

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

治療已接受輔助性抗雌激素療法，但疾病仍復發，或使用抗雌激素療法但疾病仍惡化的停經婦女，且其雌激素受體為陽性的局部晚期或轉移性乳癌。

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。

小兒科患者 :

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患者(肌酸酐清除率≥ 30 ml/min)無須調整劑量。對有重度腎功能不全的患者(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，因此用於這些患者時應小心謹慎(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患者不須調整劑量，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患者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。

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)

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患者，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患者(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患者。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患者時，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。

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。

生育能力、懷孕與授乳

有生育能力的婦女

應告知有生育能力的患者，在接受治療期間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)。患者若在使用 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 對駕駛或操作機的械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，有此不良反應的患者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 的 CONFIRM (D6997C00002 試驗)、FINDER 1 (D6997C00004 試驗)、FINDER 2 (D6997C00006 試驗)、及 NEWEST (D6997C00003 試驗)臨床試驗的綜合安全性分析的 FASLODEX 500 mg 治療群為根據。

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(≥1/10)、常見(≥1/100、<1/10)、不常見(≥1/1000、<1/100)。各頻率組內列出的不良反應嚴重程度依序遞減。

系統器官類別(SOC)	很常見 >10%	常見 ≥1 - <10%	不常見 ≥0.1% - <1%
神經系統障礙		頭痛	
胃腸障礙	噁心	嘔吐、腹瀉	
感染與寄生蟲感染		尿路感染	
皮膚與皮下組織障礙		皮疹	
肌肉骨骼和結締組織障礙		背痛 ^a	
代謝和營養障礙		厭食 ^a	
血管障礙		靜脈血栓性栓塞 ^a 、熱潮紅	
全身性的障礙和給藥部位狀況	衰弱無力 ^a 、注射部位反應 ^b		注射部位出血、注射部位血腫
免疫系統障礙		過敏反應	
肝膽障礙	肝酵素上升(ALT, AST,ALP) ^a	膽紅素上升 ^a	肝衰竭 ^c 、肝炎 ^c 、γ -GT 上升
生殖系統與乳房障礙			陰道念珠菌病、白帶、陰道出血
血液及淋巴系統			血小板計數降低

^a 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。

^b 注射部位反應並未包含注射部位出血和注射部位血腫。

^c 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患者人數)，等同於頻率分組中‘ 不常見’ 的類別。

藥物過量

在人體沒有發生用藥過量的臨床經驗。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 名患者於抗雌激素治療期間，疾病復發或惡化(AE 子群體，anti-estrogen subgroup)，313 名患者於 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%患者死亡時的最終 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 2。

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	95% CI	P 值
				(Hazard ratio)		
PFS	K-M 中位數以月計；危險比					
所有患者		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) ^a		5.4	4.1	0.85	0.67,1.08	0.195
更新的 OS ^b	K-M 中位數以月計；危險比					
所有患者		26.4	22.3	0.81	0.69,0.96	0.016 ^c
-AE 子群體 (n=423)		30.6	23.9	0.79	0.63,0.99	0.038 ^c
-AI 子群體 (n=313) ^a		24.1	20.8	0.86	0.67,1.11	0.241 ^c
▪ 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)		
				勝算比	95% CI	
ORR ^d	有 OR 的患者比率(%)；勝算比					
所有患者		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) ^a		7.3	8.3	0.87	0.30, 2.44	
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

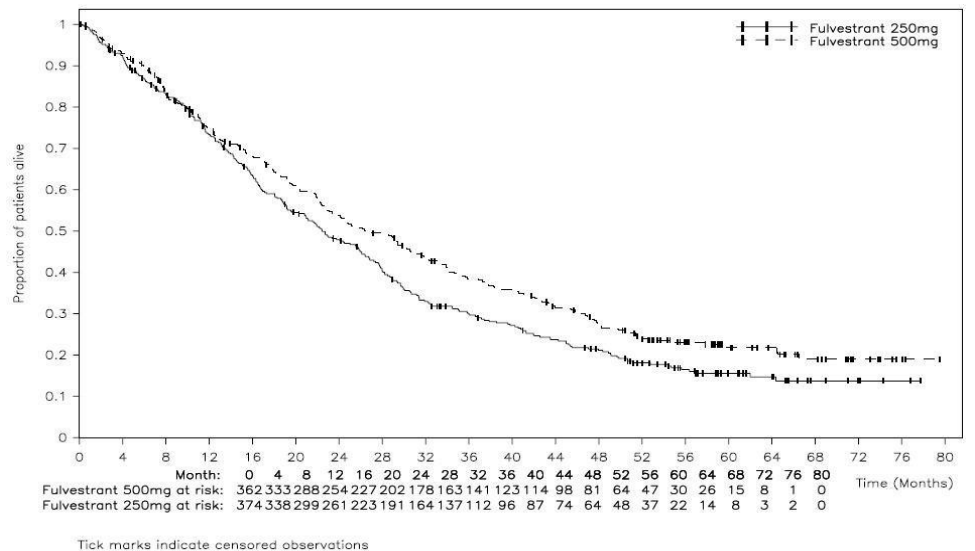


圖 1 顯示 CONFIRM 研究更新總存活期的 Kaplan-Meier 存活曲線圖

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、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，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(包括後腳掌跖骨曲)。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

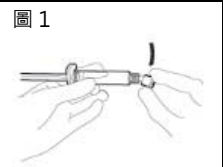
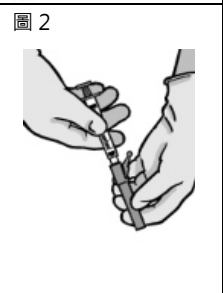
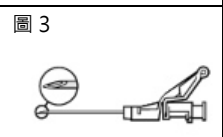
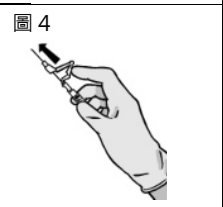
請參閱外包裝上之包裝規格。

處理與操作特別注意事項

給藥說明

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。

兩支注射箭各自：

<ul style="list-style-type: none">從外盒包裝取出玻璃注射筒，確認它未受損。 拆開注射筒螺式連接器上的白色塑膠蓋密封，用所附的橡膠頂帽除去蓋子(見圖 1)。	<p>圖 1</p> 
<ul style="list-style-type: none">剝開安全注射針(BD SafetyGlide)的外包裝。將注射針接到螺式連接器上(見圖 2)。 旋轉鎖緊。 旋轉將針頭鎖上螺式連接器。 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 2</p> 
<ul style="list-style-type: none">在臀部施行緩慢肌肉注射（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 3）。	<p>圖 3</p> 
<ul style="list-style-type: none">注射之後，立即以單手指推動輔助槓桿啟動屏蔽機制(見圖 4)。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>圖 4</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：2016 年 1 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