

CBR ^e	有 CB 的患者 比率(%)； 勝算比				
所有患者	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) ^a	36.2	32.3	1.19	0.74, 1.90	

^a Faslodex 適用於接受抗雌激素治療時，疾病復發或惡化的患者。AI 子群體的結果尚無定論。

^b OS 係指在 75%患者死亡時的更新和最終存活分析。

^c 在 50%患者死亡時的初始總存活分析和 75%患者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。

^d ORR 是以那些在基線時可評價療效的患者中評估(即在基線時有可測量疾病的患者：FASLODEX 500 mg 組 240 名患者與 FASLODEX 250 mg 組 261 名患者)。

^e 患者的完全反應、部分反應或疾病穩定最佳客觀反應 ≥ 24 週的患者。

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

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，這些患者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 的患者 83%有疾病惡化，而接受 anastrozole 的患者 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)。

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 μ g 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患者，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患者，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（Cmax）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 · Cmax 25.1 [35.3%] ng/ml · Cmin 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（Vd_{ss}）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、酮、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，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（t1/2）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。

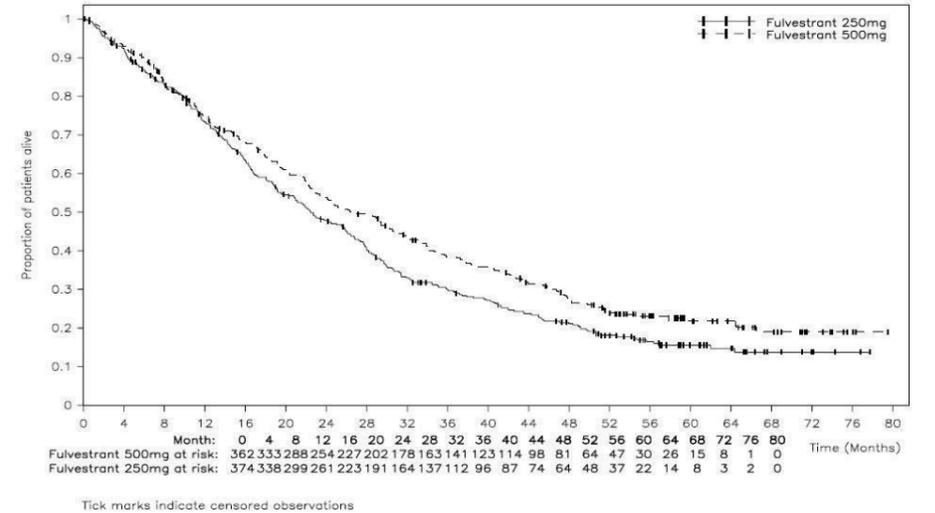
肝功能不全

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）病患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 之病患，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患者暴露量時(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。在為期两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

請參閱外包装上之有效期限。

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

請參閱外包装上之包裝規格。

處理與操作特別注意事項

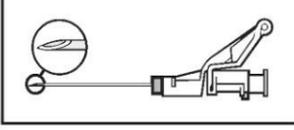
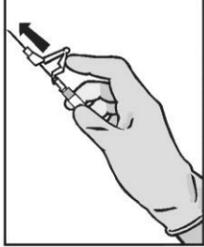
給藥說明

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：

<ul style="list-style-type: none">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)。	<p>圖 1</p>
<ul style="list-style-type: none">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)。	<p>圖 2</p>
<ul style="list-style-type: none">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。	<p>圖 3</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● 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)。 	<p>圖 4</p> 
<ul style="list-style-type: none"> ● 注射之後，立即以單手指推動輔助橫桿啟動屏蔽機制 (見圖 5)。 <p>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。</p>	<p>圖 5</p> 

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：2017 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

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：台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