 024369 號

本藥限由醫師使用

### 成分

一支預先填充好的無菌注射針筒，在 5 毫升溶液中含有 fulvestrant 250 毫克。

賦形劑請見賦形劑清單

### 劑型

注射液

無色至黃色的澄清黏稠溶液

### 臨床特性

#### 適應症

1. 治療患有雌激素受體陽性的局部晚期或轉移性乳癌之停經婦女其：
  - 先前未接受過內分泌治療，或
  - 已接受輔助抗雌激素療法但疾病仍復發，或使用抗雌激素療法但疾病仍惡化。
2. 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2) 呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之病人，本品可合併 palbociclib 用於先前曾接受過內分泌治療者。  
說明：停經前/ 停經前後(pre/perimenopause) 婦女，接受內分泌治療應合併黃體生成素-釋放激素(luteinizing hormone-releasing hormone;LHRH) 致效劑。
3. 本品併用 abemaciclib 可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。
4. 本品與 ribociclib 併用，可做為治療荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療。

說明事項: 臨床試驗中收納之病人未包含「完成前導性或輔助性內分泌治療後，12 個月

內疾病復發且接受一線針對晚期乳癌的內分泌治療後疾病進展之病人」[請參見「臨床安全性與療效」MONALEESA-3: KISQALI 併用 Fulvestrant]。

## 用法用量

### 用量

*成年婦女(包括老年人)：*

建議第一個月劑量為每兩週各給 500mg，第二個月之後劑量為 500 mg 一個月一次。

與 palbociclib 併用時，fulvestrant 的建議劑量為於第 1、15、29 天肌肉注射 500 毫克，之後則每月注射一次。對停經前/停經前後的婦女，在開始使用 palbociclib 加 fulvestrant 治療之前及整個治療期間，應依據臨床常規使用 LHRH 致效劑治療。請參閱 palbociclib 的仿單資訊。

與 abemaciclib 併用時，FASLODEX 的建議劑量為於第 1、15 和 29 天給藥 500 mg，在之後每月給藥一次。接受 abemaciclib 與 FASLODEX 合併治療的停經前/停經前後 (pre/perimenopausal) 的婦女，應依據目前的臨床實務標準接受促性腺激素釋放激素致效劑 (gonadotropin-releasing hormone agonist) 治療。請參閱 abemaciclib 的仿單資訊。

與 ribociclib 合併使用時，在第 1、15、29 天給予 FASLODEX，此後則為每月一劑 FASLODEX，建議劑量為 500 mg。接受 ribociclib 併用芳香環轉化酶抑制劑或 FASLODEX 治療的停經前/正在停經之女性，應依據現行臨床醫療準則，以促黃體激素釋放激素(LHRH) 致效劑進行治療。請參閱 ribociclib 的仿單資訊。

*小兒科病人：*

FASLODEX 不建議兒童或青少年使用，因為用於這個年齡層的安全性和療效尚未確立。

## 特殊族群

*腎功能不全：*

對於有輕度至中度腎功能不全的病人(肌酸酐清除率 $\geq$ 30 ml/min)無須調整劑量。對有重度腎功能不全的病人(肌酸酐清除率 $<$ 30 ml/min)使用本藥的安全性和有效性尚未被評估，因此用於這些病人時應小心謹慎(見警語及使用特別注意事項)。

### 肝功能不全：

輕度至中度肝功能不全的病人不須調整劑量，但是由於 fulvestrant 的暴露量可能會增加，因此使用 FASLODEX 時應小心謹慎。對重度肝功能不全之病人使用本藥的資料尚未被建立(見禁忌症、警語及使用特別注意事項、藥動學性質)。

### 給藥方法：

投與 FASLODEX 應以兩次連續的 5 毫升在臀部(臀部肌肉處)施行緩慢肌肉注射 ( 1-2 分鐘/注射 )，一邊一次。詳細給藥說明請見處理與操作特別注意事項。

於背臀部注射部位投與 FASLODEX 時應注意鄰近下方的坐骨神經

### 禁忌症

對本品有效成分或任何賦形劑過敏者

懷孕與授乳(見懷孕與授乳)

重度肝功能不全(見警語及使用特別注意事項與藥動學性質)

與 palbociclib 併用:

請參閱 palbociclib 的仿單。

與 abemaciclib 併用:

請參閱 abemaciclib 的仿單。

與 ribociclib 併用:

請參閱 ribociclib 的仿單。

### 警語及使用特別注意事項

對於有輕度至中度肝功能不全的病人，使用 FASLODEX 時須小心(見用法用量、禁忌症與藥動學性質)。

對於有重度腎功能不全的病人(肌酸酐清除率小於 30 ml/min)，使用 FASLODEX 時須小心(見藥動學性質)。

FASLODEX 由肌肉注射給藥，因此須慎用於有出血體質、血小板減少或接受抗凝血劑治療的病人。

血栓性栓塞事件常見於罹患晚期乳癌的婦女，也曾見於臨床試驗(見不良反應)。將 FASLODEX 處方給有此種風險的病人時，應考慮此點。

目前尚無關於 fulvestrant 對骨骼影響的長期資料。由於 fulvestrant 的作用機制，所以可能有

骨質疏鬆的潛在危險。

投與 FASLODEX 曾被報告與注射部位相關的事件包括坐骨神經痛、神經痛、神經性疼痛以及周邊神經病變。於背臀部注射部位投與 FASLODEX 時應注意鄰近下方的坐骨神經(見不良反應)。

與 palbociclib 併用:

請參閱 palbociclib 的仿單。

與 abemaciclib 併用:

請參閱 abemaciclib 的仿單。

與 ribociclib 併用:

請參閱 ribociclib 的仿單。

### **與其他藥品的交互作用和其他型式的交互作用**

一項與 midazolam (CYP 3A4 的受質)的臨床交互作用研究證明 fulvestrant 不會抑制 CYP3A4。與 rifampin(CYP3A4 的誘發劑)或 ketoconazole(CYP3A4 的抑制劑)的臨床交互作用研究顯示，fulvestrant 的清除率沒有產生有臨床意義的變化，故與 CYP 3A4 抑制劑或誘發劑同時投藥時，無須調整 fulvestrant 的劑量。

fulvestrant 與 palbociclib 間的藥物-藥物交互作用

一項針對乳癌病人所進行之臨床試驗的資料顯示，將 fulvestrant 與 palbociclib 合併投予時，這 2 種藥物之間並未發生任何具臨床關聯性的藥物交互作用。

與 abemaciclib 併用:

請參閱 abemaciclib 的仿單。

與 ribociclib 併用:

請參閱 ribociclib 的仿單。

干擾雌二醇抗體分析

因 fulvestrant 與雌二醇的結構相似性，fulvestrant 可能會干擾雌二醇的抗體分析並造成雌二醇濃度增加的誤判。

### **生育能力、懷孕與授乳**

*有生育能力的婦女*

有生育能力的病人，在接受 Faslodex 治療期間及接受最後一劑 Faslodex 後兩年內須採用有效的避孕措施。

## 懷孕

懷孕期間禁止使用 FASLODEX(見禁忌症)。對大鼠和兔子投與一次肌肉注射劑量後，顯示 fulvestrant 會通過胎盤。動物研究顯示生殖毒性包括胎兒畸形和死亡的發生率增加(見臨床前的安全性資料)。病人若在使用 FASLODEX 治療期間懷孕，她應該得知可能對胎兒造成的危險和可能流產的危險。

## 授乳

使用 FASLODEX 治療期間必須停止餵母乳。Fulvestrant 會分泌到授乳大鼠的乳汁中。Fulvestrant 是否會分泌到人乳中仍未知。鑑於 fulvestrant 可能使吃母乳的嬰兒產生嚴重的不良反應，因此授乳期間禁用 fulvestrant(見禁忌症)。

## 生育能力

FASLODEX 對人類生育能力的影響尚未經研究。

## 對駕駛與操作機械能力之影響

FASLODEX 對駕駛或操作機械的能力沒有影響或影響微乎其微。但使用 FASLODEX 治療，衰弱無力的報告很常見。因此，有此不良反應的病人在駕駛或操作機械時須小心。

## 不良反應

本節提供根據從臨床試驗、上市後研究或主動通報得到的所有不良反應的資料。最常通報的不良反應是注射部位反應、衰弱無力、噁心及肝酵素(ALT, AST, ALP)上升。

下列藥物不良反應(ADR)的頻率類別的計算是以比較 FASLODEX 500 mg 和 FASLODEX 250 mg 綜合安全性分析的 FASLODEX 500 mg 治療群為根據[CONFIRM (D6997C00002 試驗)、FINDER 1 (D6997C00004 試驗)、FINDER 2 (D6997C00006 試驗)、及 NEWEST (D6997C00003 試驗)臨床試驗]，或是來自於比較 FASLODEX 500 mg 和 anastrozole 1mg 的 FALCON(D699BC00001 試驗)。在綜合安全性分析和 FALCON 之間頻率不同的地方，會以最高頻率顯示。

下列不良反應是按照系統器官類別(SOC)分類。頻率分組的定義如下：很常見( $\geq 1/10$ )，常見( $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ )，不常見( $\geq 1/1000$ ， $< 1/100$ )。各頻率組內列出的不良反應嚴重程度依序遞減。

表 1 FASLODEX 單一療法曾被通報之藥物不良反應

依系統器官類別及頻率的不良反應		
感染與寄生蟲感染	常見	尿路感染
血液及淋巴系統	常見	血小板計數降低 <sup>e</sup>
免疫系統障礙	很常見	過敏反應 <sup>e</sup>
	不常見	過敏性休克
代謝和營養障礙	常見	厭食 <sup>a</sup>
神經系統障礙	常見	頭痛
血管障礙	很常見	熱潮紅 <sup>e</sup>
	常見	靜脈栓塞
胃腸障礙	很常見	噁心
	常見	嘔吐、腹瀉
肝膽障礙	很常見	肝酵素上升(ALT, AST,ALP) <sup>a</sup>
	常見	膽紅素上升 <sup>a</sup>
	不常見	肝衰竭 <sup>c, f</sup> 、肝炎 <sup>f</sup> 、 $\gamma$ -GT 上升 <sup>f</sup>
皮膚與皮下組織障礙	很常見	皮疹 <sup>e</sup>
肌肉骨骼和結締組織障礙	很常見	關節和肌肉骨骼疼痛 <sup>d</sup>
	常見	背部疼痛 <sup>a</sup>
生殖系統與乳房障礙	常見	陰道出血 <sup>e</sup>
	不常見	陰道念珠菌病 <sup>f</sup> 、白帶 <sup>f</sup>
全身性的障礙和給藥部位狀況	很常見	衰弱無力 <sup>a</sup> 、注射部位反應 <sup>b</sup>
	常見	周邊神經病變 <sup>e</sup> 、坐骨神經痛 <sup>e</sup>
	不常見	注射部位出血 <sup>f</sup> 、注射部位血腫 <sup>f</sup> 、神經痛 <sup>c, f</sup>

<sup>a</sup> 包括由於潛在疾病以致無法評估 FASLODEX 確實貢獻的藥物不良反應。

<sup>b</sup> 注射部位反應並未包含注射部位出血、注射部位血腫、坐骨神經痛、神經痛和周邊神經病變。

<sup>c</sup> 主要臨床試驗 ( CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST ) 並未發現此事件。估算點是採用 95% 信賴區間上限計算頻率，計算結果為 3/560 ( 其中 560 為主要臨床試驗收錄的病人人數 )，等同於頻率分組中‘不常見’的類別。

- d 包括關節痛、較低頻率的肌肉骨骼疼痛、肌肉疼痛和肢體疼痛。
- e 綜合安全性數據和 FALCON 之間的頻率類別不同
- f FALCON 中未觀察到藥物不良反應

### 與 *palbociclib* 併用

#### 安全性概況摘要

IBRANCE 的整體安全性概況乃是以源自 872 位在針對 HR 陽性、HER2 陰性晚期或轉移性乳癌所進行之隨機分組臨床試驗中接受 *palbociclib* 合併內分泌療法治療之病人(527 位併用 *letrozole* , 345 位併用 *fulvestrant*) 的整合資料為基礎。

在隨機分組臨床試驗中接受 *palbociclib* 治療的病人中，最為常見(≥ 20%) 的任何等級不良反應為嗜中性白血球減少症、感染、白血球減少症、疲倦、噁心、口腔炎、貧血、腹瀉、禿髮、以及血小板減少症。使用 *palbociclib* 時最為常見(≥ 2%) 的≥第 3 級的不良反應為嗜中性

白血球減少症、白血球減少症、感染、貧血、天冬胺酸轉胺酶 (AST)上升、疲倦，以及丙胺酸轉胺酶 (ALT) 上升。

在隨機分組臨床試驗中，有 38.4% 接受 IBRANCE 治療(不論併用何種藥物) 的病人因發生不良反應而降低劑量或調整劑量。

在隨機分組臨床試驗中，有 5.2% 接受 IBRANCE 治療(不論併用何種藥物)的病人因發生不良反應而永久停藥。

#### 不良反應列表

表 2 列出 3 項隨機分組研究之整合資料中的不良反應。在最終整體存活期(OS) 分析時間點當下，在此整合資料庫中，*palbociclib* 的治療期間中位數為 14.8 個月。

表 3 列出 3 項隨機分配試驗彙整資料集中觀察到的實驗室檢測異常。不良反應皆依系統器官類別與發生頻率等級分列。發生頻率等級的定義為：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至 <1/10)、少見(≥ 1/1,000 至 <1/100)。

表 2. 3 項隨機分組研究之整合資料中的不良反應 ( N=872 )

系統器官類別 發生頻率 選用術語 <sup>a</sup>	所有等級 n (%)	第 3 級 n (%)	第 4 級 n (%)
感染與寄生蟲侵染 極常見			

感染 <sup>b</sup>	516 (59.2)	49 (5.6)	8 (0.9)
血液與淋巴系統異常			
極常見			
嗜中性白血球減少症 <sup>c</sup>	716 (82.1)	500 (57.3)	97 (11.1)
白血球減少症 <sup>d</sup>	424 (48.6)	254 (29.1)	7 (0.8)
貧血 <sup>e</sup>	258 (29.6)	45 (5.2)	2(0.2)
血小板減少症 <sup>f</sup>	194 (22.2)	16 (1.8)	4 (0.5)
常見			
發燒性嗜中性白血球減少症	12 (1.4)	10 (1.1)	2 (0.2)
代謝與營養異常			
極常見			
食慾降低	152 (17.4)	8 (0.9)	0 (0.0)
神經系統異常			
常見			
味覺障礙	79 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼睛異常			
常見			
視覺模糊	48 (5.5)	1 (0.1)	0 (0.0)
淚液分泌增加	59 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼睛乾燥	36 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸道、胸腔與縱膈異常			
常見			
鼻出血	12 (1.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
ILD/肺炎 <sup>*,i</sup>	77 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸道異常			
極常見			
口腔炎 <sup>g</sup>	264 (30.3)	8 (0.9)	0 (0.0)
噁心	314 (36.0)	5 (0.6)	0 (0.0)
腹瀉	238 (27.3)	9 (1.0)	0 (0.0)

嘔吐	165 (18.9)	6 (0.7)	0 (0.0)
皮膚與皮下組織異常 極常見			
皮疹 <sup>h</sup>	158 (18.1)	7 (0.8)	0 (0.0)
禿髮	234 (26.8)	N/A	N/A
皮膚乾燥	93 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性疾患與投藥部位 症狀			
極常見	362 (41.5)	23 (2.6)	2 (0.2)
疲倦	118 (13.5)	14 (1.6)	1 (0.1)
無力	115 (13.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
發燒			
檢查發現 極常見			
ALT 升高	92 (10.6)	18 (2.1)	1 (0.1)
AST 升高	99 (11.4)	25 (2.9)	0 (0.0)

ALT = 丙胺酸轉胺酶；AST = 天冬胺酸轉胺酶；N/n = 病人人數；

ILD=間質性肺病；N/A = 不適用。

\* 上市後發現的藥物不良反應 (ADR)。

a 選用術語(PTs) 係依據 MedDRA 17.1。

b 感染包括系統器官類別感染與寄生蟲侵染中的所有 PTs。

c 嗜中性白血球減少症包括下列 PTs：嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球計數減少。

d 白血球減少症包括下列 PTs：白血球減少症、白血球計數減少。

e 貧血包括下列 PTs：貧血、血紅素減少、血溶比降低。

f 血小板減少症包括下列 PTs：血小板減少症、血小板計數減少。

g 口腔炎包括下列 PTs：口瘡性口腔炎、唇炎、舌炎、舌痛、口腔潰瘍、黏膜發炎、口腔疼痛、口咽不適、口咽疼痛、口腔炎。

h 皮疹包括下列 PTs：皮疹、斑丘疹、癢疹、紅疹、丘疹、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、毒性皮膚疹。

i ILD/ 肺炎包括任何屬於間質性肺病(狹義)此一標準化 MedDRA 查詢項目的通報 PT。

表 3.3 項隨機分配試驗彙整資料集中觀察到的實驗室檢測異常 (N=872)

實驗室檢測異常	Ibrance 加上 Letrozole 或 Fulvestrant			對照藥物組*		
	所有等級%	第 3 級%	第 4 級%	所有等級%	第 3 級%	第 4 級%
WBC 減少	97.4	41.8	1.0	26.2	0.2	0.2
嗜中性白血球減少	95.6	57.5	11.7	17.0	0.9	0.6
貧血	80.1	5.6	N/A	42.1	2.3	N/A
血小板減少	65.2	1.8	0.5	13.2	0.2	0.0
AST 升高	55.5	3.9	0.0	43.3	2.1	0.0
ALT 升高	46.1	2.5	0.1	33.2	0.4	0.0

WBC = 白血球；AST = 天冬胺酸轉胺酶；ALT = 丙胺酸轉胺酶；N = 病人人數；N/A = 不適用。

註：實驗室檢測結果的等級係依據 NCI CTCAE 版本 4.0 的嚴重程度等級判定。

\* Letrozole 或 fulvestrant

#### 特定不良反應說明

整體而言，共有 716 位(82.1%) 接受 IBRANCE 治療( 不論併用何種藥物) 的病人通報發生任何等級的嗜中性白血球減少症，其中有 500 位(57.3%) 病人通報發生第 3 級嗜中性白血球減少症，並有 97 位(11.1%)病人通報發生第 4 級嗜中性白血球減少症( 參見表 2)。

在 3 項隨機分組的臨床試驗中，首次發生任何等級之嗜中性白血球減少症的中位時間為 15 天(12-700 天)，≥第 3 級之嗜中性白血球減少症的中位持續時間為 7 天。

有 0.9% 接受 IBRANCE 合併 fulvestrant 治療的病人及 1.7% 接受 palbociclib 合併 letrozole 治療的病人通報發生發燒性嗜中性白血球減少症。

在整個臨床試驗計劃中，約有 2%使用 IBRANCE 治療的病人通報發生發燒性嗜中性白血球減少症。

#### 通報可疑不良反應

在藥物獲得核准之後，繼續通報可疑不良反應是極為重要的一環。這樣可以持續監視藥物的效益/ 風險平衡情形。

#### 與 abemaciclib 併用(MONARCH2)

HR 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌婦女，於先前輔助療法或轉移性內分泌療法期間

或之後疾病惡化

在 MONARCH 2 中評估 abemaciclib (150 mg 每日兩次)併用 FASLODEX (500 mg)與安慰劑併用 FASLODEX 的安全性。下面的資料反應出 MONARCH 2 中 441 位 HR 陽性、HER2 陰性晚期乳癌病人接受至少一劑 abemaciclib 併用 FASLODEX 的 abemaciclib 曝露情形。

abemaciclib 併用 FASLODEX 的病人治療期間中位數為 12 個月，安慰劑併用 FASLODEX 的病人則為 8 個月。

abemaciclib 併用 FASLODEX 的病人中有 43%因不良反應而降低劑量。因不良反應而降低劑量且發生在 $\geq 5\%$ 的病人之原因為腹瀉和嗜中性球低下症。abemaciclib 併用 FASLODEX 的病人有 19%因任何等級之腹瀉而降低 abemaciclib 劑量，相較之下安慰劑併用 FASLODEX 的病人有 0.4%。abemaciclib 併用 FASLODEX 的病人有 10%因任何等級之嗜中性球低下症而降低 abemaciclib 劑量，相較之下安慰劑併用 FASLODEX 的病人則無。

abemaciclib 併用 FASLODEX 的病人有 9%通報因不良事件而終止試驗治療，安慰劑併用 FASLODEX 的病人則有 3%。abemaciclib 併用 FASLODEX 的病人中，導致治療終止的不良反應為感染(2%)、腹瀉(1%)、肝毒性(1%)、疲倦(0.7%)、噁心(0.2%)、腹痛(0.2%)、急性腎臟傷害(0.2%)及腦梗塞(0.2%)。

在治療期間或 30 天追蹤期間死亡者(不論與試驗藥物是否有因果關係)，在 abemaciclib 併用 FASLODEX 的病人有 18 位(4%)通報，安慰劑併用 FASLODEX 的病人中則有 10 位(5%)。abemaciclib 併用 FASLODEX 的病人死亡原因包括：7 位(2%)病人因既存疾病死亡，4 位(0.9%)死於敗血症、2 位(0.5%)死於肺發炎(pneumonitis)、2 位(0.5%)死於肝毒性，以及 1 位(0.2%)死於腦梗塞。

abemaciclib 組中最常見( $\geq 20\%$ )的不良反應為腹瀉、疲倦、嗜中性球低下症、噁心、感染、腹痛、貧血、白血球低下症、食慾不振、嘔吐和頭痛(表 4)。最常通報( $\geq 5\%$ )的第 3 或 4 級不良反應為嗜中性球低下症、腹瀉、白血球低下症、貧血和感染。

表 4：MONARCH 2 中接受 abemaciclib 併用 FASLODEX 的病人中發生率 $\geq 10\%$ 且較安慰劑併用 FASLODEX 組高出 $\geq 2\%$ 的不良反應

	abemaciclib 併用 FASLODEX N = 441			安慰劑併用 FASLODEX N = 223		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
胃腸道疾患						

腹瀉	86	13	0	25	<1	0
噁心	45	3	0	23	1	0
腹痛 <sup>a</sup>	35	2	0	16	1	0
嘔吐	26	<1	0	10	2	0
口腔炎	15	<1	0	10	0	0
感染與寄生蟲病						
感染 <sup>b</sup>	43	5	<1	25	3	<1
血液與淋巴系統疾患						
嗜中性球低下症 <sup>c</sup>	46	24	3	4	1	<1
貧血 <sup>d</sup>	29	7	<1	4	1	0
白血球低下症 <sup>e</sup>	28	9	<1	2	0	0
血小板減少症 <sup>f</sup>	16	2	1	3	0	<1
全身與用藥部位狀況						
疲倦 <sup>g</sup>	46	3	0	32	<1	0
周邊水腫	12	0	0	7	0	0
發燒	11	<1	<1	6	<1	0
新陳代謝與營養疾患						
食慾不振	27	1	0	12	<1	0
呼吸、胸部與縱膈疾患						
咳嗽	13	0	0	11	0	0
皮膚與皮下組織疾患						
脫髮	16	0	0	2	0	0
搔癢症	13	0	0	6	0	0
紅疹	11	1	0	4	0	0
神經系統疾患						
頭痛	20	1	0	15	<1	0
味覺異常	18	0	0	3	0	0
頭暈	12	1	0	6	0	0
檢查結果						
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	13	4	<1	5	2	0

AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	12	2	0	7	3	0
肌酸酐增加	12	<1	0	<1	0	0
體重減輕	10	<1	0	2	<1	0

- a 包括腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不適、腹部壓痛。
- b 包括上呼吸道感染、泌尿道感染、肺部感染、咽喉炎、結膜炎、鼻竇炎、陰道感染、敗血症。
- c 包括嗜中性球低下症、嗜中性球數降低。
- d 包括貧血、血比容降低、血紅素降低、紅血球數降低。
- e 包括白血球低下症、白血球數降低。
- f 包括血小板數降低、血小板減少症。
- g 包括衰弱乏力、疲倦。

MONARCH 2 的其他不良反應包括靜脈血栓栓塞事件(深層靜脈血栓、肺栓塞、腦靜脈竇血栓、鎖骨下靜脈血栓、腋靜脈血栓及下腔靜脈深層靜脈血栓[DVT inferior vena cava])，abemaciclib 併用 fulvestrant 的病人中有 5%通報發生靜脈血栓栓塞事件，相較之下 fulvestrant 併用安慰劑的病人中則有 0.9%。

表 5：MONARCH 2 中接受 abemaciclib 併用 fulvestrant 的病人發生率≥10%且較安慰劑併用 fulvestrant 組高出≥2%的實驗室檢驗值異常

	abemaciclib 併用 fulvestrant N = 441			安慰劑併用 fulvestrant N = 223		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
肌酸酐增加	98	1	0	74	0	0
白血球減少	90	23	<1	33	<1	0
嗜中性球數降低	87	29	4	30	4	<1
貧血	84	3	0	33	<1	0
淋巴球數降低	63	12	<1	32	2	0
血小板數降低	53	<1	1	15	0	0
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	41	4	<1	32	1	0
AST(天門冬胺酸轉	37	4	0	25	4	<1

胺酶)增加						
-------	--	--	--	--	--	--

### 肌酸酐增加

Abemaciclib 已被證實會因抑制腎小管分泌轉運蛋白而增加血清肌酸酐，但不影響腎絲球功能。臨床試驗中，血清肌酸酐增加(平均增加 0.2-0.3 mg/dL)發生於 abemaciclib 用藥的第一個 28 天週期，在治療期間持續偏高但穩定，治療停止時可恢復正常。可考慮以非根據肌酸酐的替代標記(如血中尿素氮[BUN]、cystatin C 或估算之腎絲球過濾率[GFR])判定腎臟功能是否受損。

### 東亞族群病人

在 MONARCH 2 臨床試驗中，東亞族群病人肝功能異常、貧血、嗜中性球低下症、白血球低下症的發生率比西方族群病人稍高。表 6 列出 MONARCH 2 試驗中，東亞族群治療後出現不良事件(TEAEs, Treatment-Emergent Adverse Events) 發生率。

表 6: MONARCH 2 試驗中東亞安全族群治療後出現不良事件發生率

不良事件	東亞族群				非東亞族群			
	abemaciclib 併用 fulvestrant N=146		安慰劑併用 fulvestrant N=65		abemaciclib 併用 fulvestrant N=295		安慰劑併用 fulvestrant N=158	
	所有等級	≥3 級	所有等級	≥3 級	所有等級	≥3 級	所有等級	≥3 級
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	34 (23.3)	10 (6.8)	2 (3.1)	0	25 (8.5)	8 (2.7)	10 (6.3)	4 (2.5)
AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	29 (19.9)	7 (4.8)	3 (4.6)	1 (1.5)	25 (8.5)	3 (1.0)	12 (7.6)	5 (3.2)
嗜中性球低下症	99 (67.8)	65 (44.5)	3 (4.6)	2 (3.1)	104 (35.3)	52 (17.6)	6 (3.8)	2 (1.3)
白血球低下症	60 (41.1)	20 (13.7)	2 (3.1)	0	65 (22.0)	19 (6.4)	2 (1.3)	0
貧血	54 (37.0)	17 (11.6)	3 (4.6)	2 (3.1)	74 (25.1)	15 (5.1)	5 (3.2)	0
感染	60 (41.1)	2 (1.4)	19 (29.2)	3 (4.6)	128 (43.4)	27 (9.2)	36 (22.8)	5 (3.2)

與 ribociclib 併用(MONALEESA-3)

做為 HR 陽性、HER2 陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療或經內分泌治療而惡化後的治療

以下所列的安全性數據得自於針對 724 位接受 ribociclib 併用 FASLODEX 或是安慰劑併用 FASLODEX 治療的停經後女性進行之 MONALEESA-3 臨床研究。ribociclib 併用 FASLODEX 組的治療持續時間中位數為 15.8 個月，其中 58% 病人的治療持續時間為 12 個月或以上。

以 ribociclib 併用 FASLODEX 治療的病人中，有 32% 病人因為不良反應而降低劑量，以安慰劑併用 FASLODEX 治療的病人中則有 3%。以 ribociclib 併用 FASLODEX 治療的病人中，因為不良反應而永久停用這兩種藥物的病人比例為 8%，僅永久停用 ribociclib 的比例為 9%。以安慰劑併用 FASLODEX 治療的病人中，因為不良反應而永久停用這兩種藥物的病人比例為 4%，僅永久停用安慰劑的比例為 2%。以 ribociclib 併用 FASLODEX 治療的病人中，導致停止 ribociclib 治療的不良反應為 ALT 上升(相較於安慰劑組為 5%與 0%)、AST 上升 (3%與 0.6%)以及嘔吐(1%與 0%)。

最常見的不良反應(ribociclib 組中發生率 $\geq 20\%$  且高於安慰劑組 $\geq 2\%$ )為嗜中性白血球減少症、感染、白血球減少症、咳嗽、噁心、腹瀉、嘔吐、便秘、皮膚搔癢以及皮疹。最常見的第 3/4 級不良反應(發生率 $\geq 5\%$ )為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、感染以及肝功能檢查異常。請參閱表 7。

在 MONALEESA-3 研究中，病人發生的不良反應及實驗室檢驗異常分別列於表 7 及表 8。

表 7：MONALEESA-3 研究中，發生率 $\geq 10\%$ 、且高於安慰劑組 $\geq 2\%$ 的不良反應(所有級別)

	ribociclib+ FASLODEX N = 483			安慰劑+ FASLODEX N = 241		
	所有級別	第 3 級	第 4 級	所有級別	第 3 級	第 4 級
藥物不良反應	%	%	%	%	%	%
<b>感染與寄生蟲感染</b>						
感染 <sup>1</sup>	42	5	0	30	2	0
<b>血液與淋巴系統異常</b>						
嗜中性白血球減少症	69	46	7	2	0	0
白血球減少症	27	12	< 1	< 1	0	0
貧血	17	3	0	5	2	0

代謝與營養異常						
食慾下降	16	< 1	0	13	0	0
神經系統異常						
暈眩	13	< 1	0	8	0	0
呼吸道、胸廓與縱膈異常						
咳嗽	22	0	0	15	0	0
呼吸困難	15	1	< 1	12	2	0
胃腸異常						
噁心	45	1	0	28	< 1	0
腹瀉	29	< 1	0	20	< 1	0
嘔吐	27	1	0	13	0	0
便秘	25	< 1	0	12	0	0
腹痛	17	1	0	13	< 1	0
皮膚與皮下組織症狀						
掉髮	19	0	0	5	0	0
皮膚搔癢	20	< 1	0	7	0	0
皮疹	23	< 1	0	7	0	0
全身性異常與注射部位異常						
周邊水腫	15	0	0	7	0	0
發熱	11	< 1	0	7	0	0
診察異常						
丙胺酸轉胺酶增加	15	7	2	5	< 1	0
天門冬胺酸轉胺酶增加	13	5	1	5	< 1	0

依據 CTCAE 4.03 ( 不良事件常用術語標準) 的分級

<sup>1</sup> 感染：泌尿道感染；呼吸道感染；腸胃炎；敗血症(< 1%)。

在 MONALEESA-3 研究中，以 ribociclib 併用 FASLODEX 治療的病人的其他不良反應包括虛弱(14%)、消化不良(10%)、血小板減減少症(9%)、皮膚乾燥(8%)、味覺障礙(7%)、口乾(5%)、眩暈(5%)、眼乾(5%)、流淚增加(4%)、紅斑(4%)、低鈣血症(4%)、血中膽紅素上升(1%)、以及暈厥(1%)。

表 8：在 MONALEESA-3 研究中，實驗室檢驗異常發生於≥10%的病人

實驗室參數	ribociclib+ FASLODEX N = 483			安慰劑+ FASLODEX N = 241		
	所有級別	第 3 級	第 4 級	所有級別	第 3 級	第 4 級
	%	%	%	%	%	%
<b>血液學</b>						
白血球計數下降	95	25	< 1	26	< 1	0
嗜中性白血球計數下降	92	46	7	21	< 1	0
血紅素下降	60	4	0	35	3	0
淋巴球計數下降	69	14	1	35	4	< 1
血小板計數下降	33	< 1	1	11	0	0
<b>化學</b>						
肌酸酐增加	65	< 1	< 1	33	< 1	0
γ- 麩胺醯轉移酶增加	52	6	1	49	8	2
天門冬胺酸轉胺酶增加	49	5	2	43	3	0
丙胺酸轉胺酶增加	44	8	3	37	2	0
血清葡萄糖下降	23	0	0	18	0	0
磷酸下降	18	5	0	8	< 1	0
白蛋白下降	12	0	0	8	0	0

#### 挑選的不良反應描述

以下描述根據第三期 FALCON 臨床試驗中分別至少接受一次 fulvestrant 劑量之 228 名病人和至少接受一次 anastrozole 劑量之 232 名病人的安全性分析。

#### 關節和肌肉骨骼疼痛

FALCON 臨床試驗中，在 fulvestrant 組和 anastrozole 組通報有關節和肌肉骨骼疼痛不良反應的病人分別為 65 名(31.2%)和 48 名(24.1%)。在 Faslodex 組的 65 名病人中，有 40%(26/65)的病人於治療的第 1 個月期間通報有關節和肌肉骨骼疼痛，66.2%(43/65)的病人則是在治療的前 3 個月期間通報。在此臨床試驗中並無病人通報大於 CTCAE 分級 3 之不良反應，或因這些不良反應需要減少劑量、中斷劑量或終止治療。

#### 上市後資料

與 palbociclib 併用:

請參閱 palbociclib 的仿單。

與 abemaciclib 併用：

請參閱 abemaciclib 的仿單。

與 ribociclib 併用：

請參閱 ribociclib 的仿單。

### **藥物過量**

已有 FASLODEX 在人體過量的報告。如果發生藥物過量，應該依症狀處理。動物研究顯示，高劑量 fulvestrant 除了與抗雌激素活性直接或間接相關的作用之外，沒有別的影響。倘若發生藥物過量，建議給予症狀性支持治療。

### **藥理性質**

#### **藥效學性質**

藥理治療學分類：內分泌治療，抗雌激素，ATC 碼：L02BA03

#### **作用機制與藥效學作用**

Fulvestrant 是一種競爭性雌激素接受體(ER)拮抗劑，其親和力可與雌二醇 (estradiol) 相當。Fulvestrant 阻斷雌激素的營養作用(trophic actions)，本身沒有任何局部致效劑(類似雌激素)的作用。其作用機制與向下調節雌激素接受體(ER)蛋白質的量有關。

對罹患原發性乳癌的停經婦女做的臨床試驗顯示，與安慰劑相比，fulvestrant 顯著向下調節 ER 陽性腫瘤的 ER 蛋白質。黃體素接受體(progesterone receptor)的表現也顯著減少，與它沒有內在雌激素致效劑作用一致。試驗結果也證實，對罹患乳癌且接受術前輔助性治療的停經婦女，fulvestrant 500 mg 向下調節 ER 和增殖標記 Ki67 的作用，高於 fulvestrant 250 mg。

#### **用於晚期乳癌的臨床安全性與療效**

一項已完成的第三期臨床試驗(D6997C00002 試驗;CONFIRM)，受試者為接受輔助性內分泌治療期間或治療後疾病仍復發，或在接受晚期乳癌的內分泌治療後病情仍惡化的 736 名罹患晚期乳癌的停經婦女，其中有 423 名病人於抗雌激素治療期間，疾病復發或惡化(AE 子群體，anti-estrogen subgroup)，313 名病人於 aromatase 抑制劑治療期間，疾病復發或惡化(AI 子群體，aromatase inhibitor subgroup)，比較 FASLODEX 500 mg 與 FASLODEX 250

mg 的安全性與療效。疾病無惡化存活期(PFS)是主要指標，關鍵次要療效指標包括主要客觀反應率 ( ORR )、臨床受益率 ( CBR ) 和總存活期 ( OS )。FASLODEX 500 mg 組的 PFS 明顯比 FASLODEX 250 mg 組長。在 75% 病人死亡時的最終 OS 分析表明，與 FASLODEX 250 mg 相比，FASLODEX 500 mg 伴隨的中位 OS 增加了 4.1 個月，並且死亡風險減少了 19% [HR= 0.81，95%CI 為 0.69-0.96；p = 0.016 ( 名義 p 值未就多樣性作調整 ) ]。療效結果總結於表 9。

表 9 CONFIRM 研究的主要療效指標(PFS)和關鍵次要療效指標的結果總結

變量	估計的類型； 治療比較	FASLODEX 500 mg (N=362)	FASLODEX 250 mg (N=374)	兩組之間的比較 (FASLODEX 500 mg/FASLODEX 250 mg)		
				危險比 (Hazard ratio)	95% CI	P 值
PFS	K-M 中位數 以月計； 危險比					
所有病人		6.5	5.5	0.80	0.68,0.94	0.006
-AE 子群體 (n=423)		8.6	5.8	0.76	0.62,0.94	0.013
-AI 子群體 (n=313) <sup>a</sup>		5.4	4.1	0.85	0.67,1.08	0.195
更新的 OS <sup>b</sup>	K-M 中位數 以月計； 危險比					
所有病人		26.4	22.3	0.81	0.69,0.96	0.016 <sup>c</sup>
-AE 子群體 (n=423)		30.6	23.9	0.79	0.63,0.99	0.038 <sup>c</sup>
-AI 子群體 (n=313) <sup>a</sup>		24.1	20.8	0.86	0.67,1.11	0.241 <sup>c</sup>

變量	估計的類型；治療比較	FASLODEX	FASLODEX	兩組之間的比較	
		500 mg (N=362)	250 mg (N=374)	(FASLODEX 500 mg/ FASLODEX 250 mg) 勝算比	95% CI
ORR <sup>d</sup>	有 OR 的病人比率(%)； 勝算比				
所有病人		13.8	14.6	0.94	0.57,1.55
-AE 子群體 ( n=296 )		18.1	19.1	0.93	0.52,1.68
-AI 子群體 ( n=205 ) <sup>a</sup>		7.3	8.3	0.87	0.30, 2.44
CBR <sup>e</sup>	有 CB 的病人比率(%)； 勝算比				
所有病人		45.6	39.6	1.28	0.95, 1.71
-AE 子群體 ( n=423 )		52.4	45.1	1.34	0.92, 1.97
-AI 子群體 ( n=313 ) <sup>a</sup>		36.2	32.3	1.19	0.74, 1.90

<sup>a</sup> Faslodex 適用於接受抗雌激素治療時，疾病復發或惡化的病人。AI 子群體的結果尚無定論。

<sup>b</sup> OS 係指在 75% 病人死亡時的更新和最終存活分析。

<sup>c</sup> 在 50% 病人死亡時的初始總存活分析和 75% 病人死亡時的更新存活分析之間 ( 最少追蹤時間為 50 個月 )，名義 p 值並未就多樣性作調整。

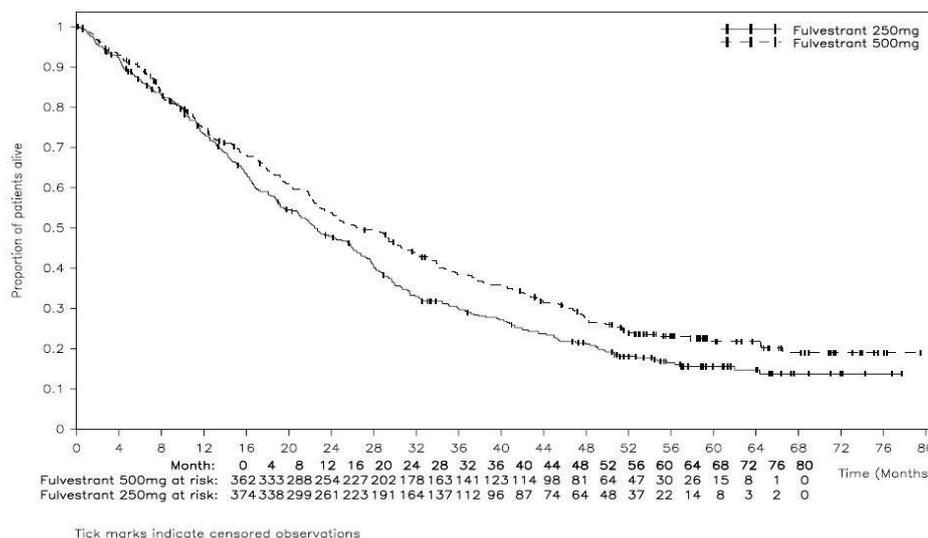
<sup>d</sup> ORR 是以那些在基線時可評價療效的病人中評估(即在基線時有可測量疾病的病人：FASLODEX 500 mg 組 240 名病人與 FASLODEX 250 mg 組 261 名病人)。

<sup>e</sup> 病人的完全反應、部分反應或疾病穩定最佳客觀反應 ≥ 24 週的病人。

PFS (Progression-free survival)：疾病無惡化存活期(從隨機分組到最早發生惡化或任何原因死亡之間的時間。最少追蹤時間為 18 個月)；ORR (Objective response rate)：客觀反應

率；OR (Objective response)：客觀反應；CBR (Clinical benefit rate)：臨床受益率；CB (Clinical benefit)：臨床效益；OS (Overall survival)：總存活期；K-M：Kaplan-Meier；CI：信賴區間；AI (Aromatase inhibitor)：Aromatase 抑制劑；AE (Anti-estrogen)：抗雌激素

圖 1 顯示 CONFIRM 研究更新總存活期的 Kaplan-Meier 存活曲線圖



FALCON (D699BC00001 試驗)是一個針對先前未接受過任何荷爾蒙療法、患有局部晚期或轉移性乳癌且雌激素和/或黃體激素受體為陽性的停經婦女，接受 FASLODEX 500mg 和 anastrozole 1mg 的第三期、隨機分配、雙盲、雙模擬多中心試驗。共有 462 名病人以 1:1 的方式隨機分配接受 FASLODEX 500mg 或是 anastrozole 1mg 作為荷爾蒙治療。這個試驗比較了 FASLODEX 500mg 和 anastrozole 1mg 的療效及安全性。

隨機分組由疾病背景(局部晚期或是轉移性)、晚期疾病的先期化學治療以及可量測腫瘤大小進行分組。

本試驗的主要療效指標是依據 RECIST 1.1(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)評估之研究者評估疾病無惡化存活期(investigator assessed PFS)。關鍵次要療效指標包括了總存活期(OS)、整體客觀反應率(ORR)、反應持續時間(DoR)、預期反應持續時間(EDoR)、臨床獲益率(CBR)、臨床獲益持續時間(DoCB)、預期臨床獲益持續時間(EDoCB)和健康相關生命質量(HRQoL)。

納入本試驗的病人年齡中位數為 63 歲(36-90 歲)。在試驗前，大多數病人(87.0%)有轉移性疾病，55%的病人有內臟轉移。共有 17.1%的病人因晚期疾病接受先期化學治療，84.2%的病人可量測腫瘤大小。轉移部位發生如下：骨骼/運動器 58.7%，淋巴結 50.2%，呼吸系統 40.0%，肝臟 (包括膽囊) 18.4%，專一骨骼/運動器 10.4%。

於 FASLODEX 組和 anastrozole 組的比較中觀察到 PFS 在統計上的顯著改善[ HR=0.797 ( 95% CI: 0.637 - 0.999; 2-sided p = 0.0486 ) ]。在 FASLODEX 組的中位數 PFS 為 16.6

個月 ( 95% CI: 13.83, 20.99 ) , 在 anastrozole 組則是 13.8 個月 ( 95% CI: 11.99, 16.59 ) 。在大多數預先選定的病人次群組中觀察到一致的結果。對於限於非內臟轉移 ( n = 208 ) 的病人次群組 , FASLODEX 組與 anastrozole 組相比 , HR 為 0.592 ( 95%CI : 0.419,0.837 ) ; 對於內臟轉移 ( n = 254 ) 的病人次群組 , FASLODEX 組與 anastrozole 組相比 , HR 為 0.993 ( 95%CI : 0.740, 1.331 ) 。

表 10 FALCON 研究的主要療效指標(PFS)和關鍵次要療效指標(研究者評估及意圖治療族群)的結果總結

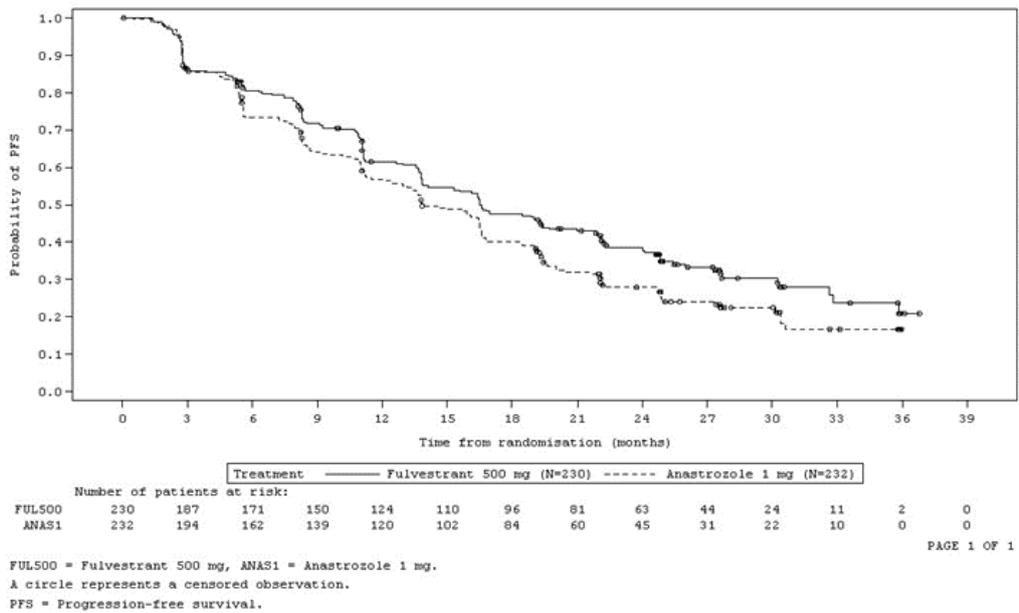
	FASLODEX 500 mg (N=230)	Anastrozole 1 mg (N=232)
疾病無惡化存活期(PFS)		
PFS 事件數量 (%)	143 (62.2%)	166 (71.6%)
PFS Hazard Ratio (95% CI) 和 p 值	HR 0.797 (0.637-0.999) p = 0.0486	
PFS Median [months (95% CI)]	16.6 (13.8, 21.0)	13.8 (12.0, 16.6)
OS 事件數量*	67 (29.1%)	75 (32.3%)
OS Hazard Ratio (95% CI) 和 p 值	HR 0.875 (0.629–1.217) p = 0.4277	
ORR**	89 (46.1%)	88 (44.9%)
ORR Odds Ratio (95% CI) 和 p 值	OR 1.074 (0.716–1.614) p = 0.7290	
中位數 DoR (months)	20.0	13.2
CBR	180 (78.3%)	172 (74.1%)
CBR Odds Ratio (95% CI) 和 p 值	OR 1.253 (0.815–1.932) p = 0.3045	

\*(31%到期)-並非最後的 OS 分析

\*\*針對具有可量測腫瘤大小的病人

圖 2 FALCON 研究 PFS(研究者評估及意圖治療族群)的 Kaplan-Meier 存活曲線圖

Figure 11.2.1.1 Progression-free survival, Kaplan-Meier plot  
(Intention to treat analysis set)



兩項第三期臨床試驗總共在 851 名罹患晚期乳癌的停經婦女完成研究，這些病人在接受輔助性內分泌治療期間或治療後疾病復發，或在接受晚期乳癌的內分泌治療後病情惡化。77% 的研究群體患有雌激素接受體陽性乳癌。這二項臨床試驗比較 Faslodex 250 mg 一個月一次與 anastrozole (芳香酶抑制劑) 1mg 一天一次的安全性與療效。

總體而言，在疾病無惡化存活期、客觀反應率和死亡發生時間等方面，Faslodex 250 mg 一個月一次至少與 anastrozole 1mg 一樣有效。兩個治療組在這些療效指標都沒有統計上顯著的差異。疾病無惡化存活期是主要指標。這兩項臨床試驗的綜合分析顯示，接受 Faslodex 的病人 83% 有疾病惡化，而接受 anastrozole 的病人 85% 有疾病惡化。這兩項臨床試驗的綜合分析顯示，Faslodex 250 mg 與 anastrozole 疾病無惡化存活期的危險比為 0.95(95% CI 0.82 至 1.10)。客觀反應率 Faslodex 250 mg 為 19.2%，anastrozole 為 16.5%。中位死亡時間接受 Faslodex 治療者為 27.4 個月，接受 anastrozole 治療者為 27.6 個月。Faslodex 250 mg 與 anastrozole 死亡時間的危險比為 1.01 (95% CI 0.86 至 1.19)。

### 隨機分派第 3 期試驗 PALOMA-3 : IBRANCE 合併 fulvestrant

一項跨國、隨機、雙盲、平行、多中心試驗針對 HR 陽性、HER2 陰性局部晚期乳癌無法接受根治性切除手術或放射治療，或患有轉移性乳癌，且不論其停經狀態如何，先前曾使用內分泌療法進行(前導性) 輔助治療或治療轉移性疾病後出現疾病惡化現象的婦女，評估 palbociclib 合併 fulvestrant 相較於 fulvestrant 加安慰劑的療效。

共有 521 位於輔助性內分泌療法結束後 12 個月內或於使用內分泌療法治療 1 個月內出現惡

化現象之停經前/ 停經前後與停經後的晚期乳癌婦女，依 2 : 1 的比例隨機分配分別接受 palbociclib 加 fulvestrant 或安慰劑加 fulvestrant 治療，隨機分配依據對先前荷爾蒙治療是否具有敏感性、進入試驗時的停經狀態( 停經前/ 停經前後或停經後)、以及是否出現內臟轉移分層。停經前/ 停經前後的婦女都接受 LHRH 致效劑 goserelin 的治療。在短期內出現晚期性症狀、蔓延至內臟等危及生命之風險併發症( 包括出現大量無法控制之滲出液【胸膜、心包、腹膜】、肺淋巴管炎及侵犯超過 50%肝臟的病人)，都不適合納入試驗。

病人持續接受分派的治療藥物，直到出現客觀的疾病惡化、症狀惡化、無法接受的毒性反應、死亡、或撤回同意等任一最先發生的現象為止。不允許治療組別間的交叉轉換。

Palbociclib 加 fulvestrant 組與安慰劑加 fulvestrant 組的病人基礎人口統計學特性與預後特性相當符合。納入此項試驗之病人年齡中位數為 57 歲( 範圍：29-88 歲)。在各治療組中，大部份的病人為白人、對先前的荷爾蒙治療具有敏感性及停經後婦女。約有 20% 的病人為停經前/停經前後的婦女。在各治療組中，所有病人先前都曾接受全身性療法的治療，且大部份病人先前都曾使用化學療法治療其原始診斷疾病。有超過一半(62%) 之病人的 ECOG PS 為 0，有 60%有內臟轉移現象，並有 60%先前曾使用超過 1 種荷爾蒙療法治療其原始診斷疾病。荷爾蒙受體狀態列於表 11。

表 11. 基礎點特性 ( 荷爾蒙受體狀態 ) – 意圖治療群體

	IBRANCE 加 fulvestrant ( N=347 )	Placebo 加 fulvestrant ( N=174 )	整體 N=521 n ( % )
荷爾蒙受體狀態			
ER 狀態			
陽性	339 (97.7)	167 (96.0)	506 (97.1)
陰性	1 (0.3)	2 (1.1)	3 (0.6)
遺失	7 (2.0)	5 (2.9)	12 (2.3)
PR 狀態			
陽性	243 (70.0)	117 (67.2)	360 (69.1)
陰性	91 (26.2)	48 (27.6)	139 (26.7)
遺失	13 (3.7)	9 (5.2)	22 (4.2)

ER = 雌激素受體；N = 病人人數；n = 受影響的病人人數；PR = 黃體素受體。

試驗的主要療效指標為由試驗主持人依據 RECIST 1.1 進行評估的 PFS。PFS 支持性分析乃是依據中央獨立放射線審視評估。次要療效指標包括 OR、CBR、整體存活期(OS)、安全

性、以及疼痛指標的惡化時間(TTD)。

本試驗在對 82%的預期的 PFS 事件進行期中分析時，達到了延長由試驗主持人評估之 PFS 的主要目標；其結果跨過事先界定的 Haybittle-Peto 療效界限( $\alpha = 0.00135$ )，顯示其延長 PFS 效果不僅具統計意義亦具臨床意義。

表 12 提供了更新版的較完整的療效資料結果。依荷爾蒙受體狀態分組之療效結果列於表 13。在中位數為 45 個月的追蹤時間後，最終 OS 分析是基於 310 個事件( 隨機分配病人的 60%) 進行分析。Palbociclib 加上 fulvestrant 組相較於安慰劑加上 fulvestrant 組可觀察到 OS 中位數有 6.9 個月的差異；在預先定義的 0.0235 ( 單邊) 顯著水準下，這個結果並未達到統計顯著意義。在安慰劑加上 fulvestrant 組中，有 15.5% 的隨機分配病人接受了 palbociclib 及其他 CDK 抑制劑以作為惡化後的後續治療。

來自 PALOMA-3 試驗的試驗主持人評估 PFS 與最終 OS 數據結果呈現於表 12。相關 Kaplan-Meier 圖分別顯示於圖 3 及圖 4。

表 12. 療效結果–PALOMA-3 試驗 ( 試驗主持人評估，意圖治療群體 )

	最新分析結果 ( 截至 2015 年 10 月 23 日 )	
	IBRANCE 加 fulvestrant ( N=347 )	安慰劑加 fulvestrant ( N=174 )
無惡化存活期 ( PFS )		
事件數(%)	200 (57.6)	133 (76.4)
中位數[ 月(95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
危險比(95% CI) 與 p 值	0.497 (0.398, 0.620), $p < 0.000001$	
次要療效指標		
OR [% (95% CI)]	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
OR ( 可評估疾病) [% (95% CI)]	33.7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)
CBR [% (95% CI)]	68.0 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)
最終整體存活期(OS) ( 截至 2018 年 4 月 13 日)		
事件數(%)	201 (57.9)	109 (62.6)
中位數[ 月(95% CI)]	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
危險比(95% CI) 與 p 值†	0.814 (0.644, 1.029)	

p=0.0429†\*

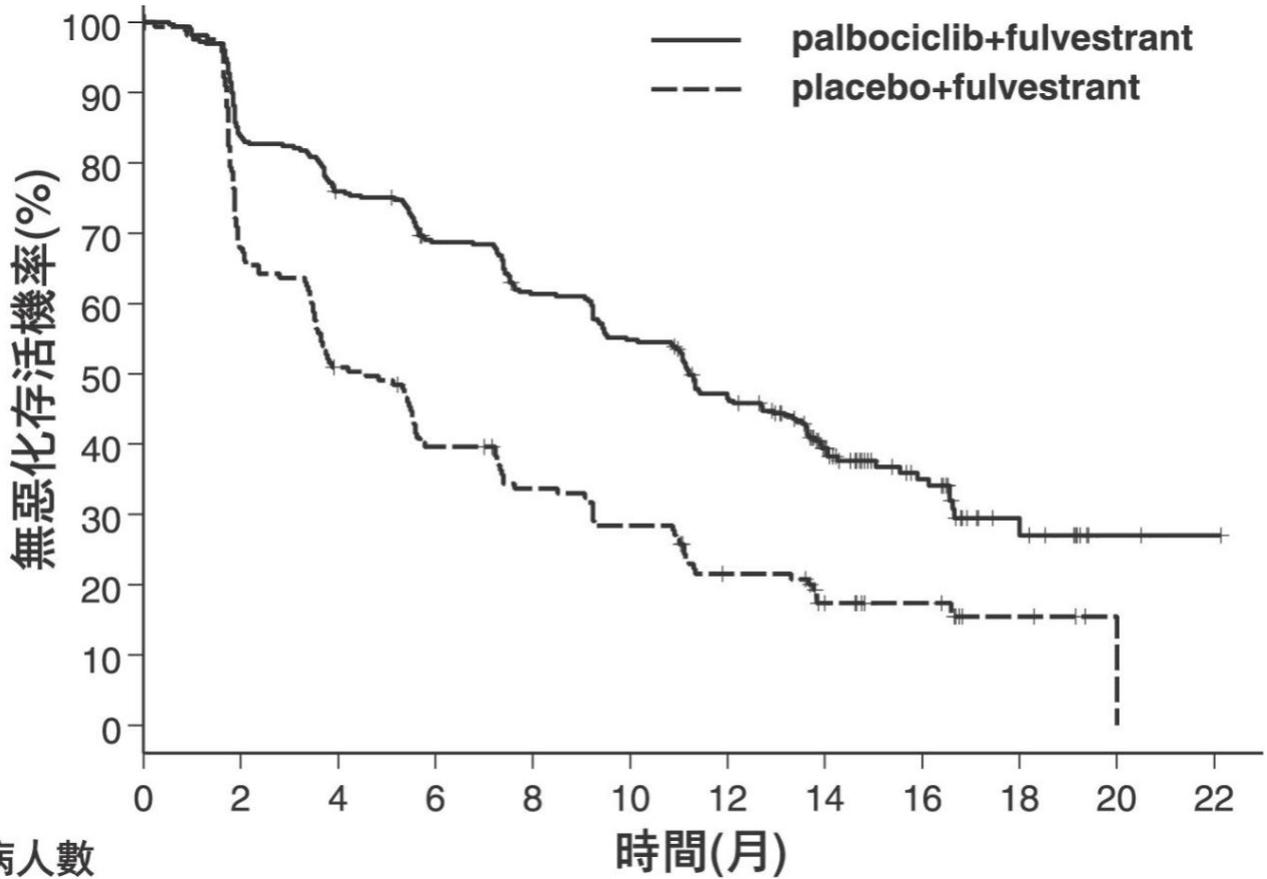
CBR=臨床效益反應；CI= 信賴區間；N=病人人數；OR=客觀療效反應。

次要指標結果為依據 RECIST 1.1 確認和未確認的反應。

\* 未達統計顯著意義。

† 單邊 p 值來自對數等級檢定，由每個隨機分配是否出現內臟轉移，與對之前內分泌療法的敏感性進行分層。

圖 3. Kaplan-Meier 無惡化存活期圖 ( 試驗主持人評估，意圖治療群體 ) – PALOMA-3 試驗 ( 截至 2015 年 10 月 23 日 )



FUL = fulvestrant ; PAL = palbociclib ; PCB =安慰劑。

表 13. PALOMA-3 試驗中，依荷爾蒙受體狀態分組之療效結果– ( 試驗主持人評估，意圖治療群體 )

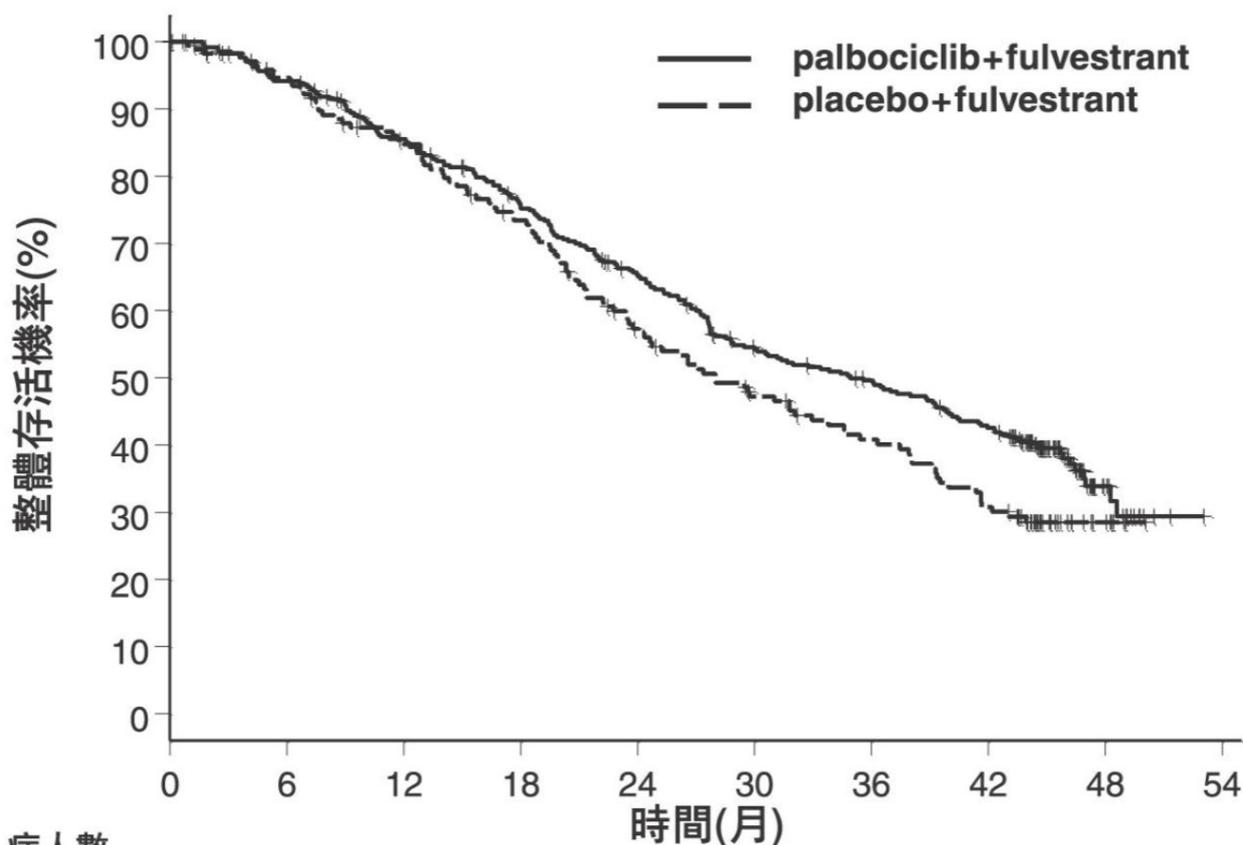
	受體狀態：ER 陽性/ PgR 陽性		受體狀態：ER 陽性/ PgR 陰性	
	IBRANCE 加 fulvestrant	Placebo 加 fulvestrant	IBRANCE 加 fulvestrant	Placebo 加 fulvestrant

	(N=347)	(N=174)	(N=347)	(N=174)
無惡化存活期 ( PFS )				
病人人數(%)	238 (68.6)	111 (63.8)	91 (26.2)	48 (27.6)
事件數(%)	66 (27.7)	52 (46.8)	32 (35.2)	29 (60.4)
中位數[ 月(95% CI)]	9.2 (7.5, NE)	5.4 (3.6, 5.6)	7.4 (5.6, NE)	3.5 (1.8, 5.7)
危險比(95%CI) 與 p 值	0.460 (0.319, 0.662), p < 0.000009		0.461 (0.278, 0.765), p < 0.001134	

ER = 雌激素受體；PR = 黃體素受體；N = 病人人數；CI = 信賴區間；NE = 無法估算；PFS = 無惡化存活期。

在依據分層因子與基礎點特性定義的所有個別次群體中，都觀察到 palbociclib 加 fulvestrant 療效較佳之降低疾病惡化或死亡風險的現象。例如停經前/ 停經前後的次群體(HR 為 0.46 [95% CI : 0.28, 0.75])，而停經後次群體(HR 為 0.52 [95% CI : 0.40, 0.66])；具有內臟轉移次群體(HR 為 0.50 [95% CI : 0.38, 0.65])，而非具有內臟轉移次群體(HR 為 0.48 [95% CI : 0.33, 0.71])，這種現象都很明顯。不論先前用於治療轉移性疾病之療法為 0 (HR 為 0.59 [95% CI : 0.37, 0.93])、1 (HR 為 0.46 [95% CI : 0.32, 0.64])、2 (HR 為 0.48 [95% CI : 0.30, 0.76]) 或 ≥ 3 種(HR 為 0.59 [95% CI : 0.28, 1.22])，也都可觀察到治療的效益。

圖 4. Kaplan-Meier 整體存活圖( 意圖治療群體) – PALOMA-3 試驗( 截至 2018 年 4 月 13 日)



病人數	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
PAL+FUL	347	321	286	247	209	165	148	126	17	
PCB+FUL	174	155	135	115	86	68	57	43	7	

FUL = fulvestrant ; PAL = palbociclib ; PCB =安慰劑。

針對具有或未具有內臟轉移之次群體其他療效指標(OR 與 TTR) 的評估則如表 14 所示。

表 14. PALOMA-3 試驗中具有內臟轉移及非具有內臟轉移病人之療效結果 ( 意圖治療群體 )

	具有內臟轉移		非具有內臟轉移	
	FASLODEX 加 palbociclib (N=206)	FASLODEX 加 placebo (N=105)	FASLODEX 加 palbociclib (N=141)	FASLODEX 加 placebo (N=69)
OR [% (95% CI)]	35.0 (28.5, 41.9)	13.3 (7.5, 21.4)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25.0)
TTR, 中位數 [ 月( 範圍)]	3.8 (3.5, 16.7)	5.4 (3.5, 16.7)	3.7 (1.9, 13.7)	3.6 (3.4, 3.7)

N = 病人人數 ; CI = 信賴區間 ; OR = 為依據 RECIST 1.1 確認和未確認反應的客觀療效反應 ; TTR = 首次出現腫瘤療效反應的時間。

使用歐洲癌症研究治療組織(EORTC) 的生活品質問卷(QLQ)-C30 及其乳癌單元(EORTC

QLQ-BR23) 評估病人自行通報的症狀。共有 335 位 palbociclib 加 fulvestrant 組的病人及 166 位 fulvestrant 組的病人完成基礎點及基礎點後至少 1 次訪診的問卷。

惡化時間預先定義為首次發生疼痛症狀分數較基礎值升高 $\geq 10$  分的時間。結果顯示在 fulvestrant 的療程中加入 palbociclib 相較於安慰劑加 fulvestrant，可達到顯著延後疼痛症狀惡化時間的效益( 時間中位數分別為 8.0 個月與 2.8 個月；HR 為 0.64 [95% CI : 0.49, 0.85] ； $p < 0.001$  )。

## VERZENIO 併用 Fulvestrant 治療(MONARCH 2)

HR 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌病人，於先前術後輔助療法或轉移性內分泌療法期間或之後疾病惡化

MONARCH 2 (NCT02107703)為一項隨機分配、安慰劑對照、多中心試驗，併用 fulvestrant 治療，其先前使用內分泌療法治療後出現疾病惡化且未曾接受化療治療疾病轉移，HR 陽性、HER2 陰性之轉移性乳癌的病人。隨機分配依疾病部位(內臟、僅骨骼或其他)及對先前內分泌療法的敏感性(原發性或續發性抗藥性)進行分層。原發性內分泌療法抗藥性定義為使用術後輔助內分泌療法前 2 年內復發，或於第一線內分泌療法治療轉移性乳癌時，在前 6 個月內疾病惡化。共 669 位病人隨機分配接受每日口服兩次 VERZENIO 或安慰劑，並於第 1 週期第 1 天和第 15 天及第 2 週期起(28 天為一個週期)於第 1 天合併肌肉注射 500 mg fulvestrant。試驗納入停經前/停經前後婦女，並於開始試驗前至少 4 週及試驗期間使用促性腺激素釋放激素致效劑 goserelin。病人維持連續治療，直到疾病惡化或發生無法處置的毒性。

病人年齡中位數為 60 歲(範圍 32 至 91 歲)，37%的病人年齡大於 65 歲。大多數為白人 (56%)，有 99%的病人在美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能表現為 0 或 1 分。20%的病人自始表現為轉移性疾病、27%為僅骨骼疾病，及 56%為內臟疾病。25%的病人具有原發性內分泌療法抗藥性。17%的病人為停經前或停經前後。

MONARCH 2 試驗的療效結果摘要如表 15 及 16 與圖 5 及 6。盲性獨立影像審核評估的無惡化存活期與試驗主持人的評估結果一致。病人分層次族群(疾病部位及內分泌療法抗藥性)間觀察到的結果於無惡化存活期及整體存活期均一致。

表 15 : MONARCH 2 的療效結果(意圖治療族群)

	VERZENIO 併用 fulvestrant	安慰劑併用 fulvestrant

無惡化存活期 (試驗主持人評估)	N=446	N=223
發生事件的病人數 (n, %)	222 (49.8)	157 (70.4)
中位數 (月, 95%信賴區間)	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 12.7)
危險比 (95%信賴區間) a	0.553 (0.449, 0.681)	
p 值 <sup>a</sup>	p<0.0001	
整體存活期 <sup>b</sup>		
死亡病人數 (n, %)	211 (47.3)	127 (57.0)
整體存活期中位數 (月, 95%信賴區間)	46.7 (39.2, 52.2)	37.3 (34.4, 43.2)
危險比 (95%信賴區間) a	0.757 (0.606, 0.945)	
p 值 <sup>a</sup>	p=0.0137	
具可測量疾病病人的客觀反應	N=318	N=164
客觀反應率 <sup>c</sup> (n, %)	153 (48.1)	35 (21.3)
95%信賴區間	42.6, 53.6	15.1, 27.6

a 依疾病部位(內臟轉移 vs. 僅骨轉移 vs. 其他)及內分泌療法抗藥性(原發性抗藥性 vs. 續發性抗藥性)分層

b 來自預先指定期中分析的數據 (計畫之最終分析所需事件數的 77%), 具有 p 值, 而分配的 alpha 為 0.021

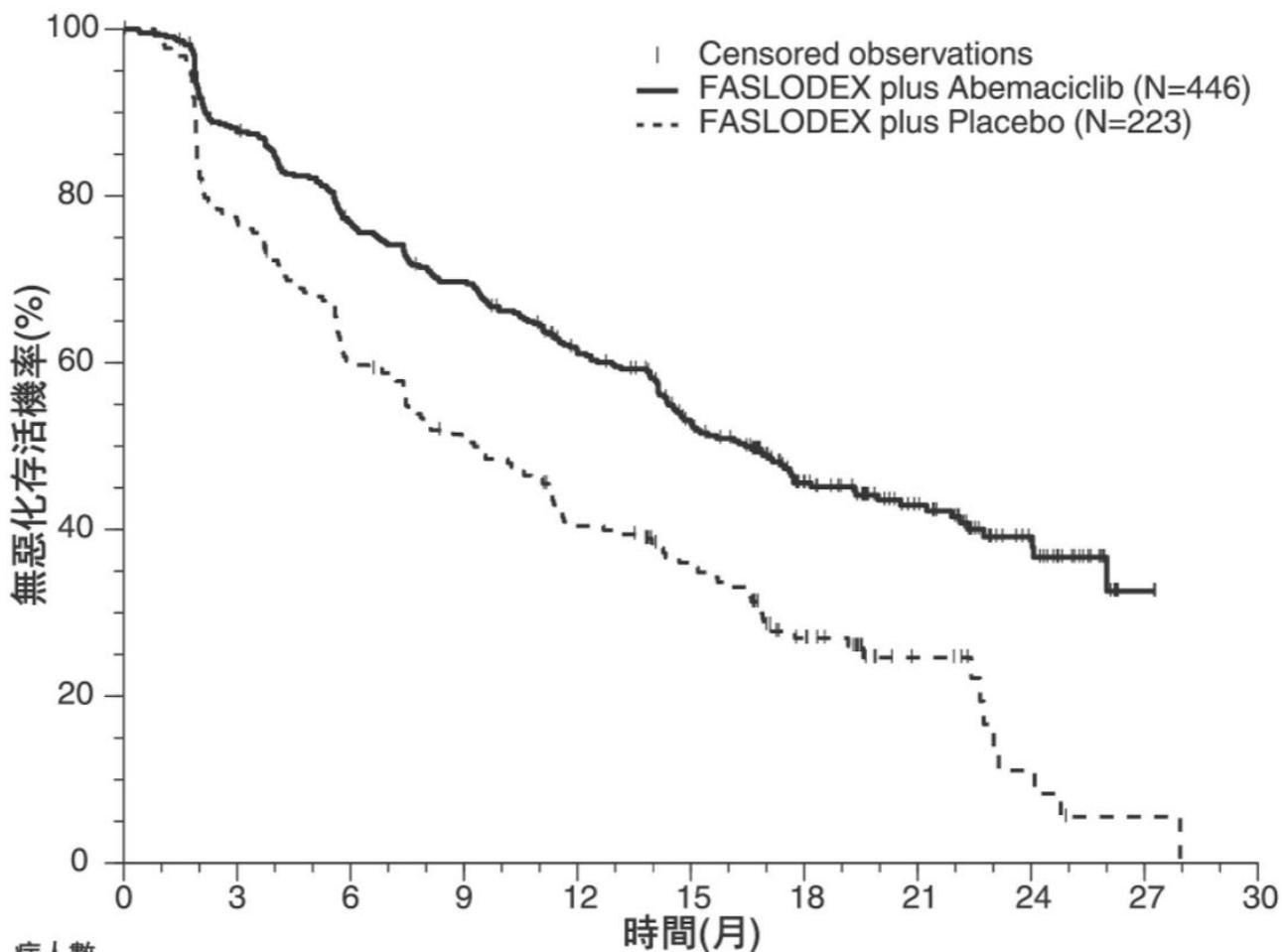
c 完全反應+部分反應。

表 16: 東亞族群病人在 MONARCH 2 的療效結果(試驗主持人評估, 意圖治療族群) (N=212)

	VERZENIO 併用 fulvestrant	安慰劑併用 fulvestrant
無惡化存活期	N=147	N=65
發生事件的病人數 (n, %)	70 (47.6)	51 (78.5)
中位數 (月, 95%信賴區間)	21.2 (14.6, NR)	11.6 (10.2, 15.0)
危險比 (95%信賴區間)	0.541 (0.373, 0.785)	
p 值	p=.001	
具可測量疾病病人的客觀反應	N=122	N=47
客觀反應率 <sup>a</sup> (n, %)	58 (47.5)	11 (23.4)
95%信賴區間	38.7, 56.4	11.3, 35.5

a 完全反應+部分反應。

圖 5 : Kaplan-Meier 無惡化存活曲線 : VERZENIO 併用 Fulvestrant 相較於安慰劑併用 Fulvestrant (MONARCH 2)



病人數

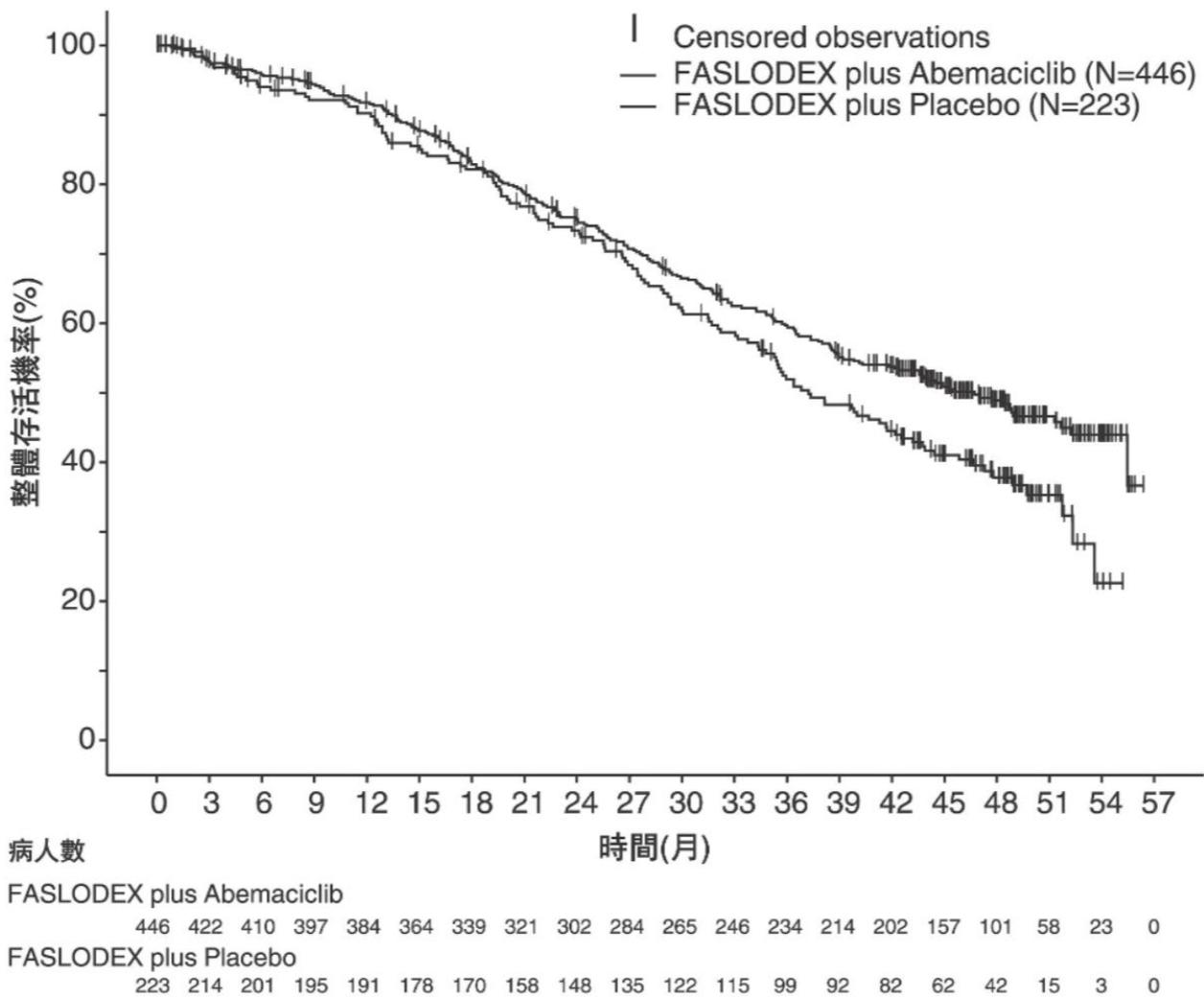
FASLODEX plus Abemaciclib

446    367    314    281    234    171    101    65    32    2    0

FASLODEX plus Placebo

223    165    123    103    80    61    32    13    4    1    0

圖 6 : Kaplan-Meier 整體存活曲線 : VERZENIO 併用 Fulvestrant 相較於安慰劑併用 Fulvestrant (MONARCH 2)



### MONALEESA-3 : KISQALI 併用 Fulvestrant

Kisqali 的療效在一個 2:1 的隨機、雙盲、以安慰劑為對照的多中心第三期研究中被評估，其中收納 726 位有荷爾蒙受體陽性、HER2 陰性的停經、晚期乳癌受試婦女。受試者可能未曾接受過治療，或曾接受過一線內分泌治療。試驗中可能併用 Fulvestrant 或單獨使用 Fulvestrant。

納入此試驗的病人年齡中位數為 63 歲(範圍為 31 到 89 歲)。在納入的病人中，46.7% 的病人為 65 歲或以上，包括 13.8% 病人為 75 歲或以上。納入的病人主要為白種人 (85.3%)、亞洲人(8.7%) 或黑人(0.7%)。幾乎所有病人(99.7%) 的 ECOG 日常體能狀態為 0 或 1。此試驗納入了第 1 線及第 2 線病人[ 其中 19% 的病人初診斷即為轉移性疾病 (de novo metastatic disease)]。在納入試驗前，42.7% 曾接受化療作為輔助治療，而有 13.1% 以化療作為術前導性治療，58.1% 以內分泌治療作為輔助治療，而有 1.4% 以內分泌治療作為術前輔助治療，21% 以內分泌治療作為晚期乳癌治療。在 F2301 中，21.2% 的病人為僅

轉移至骨頭的疾病，60.5% 有內臟轉移。

### 主要分析

本試驗在達到 361 個無惡化存活(PFS) 事件後進行整體族群主要分析，且結果達到主要療效指標( 包含所有隨機分配之病人，資料截止日為 2017 年 11 月 3 日)。評估方式為試驗主持人利用 RECIST v1.1 進行無惡化存活期評估。主要 PFS 分析時的追蹤時間中位數為 20.4 個月。

在整體族群主要分析中，與接受安慰劑併用 fulvestrant 治療的病人相比，接受 Kisqali 併用 fulvestrant 治療的病人的 PFS 有統計學上顯著之改善( 危險比為 0.593，95% CI: 0.480, 0.732，單邊分層對數檢定 p 值為  $4.1 \times 10^{-7}$ )，惡化或死亡的相對風險在 Kisqali 併用 fulvestratn 的組別估計降低了 41%。

在一次透過盲性獨立中央放射評估的隨機中央稽核中，評估了 40% 的影像子群體，結果亦支持主要療結果( 危險比為 0.492；95% CI: 0.435, 0.703)。

在第二次整體存活期期中分析時針對 PFS 做了敘述性的更新。整體族群及術前內分泌治療次族群的 PFS 摘要於表 17 及圖 7 的 Kaplan-Meier 曲線。

表 17：MONALEESA-3 (F2301) 根據試驗主持人評估之 PFS 更新結果( 資料截止點：2019 年 6 月 3 日)

	Kisqali 併用 fulvestrant N=484	安慰劑併用 fulvestrant N=242
整體試驗族群無惡化存活期		
事件數- n [%]	283 (58.5)	193 (79.8)
中位數 PFS [月] (95% CI)	20.6 (18.6, 24.0)	12.8 (10.9, 16.3)
危險比(95% CI)	0.587 (0.488, 0.705)	
第一線治療次族群 <sup>a</sup>	Kisqali 併用 fulvestrant n=237	安慰劑併用 fulvestrant n=128
事件數- n [%]	112 (47.3)	95 (74.2)
中位數 PFS [月] (95% CI)	33.6 (27.1, 41.3)	19.2 (14.9, 23.6)
危險比(95% CI)	0.546 (0.415, 0.718)	
第二線治療或早期復發次族群 <sup>b</sup>	Kisqali 併用 fulvestrant n=237	安慰劑併用 fulvestrant n=109
事件數- n [%]	167 (70.5)	95 (87.2)
中位數 PFS [月] (95% CI)	14.6 (12.5, 18.6)	9.1 (5.8, 11.0)

危險比(95% CI)	0.571 (0.443, 0.737)
-------------	----------------------

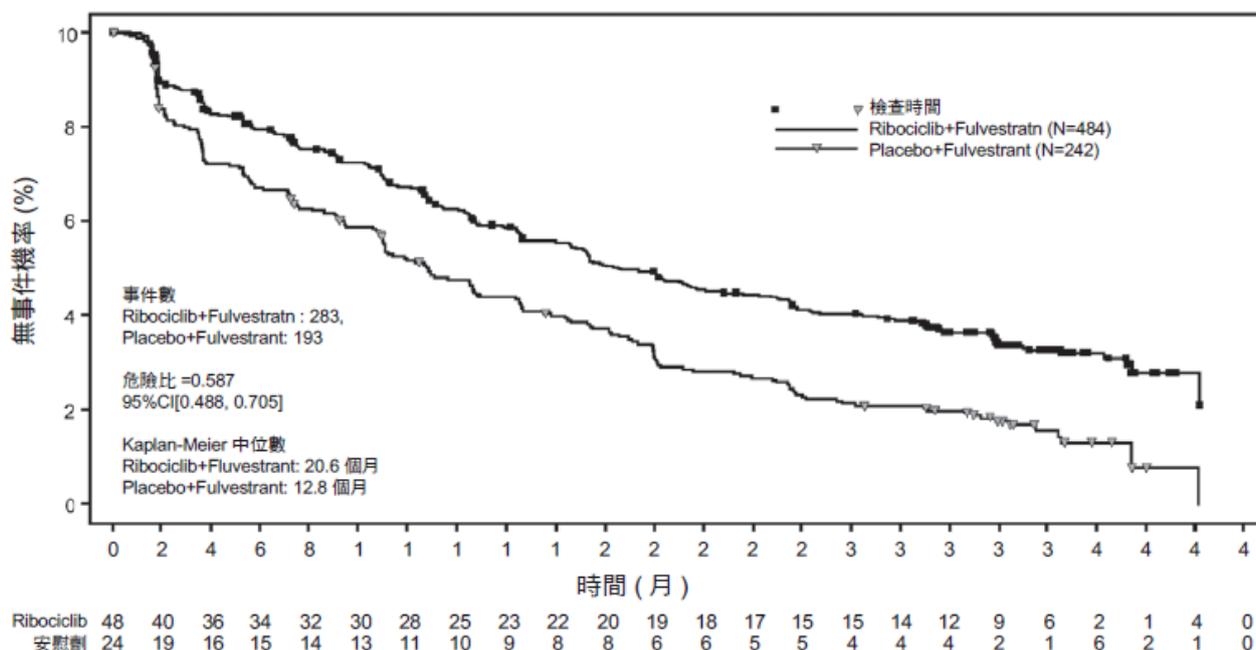
CI= 信賴區間

a 未曾接受內分泌治療且初次診斷即轉移的病人，以及在(術前) 輔助內分泌治療結束後 12 個月內復發之病人

b 在輔助性治療中復發之病人或( 術前) 輔助內分泌治療結束後 12 個月內復發的病人，以及在一線晚期內分泌治療後疾病仍惡化的病人

圖 7、 MONALEESA 3 (F2301) 試驗主持人評估之 Kaplan Meier 無惡化存活曲線(FAS)

( 資料截止日：2019 年 6 月 3 日)



試驗主持人依據 RECIST v1.1 評估之整體反應率(ORR) 及臨床獲益率(CBR) 呈現於表 18。

表 18： MONALEESA-3 試驗主持人評估之療效結果(ORR、CBR)(資料截止日：2017 年 11 月 3 日)

分析	Kisqali 併用 fulvestrant (%, 95% CI)	安慰劑併用 fulvestrant (%, 95% CI)
整體分析	N=484	N=242
整體反應率(ORR) <sup>a</sup>	32.4 (28.3, 36.6)	21.5 (16.3, 26.7)
臨床獲益率 (CBR) <sup>b</sup>	70.2 (66.2, 74.3)	62.8 (56.7, 68.9)
疾病可評估之病人	n=379	n=181
整體反應率 <sup>a</sup>	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)

臨床獲益率 <sup>b</sup>	69.4 (64.8, 74.0)	59.7 (52.5, 66.8)
--------------------	-------------------	-------------------

<sup>a</sup> ORR: 完全反應+部分反應之病人比例

<sup>b</sup> CBR: 完全反應+部分反應之病人比例+ (疾病穩定或非完全反應/ 非進行性疾病≥ 24 週)

以 Kisqali 併用 Fulvestrant 病人為對象的次族群分析危險比顯示，各次族群都有一致的臨床獲益表現，這些次群體包括不同年齡層、不同試驗前治療(早期或晚期治療)、輔助/ 術前輔助化療或荷爾蒙治療、有肝/ 肺轉移及僅限骨骼之轉移。

#### 整體存活分析

在第二次整體存活分析、試驗達到次要療效指標，顯示整體存活期有統計學顯著之改善。

整體試驗族群及次族群的最終存活期分析呈現於表 19 及圖 8。

表 19：MONALEESA-3 (F2301) 療效結果 (OS)(資料截止日(2019 年 6 月 3 日))

	Kisqali 併用 fulvestrant	安慰劑併用 fulvestrant
整體試驗族群	N=484	N=242
事件數- n [%]	167 (34.5)	108 (44.6)
存活期中位數( 月) (95% CI)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
危險比(HR) (95% CI) <sup>a</sup>	0.724 (0.568, 0.924)	
p 值 <sup>b</sup>	0.00455	
第一線治療次族群	n=237	n=128
事件數- n [%]	63 (26.6)	47 (36.7)
危險比(HR) (95% CI) <sup>c</sup>	0.700 (0.479, 1.021)	
第二線治療或早期復發次族群	n=237	n=109
事件數- n [%]	102 (43.0)	60 (55.0)
危險比(HR) (95% CI) <sup>c</sup>	0.730 (0.530, 1.004)	

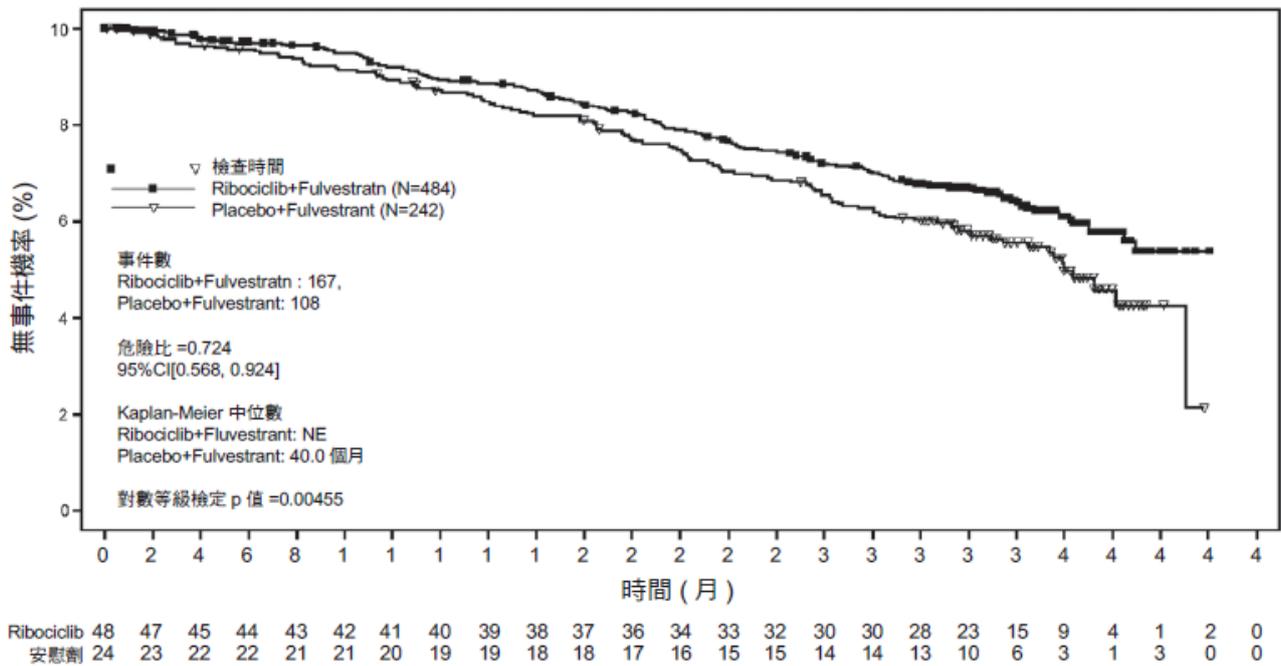
NE = 無法評估

<sup>a</sup> 危險比是透過 Cox 比例風險模式取得，依據肺/ 肝轉移、曾接受過的內分泌治療分層。

<sup>b</sup> 單邊 p 值是透過對數檢定取得，依據肺/ 肝轉移、曾接受過的內分泌治療分層。與 Lan-DeMets alpha 消耗函數決定之 0.01129 閾值做比較，整體顯著水準為 0.025。

<sup>c</sup> 危險比是透過未分層之 Cox 比例風險模式取得。

圖 8、MONALEESA-3 (F2301) Kaplan-Meier 整體存活曲線(完整群體分析[FAS])(資料截止日：2019 年 6 月 3 日)



對數檢定及 Cox 模式皆依照肺/ 肝轉移、試驗前曾接受過的晚期化療、內分泌併用藥分層。在整體試驗族群中，比起安慰劑組，Kisqali 組疾病惡化至需要下一線治療或是死亡(PFS2)的時間較長(HR: 0.670 [95% CI: 0.542, 0.830])。Kisqali 組的中位數 PFS2 是 39.8 個月 (95% CI: 32.5, NE)，安慰劑組則是 29.4 個月(95% CI: 24.1, 33.1)。

### 對停經婦女子宮內膜的影響

臨床前的資料未顯示 fulvestrant 對停經後子宮內膜有刺激作用 ( 見臨床前的安全性資料 )。一項在接受 ethinylestradiol 每天 20 µg 治療的停經婦女自願者進行的 2 週研究顯示，用超音波測量子宮內膜厚度判斷，與事先以安慰劑治療相比，事先以 Faslodex 250 mg 治療可以顯著減少 ethinylestradiol 對停經子宮內膜的刺激作用。接受 16 週 Faslodex 500 mg 或 Faslodex 250 mg 術前輔助性治療的乳癌病人，不會導致子宮內膜厚度出現臨床上顯著變化，顯示其不具致效劑作用。並無證據顯示對乳癌受試者的子宮內膜具有不良影響，亦無有關子宮內膜形態學的資料。兩項對罹患良性婦科疾病之停經前婦女的短期研究 ( 1 週與 12 週 ) 顯示，用超音波測量，fulvestrant 組和安慰劑組的子宮內膜厚度沒有顯著差異。

### 對骨骼的影響

目前尚無 fulvestrant 對骨骼影響的長期資料。接受 16 週 Faslodex 500 mg 或 Faslodex 250 mg 術前輔助性治療的乳癌病人，不會導致骨代謝指標(bone turnover marker, BTM)出現臨床

上顯著變化。

## 藥動學性質

### 吸收：

投與 FASLODEX 長效性肌肉注射劑後，fulvestrant 慢慢被吸收，最高血漿濃度 (C<sub>max</sub>) 約在 5 天後達到。給與 Faslodex 500 mg 治療，其暴露量可在第一個月之內達到或接近穩定狀態 (平均[CV]：AUC 475 [33.4%] ng.days/ml，C<sub>max</sub> 25.1 [35.3%] ng/ml，C<sub>min</sub> 16.3 [25.9%] ng/ml)。穩定狀態時，fulvestrant 的血漿濃度維持在相當狹窄的範圍內，高峰濃度與谷底濃度大約相差高達 3 倍。

肌肉注射給藥後，在 50 至 500 mg 的劑量範圍內，暴露量大概與劑量成正比。

### 分佈：

Fulvestrant 在體內進行廣泛而快速的分佈，穩定狀態時外顯的分佈體積 (V<sub>d<sub>ss</sub></sub>) 很大，約 3-5 L/kg，顯示此種化合物大多分佈於細胞外。Fulvestrant 的血漿蛋白結合率很高(99%)，主要與極低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)結合。因此未進行關於競爭性蛋白結合之藥品交互作用研究。性荷爾蒙結合球蛋白 (SHBG) 的作用未定。

### 代謝：

Fulvestrant 的代謝尚未經完整評估，但結合許多種與內生性類固醇相似的生物轉化路徑。已確定的代謝產物(包括 17-酮，甾，3-硫酸化合物，3-和 17-葡萄糖醛酸化合物等代謝產物)在抗雌激素模型中，其活性小於 fulvestrant 或與 fulvestrant 的活性類似。用人類肝製劑和基因重組人類酵素進行的研究顯示，CYP 3A4 是唯一涉及 fulvestrant 氧化的同功酶，然而非 P-450 路徑在活體內似乎是主要路徑。體外試驗的資料顯示，fulvestrant 並不會抑制 CYP450 同功酶。

### 排除：

Fulvestrant 主要經代謝排除，主要的排泄途徑是經糞便排除，在尿液中排除的不到 1%。

Fulvestrant 的清除率高，為 11±1.7 ml/min/kg，顯示肝臟萃取率高。肌肉注射給藥後，最終半衰期 (t<sub>1/2</sub>) 受吸收速率影響，據估計是 50 天。

### 特殊群體：

對第三期研究得到的資料進行一項群體藥動學分析顯示，fulvestrant 的藥動學沒有年齡(範圍：33 歲至 89 歲)、體重(40 至 127 公斤)或種族的差異。

#### 腎功能不全

輕度至中度腎功能不全對 fulvestrant 藥動學的影響未達臨床相關的程度。

#### 肝功能不全

Fulvestrant 的藥動學已在一項以有輕度至中度肝功能不全 ( Child-Pugh A 級與 B 級 ) 病人為受試者之單劑量投予臨床試驗中被評估，該試驗使用高劑量但作用時間較短之肌肉注射劑型，結果顯示肝功能不全之受試者比健康受試者其藥物濃度曲線下面積 ( AUC ) 增加了將近 2.5 倍。而在投予 FASLODEX 之病人，其暴露量此種程度的增加被預期為可以良好耐受。尚未對有重度肝功能不全 ( Child-Pugh C 級 ) 的受試者評估 Faslodex 之藥動學。

#### 臨床前的安全性資料

Fulvestrant 的急性毒性低。

FASLODEX 和其他 fulvestrant 製劑在多劑量研究使用的動物耐受性良好。局部反應是由賦形劑造成的，包括肌炎及注射部位肉芽腫(granulomatoma)在內；但在兔子，與鹽水對照劑相比，肌炎的嚴重度會隨 fulvestrant 增加。在大鼠和狗的 fulvestrant 多次肌肉注射劑量毒性研究中見到的作用，大多數是由 fulvestrant 的抗雌激素活性造成的，特別是在雌性的生殖系統，也在雌性與雄性其他對荷爾蒙敏感的器官。動脈炎涉及許多不同問題，有些狗在長期(12 個月)用藥後會在許多組織器官出現動脈炎。

對狗以口服及靜脈注射給藥後，見到對心血管系統的影響(心電圖的 S-T 節段略微升高[口服]，一隻狗發生竇性停止(sinus arrest)[靜脈注射])。這些現象發生在暴露量高於病人暴露量時( $C_{max}$  >15 倍)，在臨床劑量時對於人體安全性可能影響有限。

Fulvestrant 沒有基因毒性。

劑量近似於臨床劑量時，fulvestrant 對生殖與胚胎/胎兒發育的影響與它的抗雌激素活性一致。在大鼠觀察到可逆的雌性生育能力和胚胎存活減少、難產、胎兒畸形發生率增加(包括後腳掌跗骨曲)。對兔子投與 fulvestrant 會使兔子無法維持妊娠；有胎盤重量增加和胚胎著床後流失的現象；胎兒變異的發生率增加(骨盆帶和 27 薦前椎的向後位移)。

一項在大鼠進行的兩年致癌性研究(肌肉注射投與 FASLODEX)顯示，在 10 mg/大鼠/15 天的高劑量時，雌大鼠良性卵巢顆粒層細胞瘤的發生率增加，雄大鼠睪丸 Leydig 細胞瘤的發生率也增加。在為期兩年的小鼠致癌性研究(每天口服)發現，使用 150 和 500 mg/kg/day 劑量，

會使卵巢性索基質瘤(良性與惡性)的發生率增高。上述發現的無反應劑量，大鼠的全身性暴露量(AUC)，約為人類女性預期暴露量的 1.5 倍，男性的 0.8 倍；小鼠的全身暴露劑量，則為人類男性和女性預期暴露量的 0.8 倍。此類腫瘤的誘發，與抗雌激素引起的促性腺激素藥理相關性內分泌回饋改變一致。因此，這些發現與罹患晚期乳癌的停經婦女使用 fulvestrant 沒有相關性。

## **藥劑學特性**

### *賦形劑清單*

乙醇 96%

苯甲醇

苯甲酸苯甲酯

蓖麻油

### *配伍禁忌*

因本品未做配伍禁忌研究，所以不可與其他藥品混合。

### *架儲期*

請參閱外包裝上之有效期限。

### *儲存*

2-8°C 儲存(置於冰箱冷藏)，將預充填注射器儲存於原始包裝內避光。

### *包裝規格*

請參閱外包裝上之包裝規格。

處理與操作特別注意事項

## **給藥說明**

給藥時請依照大量肌肉注射(large volume intramuscular injections)指南執行。

注意：於臀部注射部位投與 FASLODEX 時應注意鄰近下方的坐骨神經(見警語及使用特別注意事項)。

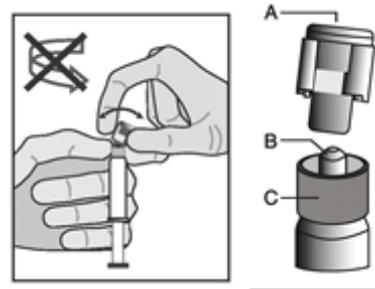
警告：安全注射針(BD SafetyGlide Shielding Hypodermic Needle)使用前不可以高溫高壓滅菌。使用及處理期間，雙手必須一直保持在注射針的後方。

兩支注射筒各自：

從外盒包裝取出玻璃注射筒，確認它未受損。  
剝開安全注射針(BD SafetyGlide)的外包裝。  
投藥前，必須用肉眼檢視注射液有無粒子或變色。

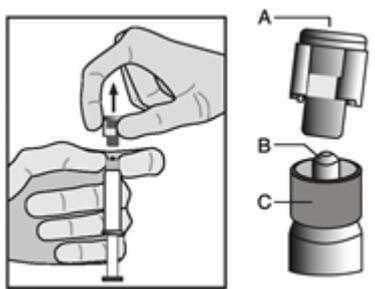
握住注射筒稜紋處(C)使其直立，用另一隻手握住蓋子(A)並小心地前後傾斜直到蓋子斷開並可以被摘掉，請勿扭轉蓋子(見圖 1)。

圖 1



以筆直向上的方式移除蓋子(A)。為維持無菌請勿碰觸到注射筒尖端(B)(見圖 2)。

圖 2



將安全注射針接到注射針筒尖端並旋轉鎖緊(見圖 3)。

從桌面移開前請先確認注射針已經鎖上螺式連接器。

將針頭套筆直地拉開，以免毀損針頭。

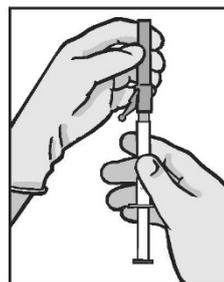
將預先充填好的注射筒移至投藥部位。

除去針頭套。

投藥前，必須用肉眼檢視注射液有無粒子或變色。

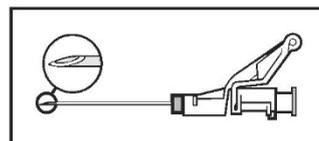
排除注射筒內過多的氣體。

圖 3



在臀部(臀部肌肉處)施行緩慢肌肉注射 ( 1-2 分鐘/注射 )。為了使用者方便，針頭「斜面朝上」的位置與桿臂朝上的方向一致 ( 見圖 4 )。

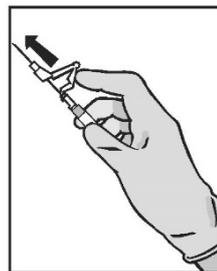
圖 4



注射之後，立即以單手指推動輔助槓桿啟動屏蔽機制(見圖 5)。

注意：啟動時注射針應遠離自己和別人。注意聽咔嚓聲，目視證實針尖完全被覆蓋。

圖 5



### 處理

預充填的注射器只供單次使用。

未使用的藥品或廢料應根據當地的規定處理。

修訂日期：2022 年 4 月

FASLODEX 是 AstraZeneca 集團的商標

製造廠名稱:Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG

製造廠地址:Schutzenstrasse 87, D-88212, Ravensburg, Germany

包裝廠名稱:AstraZeneca UK Limited

包裝廠地址:Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA

國外許可證持有者名稱：AstraZeneca UK Limited

國外許可證持有者地址：Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, UK

藥商名稱:臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

藥商地址:台北市敦化南路二段 207 號 21 樓

電話:(02)23782390