



諾曼癌素[®]糖衣錠25公絲

Aromasin[®] Sugar Coated Tablets 25mg

衛署藥輸字第023097號

成分

每一糖衣錠含有25公絲 exemestane。

劑型

糖衣錠。

灰白色圓形雙凸糖衣錠，一面標示7663。

臨床特性

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患者療效尚未確定。

用法用量

本藥須由醫師處方使用。

成年及老年患者

Aromasin[®]之建議使用量為每日服用一顆25公絲錠劑，宜飯後服用。

對於早期乳癌患者，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。

對於末期乳癌患者，除非腫瘤有明顯的生長，否則應持續給予Aromasin[®]。

肝腎功能不全之患者服用本藥時無須調整劑量。

兒童

不建議使用。

禁忌

對於Aromasin[®]錠劑主成分或賦形劑過敏的病人、停經前婦女、孕婦或授乳婦女皆不得使用本品。

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，以確定患者已停經。

對於肝腎不全的患者應小心使用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患者。

Aromasin[®]錠劑含有對羥基苯甲酸甲酯(methyl-p-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降低及骨折發生率升高的現象(參見藥效學性質)。在開始使用Aromasin[®]治療前，有骨質疏鬆或是骨質疏鬆高危險群婦女應先接受骨質密度儀檢查。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，對高危險群患者，仍應開始給予骨質疏鬆治療。對於使用Aromasin[®]的患者，應謹慎地定期監測。

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，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公絲的rifampicin及單一劑量25公絲的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。

懷孕與授乳

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，因此禁用於懷孕的婦女。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。

對駕駛及操作機械能力的影響

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

不良反應

所有以標準劑量每日25公絲之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患者中，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%)。

在整個晚期乳癌患者群中，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之正常藥理後果(如熱潮紅)。

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(> 10%)，常見(> 1%，< 10%)，少見(> 0.1%，< 1%)，罕見(> 0.01%，< 0.1%)。

代謝與營養障礙：

常見 厭食

精神障礙：

很常見 失眠

常見 抑鬱

神經系統障礙：

很常見 頭痛

常見 頭暈、腕道症候群

少見 嗜眠

血管障礙：

很常見 熱潮紅

胃腸障礙：

很常見 噁心

常見 腹痛、嘔吐、便秘、消化不良、腹瀉

皮膚與皮下組織障礙：

很常見 排汗增加

常見 皮疹、禿髮

肌肉骨骼與骨障礙：

很常見 關節與肌肉骨骼疼痛^(*)

常見 骨質疏鬆症、骨折

全身障礙與給藥部位狀況：

很常見 疲倦

常見 疼痛、周邊水腫

少見 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

血液與淋巴系統障礙

在晚期乳癌患者中，曾有少數血小板減少症及白血球減少症的報告。接受Aromasin[®]的患者中，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患者；可是患者的淋巴球平均數目並未隨著時間而發生明顯變化，病毒感染率亦未隨之增加。在早期乳癌臨床試驗接受治療的患者中並未觀察到這些現象。

肝膽障礙

曾發現肝功能檢驗參數(包括酵素、膽紅素及鹼性磷酸酶)上升的現象。

下表列出在早期乳癌研究(IES)中，患者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，發生胃潰瘍的患者大部份都是合併使用非類固醇抗發炎藥治療且(或)有過往病史的患者。

過量

臨床試驗顯示，對健康女性受試者給予高達Aromasin[®] 800公絲的單一劑量，以及對停經晚期乳癌婦女投予高達每天600公絲之劑量，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(以公絲/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，包括經常監測患者的生命徵象與密切觀察患者的狀況是必要的。

藥理特性

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

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公絲開始即可顯著降低血清中雌激素的濃度，而在10至25公絲的劑量時達到最大抑制作用(> 90%)。停經乳癌患者接受每日25公絲的劑量治療後，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含有氨基的衍生物所致。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(aldoosterone)的合成皆無可測出之作用，顯示Aromasin[®]對於其他參與類固醇合成過程的酵素具有選擇性，因此無須補充糖皮質酮或礦皮質酮。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。

早期乳癌的輔助性治療

一項多中心、隨機、雙盲試驗對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患者，再隨機接受3至2年的Aromasin®(每日25mg)或tamoxifen(每日20或30mg)，完成總共五年的荷爾蒙治療。

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, $p=0.04158$)。在整個研究病患群中，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： $p=0.0069$)。

對所有患者(意圖治療群體)和雌激素受體陽性患者的主要療效結果描述於下表：

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

* Log-rank檢定；ER+患者=雌激素受體陽性患者；

^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患者所進行的分析中，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%。

骨髓子研究的結果顯示，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%， $p=0.038$)。

子宮內膜研究的初步結果顯示，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%的患者會回復到正常厚度(<5 mm)。

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患者，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公絲的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)。

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公絲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。

代謝與排除：

Exemestane是藉CYP3A4同功酶氧化第六位置上的甲基(methylene)，或藉由醑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为投予劑量的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。

腎功能不全：

在有嚴重腎功能不全的患者($CL_{Cr} < 30$ 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。

肝功能不全：

在有中度或嚴重肝功能不全的患者，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。

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公絲之暴露量時，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。以雌大鼠進行的致癌性試驗在第92週終止，因為雌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酶有關，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患者在臨床上使用exemestane治療並無相關。

藥劑學特性

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)、羧丙甲纖維素(starch glycolate)、硬脂酸鎂、甘露醇、微晶纖維素、乙醇酸澱粉鈉(A) [sodium starch glycolate (A)]、聚山梨醇酯脂肪酸酯八十(polysorbate 80)

糖衣：羧丙甲纖維素、聚乙烯醇(polyvinylalcohol)、simethicone、聚乙二醇6000(macrogol 6000)、輕質碳酸鎂、蔗糖、二氧化鈦、對羥基苯甲酸甲酯(methyl-p-hydroxybenzoate)、十六烷基酯蠟(cetyl esters wax)、滑石、棕櫚蠟(carnauba wax)

油墨：乙醇、蟲膠、黑色氧化鐵(E172)、氧化鈦(E171)

配伍禁忌

無

架儲期

詳見外盒標示

包裝

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

使用說明

無特別要求

版本

SPC 20070906-1

製造廠：Pfizer Italia S.R.L.

地址：Via del Commercio, 63046 Marino Del Tronto, Ascoli Piceno, Italy

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：台北縣淡水鎮中正東路二段177號