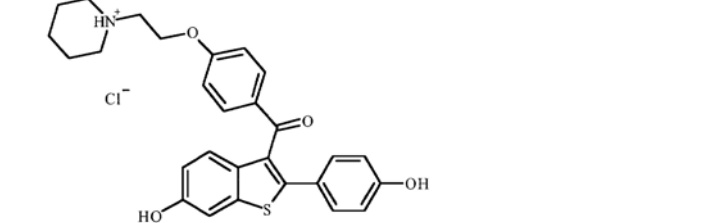


## “西班牙禮來”鈣穩膜衣錠 60 公絲 EVISTA 60mg film coated tablets (Raloxifene)

EVISTA (raloxifene hydrochloride) 是一種具有選擇性的雌激素接受體調節劑 (SERM)，屬 benzothiophene 類化合物。化學結構式如下：



化學命名為 methanone, [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b] thien-3-yl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-hydrochloride。化學式為 C28H27NO4S•HCl，分子量為 510.05。Raloxifene HCl 為灰白色至淺黃色固體，極微溶於水中。EVISTA 劑型為口服錠劑。每個膜衣錠含 60 mg raloxifene HCl 分子含量相當於 55.71 mg free base。賦形劑含：anhydrous lactose、carnauba wax、crospovidone、Color Mixture White YS-1-18027-A、Edible Blue Ink、lactose monohydrate、magnesium stearate、polysorbate 80、povidone。

**臨床藥理**

**作用機轉**

卵巢切除後或停經後雌激素降低，導致骨質吸收增高、加速骨質流失和骨折的危險性大大增加。由於代償性增加的造骨作用不足以補償吸收的流失，初期骨質流失快速。除雌激素減低外，與年齡相關的成骨細胞或其前驅物功能不全，可能導致吸收與造骨間的不均衡。這些變化可能導致有些婦女的骨質大量流失，骨質疏鬆症，增加骨折的危險性，特別是在脊椎、髖骨、腕部。停經後婦女最常發生的骨質疏鬆症骨折是脊椎骨折。

Raloxifene 的生理作用，主要經由與雌激素接受體的結合調控，結合後造成一些雌激素途徑的活化或阻斷。由此，raloxifene 是一種具有選擇性的雌激素接受體調節劑SERM。Raloxifene 降低骨骼的吸收作用，並且減少骨酪轉換至停經前的生化指標。此效果表現在血清和尿液中骨酪替換指標的減少，根據放射性鈣的動力學研究，骨酪吸收作用的降低，可增加骨密度及降低骨折的發生率。Raloxifene 亦在脂質代謝產生效應。Raloxifene 降低總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇，並不會增加三酸甘油脂(見注意事項)。沒有改變高密度脂蛋白膽固醇總值。臨床前資料顯示 raloxifene 是子宮與乳房組織的雌激素拮抗劑。經由 42 個月的臨床試驗數據，顯示 EVISTA 對於子宮與乳房組織沒有雌激素類似效應。

**藥物動力學**

在超過 3000 名停經後婦女的選擇性 raloxifene 骨質疏鬆治療及族群的預防試驗中，評估 raloxifene 因素。一般的藥理學研究(292 名停經後婦女)，亦可獲得藥物動力學數據。Raloxifene 顯示多數藥動參數在受試者個人的數據中高變化性 (約 30%變化係數)。表 1 簡述 raloxifene 的藥動參數。

**吸收:**

Raloxifene 口服後迅速被吸收，單次口服劑量的大約 60 %被吸收。進入全身系統前廣泛的被葡萄糖苷酸化。絕對生體可用率是 2.0 %。達到平均最高血漿濃度的時間及生體可用率決定於 raloxifene 及其葡萄糖苷酸化代謝物的全身性互換及腸肝循環。

Raloxifene HCl 與標準高熱量食物併用，會增加 raloxifene 的吸收(C<sub>max</sub> 28 %，AUC 16%)，但並不引致全身暴露量有臨床上的顯著變化。服用 EVISTA 不受食物影響。

**分佈:**

Raloxifene HCl 單次口服劑量範圍從 30 至 150 mg，擬似分佈體積為 2348 L/kg，與劑量無關。

Raloxifene 和 monoglucuronide conjugates 與血漿蛋白的結合率很高 (95 %)。Raloxifene 亦與 albumin 及 α1-acid glycoprotein 結合，但不與 sex-steroid 結合 globulin。

**代謝:**

經由口服 C<sup>14</sup>-labeled raloxifene 確人體內 raloxifene 的生物轉化與分佈動向現象。Raloxifene 經過大量的 first-pass 代謝成 glucuronide conjugates：raloxifene-4'-glucuronide、raloxifene-6-glucuronide 和 raloxifene-6',4'-diglucuronide。目前未測到有其他代謝物，證明 raloxifene 不會由 cytochrome P450 pathway 代謝。未被 conjugation 的原型 raloxifene 低於血漿中 radiolabeled 總量的 1 %。Raloxifene 與其 glucuronides 在血漿濃度曲線的最終對數線性部份大體上是平行的，此結果與 raloxifene 和 glucuronide 代謝物的互換現象一致。

靜脈用法後，raloxifene 以近似肝臟血管流速清除。表面口服清除率為 44.1L/kg·hr。Raloxifene 和其 glucuronide conjugates 藉可逆性全身代謝與腸肝循環互換，使血漿排除半衰期在口服後延長至 27.7 小時。

從單次口服劑量的結果可預測重覆投予後的藥物動力學。長期服用後，清除率範圍為 40- 60 L/kg·hr。增加 raloxifene HCl 劑量 (30-150 mg) 的結果使血漿的時間-濃度曲線下面積(AUC)成幾乎正比增加。

**排泄:**

Raloxifene 主要由糞便排泄，少於 0.2 %原型由尿中排泄。少於 6 %以 glucuronide conjugates 從尿中排除。

	表 1 健康停經後婦女的 raloxifene 藥動參數				
	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)/ (mg/kg)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a</sup> (ng·hr/mL)/ (mg/kg)	CL/F (L/kg·hr)	V/F (L/kg)
單次劑量					
平均	0.50	27.7	27.2	44.1	2348
CV (%)	52	10.7– 273 <sup>b</sup>	44	46	52
多次劑量					
平均	1.36	32.5	24.2	47.4	2583
CV (%)	37	15.8– 86.6 <sup>b</sup>	36	41	56

 C<sub>max</sub> = 最高血漿濃度，t<sub>1/2</sub>= 半衰期， AUC = 曲線下面積，CL =清除率，V = 分佈體積，F = 生體可用率，CV =變化係數<sup>a</sup> 依劑量(mg)及體重(kg)調整<sup>b</sup> 半衰期範圍

**特殊族群:**

**老年人**- Raloxifene 藥動學在老年族群中並不受年齡(42 至 84 歲)影響。

**小兒科**- 目前尚未評估 raloxifene 在小兒族群的藥動學。

**性別**- 在年齡相近的自願參加女性及男性中，以 lean body weight 做調整的全身暴露量與清除率，並無明顯差異。**人種**- 在 1712 名婦女包括 97.5%白人、1.0%亞洲人、0.7%西班牙裔人和 0.5%黑人的骨質疏鬆症治療試驗，以及 1053 名婦女包括 93.5%白人、4.3%西班牙裔人、1.2%亞洲人和 0.5%黑人的預防試驗中，研究因不同人種的藥動差異。這些族群中，raloxifene 的血漿濃度無明顯差異；然而，人種的影響仍無法確定。

**腎功能不全**－極微量的 raloxifene 從尿中排除，因此並未進行腎功能不全病人的研究。在骨質疏鬆症治療及預防的試驗中，低 creatinine 清除率(21mL/min)與正常清除率值的婦女，raloxifene 與代謝物的濃度相類似。

**肝功能不良**－有肝硬化和總血清膽紅素量範圍由 0.6 至 2.0 的肝功能不良(Child-Pugh Class A)病患，研究單次劑量的藥物動力學。Raloxifene 的血漿濃度約比控制組高 2.5 倍，而且與膽紅素的濃度有關。肝功能不良患者的安全性與療效目前尚未有進一步的評估(見警語)。

**藥物交互作用**

臨床上年重大的藥物交互作用於注意事項中討論。

Ampicillin 與 Amoxicillin - 與 ampicillin 併用，raloxifene 的最高濃度降低 28%，總吸收量降低 14%。與因抗生素減少發生的腸肝循環降低相符合。全身暴露量和排除速率並不受影響，所以 raloxifene 可與 ampicillin 併用。在骨質疏鬆症治療試驗中，與 amoxicillin 併用，raloxifene 的血漿濃度無明顯差異。

Antacids - 同時服用含有碳酸鈣或氫氧化鋁或氫氧化鎂的制酸劑不會影響 raloxifene 的全身暴露量。

Corticosteroids－停經後婦女長期服用 raloxifene 不會影響單一口服劑量 methylprednisolone 的藥物動力學。

Cholestyramine－見注意事項。

Cyclosporine－目前尚未評估 EVISTA 與 cyclosporine 併用。

Digoxin－Raloxifene 不會影響 digoxin 的藥物動力學。

Warfarin－見注意事項。

**動物藥理學**

對於卵巢切除的老鼠和猴子曾檢查 raloxifene 治療的骨骼作用。Raloxifene 預防老鼠卵巢切除後，骨質吸收和骨質流失的加速。Raloxifene 於骨骼強度的作用雖確定，但會因時間改變。獼猴以 raloxifene 治療或併用雌激素 2 年，就骨骼週期論，約相當人類 6 年。Raloxifene 和雌激素抑制骨骼替換，增加腰椎及脛骨內側鬆質骨的骨密度(BMD)。動物試驗顯示脊椎壓迫性斷裂力與腰椎 BMD 有確實關聯性。老鼠和猴子骨骼組織形態檢查，沒有發現礦物質化缺損、不規則骨(woven bone)或骨髓纖維化。結果和放射鈣動力學與骨骼代謝指標的人類研究數據相符，且與 EVISTA 當骨酪抗吸收劑的作用符合。

**臨床研究**

EVISTA 減低患骨質疏鬆症停經後婦女發生脊椎骨折的危險性。並且 EVISTA 增加髖骨、脊椎及全身的 BMD。無骨質疏鬆症的初期停經後婦女(正常或低 BMD 無骨折)，相對於只服用鈣鈣 24 個月，EVISTA 增加髖骨、脊椎及全身的骨密度。在髖骨骨密度的作用和脊椎類似。

**骨質疏鬆症的治療**

在一為期 3 年大型的隨機、安慰劑對照、雙盲、多國的治療骨質疏鬆症的試驗中，調查 EVISTA 對骨折發生率與患骨質疏鬆症停經後婦女的 BMD。所有脊椎骨折全以 X 射線診察；有些骨折有連連症狀(臨床骨折)。研究包含 7705 名患骨質疏鬆症停經後婦女，分為：a)低 BMD(脊椎或髖骨 BMD 較正常年輕婦女平均值低 2.5 SD)無脊椎骨折，或 b)一個或更多的脊椎骨折。參與研究的婦女平均年齡 67 歲(31 至 80 歲)，平均停經 19 年。每天服用一次 EVISTA 60 mg，增加脊椎和髖骨 BMD2-3 %。EVISTA 減少首次脊椎骨折的發生率，安慰劑組 4.3%，EVISTA 組 1.9% (相對的危險減低率=55%)；之後的脊椎骨折發生率，安慰劑組 20.2%，EVISTA 組 14.1% (相對的危險減低率=30%) (表 2)。所有參與研究的婦女均服用鈣(500 mg/day)及維生素 D (400-600 IU/day)。EVISTA 減少脊椎骨折發生率不論病患在試驗中是否發生骨折。脊椎骨折發生率的減少量更大於 BMD 的增加。

	表 2 EVISTA 對脊椎骨折危險性的作用		
	病患人數	絕對危險減低率	相對的危險減低率 (95% CI)
X 射線診察骨折 <sup>a</sup>	EVISTA	安慰劑	

無骨折病患 <sup>a</sup>	n=1401	n=1457		
一個以上新脊椎骨折的病患 (%)	27 (1.9%)	62 (4.3%)	2.4%	55% (29%, 71%)
一個以上骨折的病患 <sup>a</sup>	n=858	n=835		
一個以上新脊椎骨折的病患	121 (14.1%)	169 (20.2%)	6.1%	30% (14%, 44%)

**全身性脊椎骨折**

全部病患	n=2557	n=2576		
一個以上新臨床性(疼痛)脊椎骨折的病患	47 (1.8%)	81 (3.1%)	1.3%	41% (17%, 59%)

<sup>a</sup> 病患包括基線與至少一次的追加 X 射線

BMD 在每一骨骼部位的平均百分比改變，EVISTA 組統計上顯著高於安慰劑組 (表 3)。

 表 3 治療骨質疏鬆症試驗中，EVISTA(每天一次 60 mg)與安慰劑比較之 BMD 相對增加率 (平均增加百分比)<sup>b</sup>

	時間		
部位	12 個月	24 個月	36 個月
腰椎	2.0	2.6	2.6
股骨頭	1.3	1.9	2.1
超末梢桡骨	ND	2.2	ND
末梢桡骨	ND	0.9	ND
全身	ND	1.1	ND

所有 BMD 增加率顯著 (p < 0.001)。

<sup>a</sup> 意向治療分析(intent-to-treat analysis)；持續最後觀察。

<sup>b</sup> 所有參與研究的婦女均服用鈣及維生素 D。

ND = not done (全身及桡骨 BMD 僅測量 24 個月)。

骨質過度流失或發生多重脊椎骨折時，應停止試驗。安慰劑組的中止比率(3.7%)統計上明顯高於 EVISTA 組(1.1%)。

**骨質疏鬆症的預防**

三個隨機、安慰劑對照、雙盲的預防試驗，調查 EVISTA 在停經後婦女的 BMD 作用，包含(1)北美洲，544 名婦女；(2)歐洲，601 名婦女；(3)國際性，619 名已進行過子宮切除術的婦女。所有參與研究的婦女均補充鈣(400-600 mg/day)，平均年齡 54 歲，平均停經 5 年(停經 1 年內至 15 年以上)。多數參與研究的婦女為白人(93.5%)。包括脊椎 BMD 介於正常年青族群平均值的 2.5 SD 和 2 SD 之間的婦女。三個試驗的平均 T scores (高或低於正常年青族群平均值 SD 數)為-1.01 至 -0.74 脊椎 BMD，包含正常和低 BMD 的婦女。以 dual-energy x-ray absorptiometric (DXA)測量髖骨、脊椎及全身 BMD，相對於僅補充鈣，EVISTA(每天一次 60 mg)明顯增加骨質。與安慰劑組比較，三個試驗中每一個 BMD 的增加率統計上在 12 個月顯著，24 個月時保持(表 4)。安慰劑組 24 個月期間約降低 1% BMD。

 表 4 三個預防骨質疏鬆症試驗中，EVISTA(每天一次 60 mg)與安慰劑<sup>a</sup>在 24 個月<sup>b</sup>時比較之 BMD 相對增加率(平均增加百分比)

	試驗		
部位	北美洲 (NA)	歐洲 (EU)	國際性 (INT) <sup>c</sup>
	%	%	%
全髖骨	2.0	2.4	1.3
股骨頭	2.1	2.5	1.6
粗隆(Trochanter)	2.2	2.7	1.3
粗隆間(Intertrochanter)	2.3	2.4	1.3
腰椎	2.0	2.4	1.8

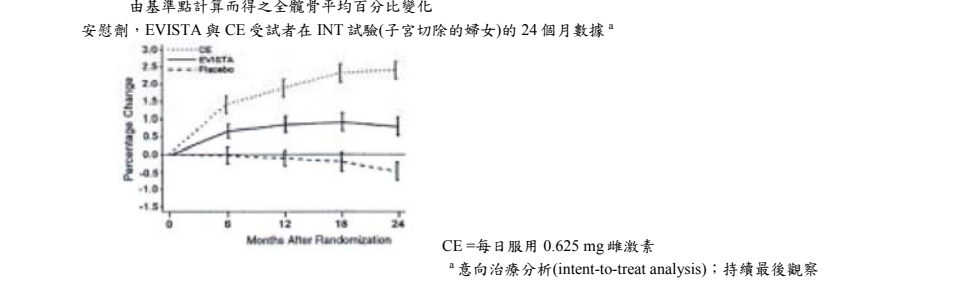
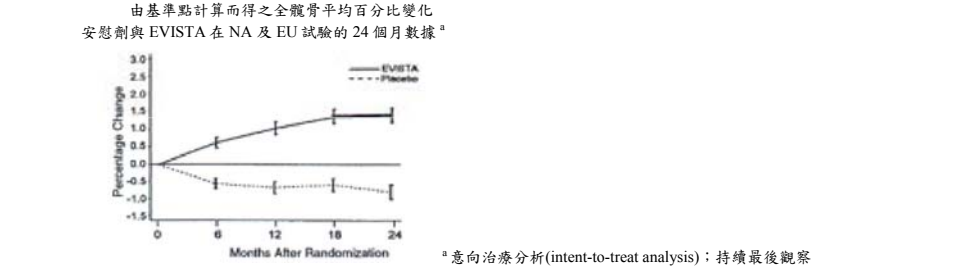
所有 BMD 增加率顯著 (p ≤ 0.001)

<sup>a</sup> 所有參與研究的婦女均服用鈣。

<sup>b</sup> 意向治療分析(intent-to-treat analysis)；持續最後觀察。

<sup>c</sup> 所有參與研究的婦女已進行過子宮切除術。

與安慰劑組比較，EVISTA 增加全身 BMD1.3% -2.0%，及 Ward’s Triangle (髖骨)3.1%-4.0%。EVISTA 在前臂 BMD 作用，三個試驗並沒有的一致性。歐洲(EU) 試驗中，EVISTA 可預防超末梢桡骨的骨質流失，然北美洲 (NA) 試驗中卻不會。



**骨骼替換的評估**

在一 31 週、開放式標籤(open-label)、放射性鈣的動力學研究中，33 位初期停經後婦女隨機分組以治療 EVISTA 每天一次 60 mg，週期性雌激素/黃體素(每月的前 2 週每日服用 0.625 mg 雌激素與 5 mg medroxyprogesterone acetate [荷爾蒙補充療法 HRT])，或是不治療。EVISTA 或 HRT 療法皆減少骨骼的吸收作用且使鈣平衡朝正向移動(EVISTA 組為-82 mg Ca/day和+60 mg Ca/day，HRT 組為-162 mg Ca/day 和+91 mg Ca/day)。在骨質疏鬆症治療及預防的試驗中，EVISTA 療法持續且統計上顯著抑制骨質吸收和造骨作用；此效果表現在血清和尿液中骨骼替換指標的變化(如 bone-specific alkaline phosphatase、osteocalcin 和 collagen breakdown products)。在 3 個月明顯可見骨骼替換指標的抑制，且在 36 個月及 24 個月期間亦可持續觀察到。

**骨骼的組織形態測量**

治療試驗中，獲得骨骼切片在基礎點和 2 年療程後的定性及定量組織形態測量。共有 56 對切片可供所有指數評估。EVISTA 治療的病患中，每組織容積的造骨作用率統計上明顯降低，與骨骼替換降低一致。維持正常骨骼品質，特別是 2 年療程後，沒有發現軟骨病、骨髓纖維化、細胞毒性或不規則骨(woven bone)。在礦質化骨骼給予 fluorochrome 質後，進行人類骨脊(iliac crest)切片組織形態評量，測定 raloxifene 在組織及細胞的作用。在一 6 個月試驗中，停經後白人婦女給予每天一次 60 mg EVISTA 或 0.625 mg 雌激素，測量治療前與治療後的骨骼切片，確定 EVISTA 在骨骼組織形態的作用。在基礎點和 6 個月療程後，採取 10 名 EVISTA 組和 8 名雌激素組可評估的骨骼切片。雖然在統計學上差異性並不顯著，雌激素比 EVISTA 減低較多的造骨作用率/骨骼容積和活化頻率的最初療效參數。以 EVISTA 和雌激素治療婦女的骨骼，皆沒有發現礦物質化缺損、不規則骨 (woven bone) 或骨髓纖維化。

**對脂質代謝的影響**

在一 6 個月，390 位停經後婦女評估 EVISTA 對選定脂質部位和凝血因素的影響。EVISTA 和連續口服混合的雌激素/黃體素(0.625 mg 雌激素與 2.5 mg medroxyprogesterone acetate [HRT])與安慰劑相比較(表 5)，EVISTA 降低血清總膽固醇及低密度脂蛋白(LDL)膽固醇，對血清高密度脂蛋白(HDL)膽固醇或三酸甘油脂沒有效果。此外，EVISTA 統計上明顯降低血清纖維蛋白元和脂蛋白類。

表 5 EVISTA(每天一次 60 mg)與口服 HRT 對選定脂質部位和凝血因素的影響(共 6 個月)－平均百分比變化

	治療組別		
	EVISTA (N=95)	HRT (N=96)	安慰劑 (N=98)
<b>終點</b>	%	%	%
總膽固醇	-6.6 <sup>a</sup>	-4.4 <sup>a</sup>	0.9
LDL 膽固醇	-10.9 <sup>a</sup>	-12.7 <sup>a</sup>	1.0
HDL 膽固醇	0.7 <sup>b</sup>	10.6 <sup>a</sup>	0.9
HDL-2 膽固醇	15.4 <sup>b</sup>	33.3 <sup>a</sup>	0.0
HDL-3 膽固醇	-2.5 <sup>ab</sup>	2.7	0.0
纖維蛋白元	-12.2 <sup>ab</sup>	-2.8	-2.1
脂蛋白類	-4.1 <sup>ab</sup>	-16.3 <sup>a</sup>	3.3
三酸甘油脂	-4.1 <sup>b</sup>	-20.0 <sup>a</sup>	-0.3
胞漿素原活化抑制劑-1	-2.1 <sup>b</sup>	-29.0 <sup>a</sup>	-9.4

HRT =持續雌激素/黃體素(0.625 mg 雌激素與 2.5 mg medroxyprogesterone acetate)

<sup>a</sup> 明顯差別於安慰劑組(p<0.05)

<sup>b</sup> 明顯差別於 HRT 組(p<0.05)

骨質疏鬆症治療(36 個月)及預防(24 個月)的試驗，和 6 個月試驗結果一致，與安慰劑相比，EVISTA 統計上明顯降低血清總膽固醇(5-6%)及低密度脂蛋白(LDL)膽固醇(8-10%)，對高密度脂蛋白(HDL)膽固醇或三酸甘油脂沒影響。因 EVISTA 降低總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇而引發心血管疾病的影響，目前正研究中。

**對子宮的影響**

在治療骨質疏鬆症的試驗中，每年對試驗族群(1781 位病人)評估一次子宮內膜厚度達 3 年。安慰劑組在治療 3 年後，子宮內膜厚度平均減少 0.27mm，EVISTA 治療的婦女，平均增加 0.06mm。參與病患並無排除已患子宮內膜或子宮疾病者。此試驗沒有特地設計檢測子宮內膜息肉。36 個月後，1999 位安慰劑組中有 17 位，1948 位 EVISTA 組中有 37 位，以及 2010 位 raloxifene HCl (120mg/day)組中有 31 位，曾有臨床或組織性良性子宮內膜息肉報告。在 EVISTA 組和安慰劑組間，子宮內膜癌、陰道出血或陰道分泌物增加的發生率沒有差別。安慰劑對照組的預防試驗中，每 6 個月(至 24 個月)以陰道超音波(TVU)檢查子宮內膜厚度。在所有劑量的試驗組中，從 831 位婦女，2978 個陰道超音波檢查，發現安慰劑組 2 年後平均增加 0.04mm，EVISTA 治療的婦女，平均增加 0.09mm。Raloxifene 治療的婦女其子宮內膜厚度測量與安慰劑組沒有明顯分別。在陰道出血的發生率中，raloxifene 和安慰劑組之間並無差別。

在一 6 個月，18 位停經後婦女的試驗中，比較 EVISTA 和雌激素(0.625 mg /day [ERT])。ERT 組發現對子宮內膜息肉有終點刺激性作用，在 EVISTA 組未觀察到。所有 EVISTA 組婦女的樣品均測試到非增生子宮內膜。



在一 12 個月對子宮影響的試驗中，比較高劑量 raloxifene HCl (150mg/day)和 HRT。基本上，43 位 raloxifene 治療組婦女及 37 位 HRT 組發現有非增生子宮內膜。試驗完成後，所有 raloxifene 治療組婦女維持非增生子宮內膜，13 位 HRT 組發展成增生性改變。而且，HRT 顯著增加子宮體積，raloxifene 沒有子宮體積增加的現象。因此，以 2 倍以上的 raloxifene 建議劑量治療，並無測試到對子宮內膜有終點刺激性作用。與安慰劑比較，EVISTA 並未增加卵巢癌的危險性。

**對乳房的影響**

綜觀所有以安慰劑做對照組的臨床試驗，EVISTA 發生乳房疼痛或壓痛的頻率和嚴重度與安慰劑組沒有差別。與單獨服用雌激素或併服黃體素比較，EVISTA 明顯產生較少乳房疼痛或壓痛(見副作用及表 6)。所有至少 12 個月以安慰劑做對照組的臨床試驗中，定期每年或每 2 年執行一次乳房 X 光攝影。獨立再審查決定出 25 個 (raloxifene 和安慰劑混合)代表新診斷的侵入性乳癌病例。7108 位隨機給予 raloxifene 婦女中，發現每 19381 隨訪病患-年中有 10 個侵入性乳癌病例(每 1000 有 0.52)。3467 位隨機給予安慰劑婦女中，發現每 9250 隨訪病患-年中有 15 個侵入性乳癌病例(每 1000 有 1.62)。Raloxifene 對減輕乳癌危險性的作用尚未建立。

**適應症:**預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症。

**說明:**

婦女不論接受骨質疏鬆症預防或治療，若自食物中攝取鈣質和/或維生素 D 的量不足，必須補充鈣質和維生素 D。停經後骨質疏鬆症的診斷，可根據病史或骨鬆骨折的 X 射線診察資料，骨質密度測量，或脊椎壓碎性骨折的身體徵狀(如身高降低，背部駝彎。尚無單一臨床發現或試驗結果可確定符合骨鬆骨折的危險性。臨床評估仍有助於確認危險性的增加。普遍被接受的危險因素包括白人 or 亞洲血統、瘦的人、早期缺乏雌激素、吸煙、喝酒、低鈣飲食、久坐的生活型式和有骨質疏鬆家族史。血清和尿液中升高的骨齡替換，骨質密度測量技術測得的低骨質(比正常成年婦女至少低 1SD)，亦是可預估的跡象。越多臨床危險因素，越可能發展成停經後骨質疏鬆症。

**禁忌:**

授乳婦女或已懷孕或有可能懷孕的婦女禁用 EVISTA。孕婦服用 EVISTA 可能對胎兒造成傷害。兔子試驗中，投予劑量 ≥0.1 mg/kg (≥0.04 倍的人類劑量,mg/m<sup>2</sup>) 發生流產、低速率的胎兒心跳異常(心室中隔缺損)，胎兒投予劑量 ≥10 mg/kg (≥4 倍的人類劑量, mg/m<sup>2</sup>) 觀察到水腦。老鼠試驗中，投予劑量 ≥1 mg/kg (≥0.2 倍的人類劑量, mg/m<sup>2</sup>) 發生胎兒生長遲緩和異常(波浪肋骨、腎臟氣穴現象)。給予妊娠與授乳期間的老鼠 0.1–10 mg/kg (0.02-1.6 倍的人類劑量, mg/m<sup>2</sup>) 的劑量，產生分娩延遲及中斷，新生兒存活率降低，身體生長變化，成長中依性別與年齡而減緩，腦下腺荷爾蒙含量改變，後代的淋巴區隔空間縮小。在 10 mg/kg 的劑量，raloxifene 會中斷分娩，導致母親與子女的死亡及不健全。對成年後代(4 個月大)的影響有子宮發育不全和繁殖力降低；沒有觀察到卵巢或陰道病理學。如病患在懷孕期間服用此藥或服藥期間懷孕，應告知病患胎兒可能受到傷害。現患有或曾有靜脈血栓性栓塞(VTE)的婦女禁用 EVISTA，包括深部靜脈血栓、肺栓塞及視網膜靜脈血栓。EVISTA 禁用於已知對 raloxifene 或錠劑其他成份過敏的病人。

**警語**

靜脈血栓性栓塞－臨床試驗中，EVISTA 治療的婦女有增加靜脈血栓性栓塞(深部靜脈血栓和肺栓塞)的危險性。其他靜脈血栓性栓塞也可能發生。也曾有頻繁的報告較不嚴重的淺部血栓靜脈炎。在治療的第一個 4 個月內，深部靜脈血栓和肺栓塞的危險性最大。其危險性與荷爾蒙補充療法相當。無法行走會增加靜脈血栓性栓塞危險性，應在至少 72 小時前或長時間無法行走時(如手術後恢復、長期臥床)停用 EVISTA。要一直到病患行動能力完全恢復後才可繼續使用。另外，應告知服用 EVISTA 的婦女，長期旅行之間定期的活動。當病患有任何原因引起的靜脈血栓性栓塞危險性時，如充血性心衰竭、淺部血栓靜脈炎和，應考慮危險及獲益的平衡。停經前使用－EVISTA 不適用於停經前。停經前婦女使用 EVISTA 的安全性尚未建立，不建議使用(見禁忌)。

肝功能不良－有肝硬化和總血清膽紅素量範圍由 0.6 至 2.0 mg/dL 的肝功能不良(Child-Pugh Class A)病患，研究單次劑量的藥物動力學。Raloxifene 的血漿濃度約比控制組高 2.5 倍，而且與膽紅素的濃度有關。肝功能不良患者的安全性與療效目前尚未有進一步的評估。

**注意事項**

一般

同時服用雌激素療法－未來的臨床試驗並不研究 EVISTA 與全身性雌激素或荷爾蒙補充療法(ERT 或 HRT)併用，因此不建議同時服用全身性雌激素。

脂質代謝－EVISTA 降低血清總膽固醇及低密度脂蛋白(LDL)膽固醇 6-11%，對高密度脂蛋白(HDL)膽固醇或三酸甘油脂的血清濃度沒影響。對於可能需治療高脂質血症的病患，醫師應考慮此影響以決定治療方式。

部份的臨床數據顯示，曾因口服雌激素或雌激素加黃體素導致高三酸甘油酯血症(>5.6 mmol/L 或>500 mg/dL)的婦女，服用 EVISTA 也可能出現高三酸甘油酯反應。因此，有此病史的婦女服用 EVISTA 必須監測其三酸甘油酯濃度。

尚未研究 EVISTA 與降脂藥物併用。

子宮內膜－EVISTA 不會造成子宮內膜增生(見臨床研究及副作用)。不明原因的子宮出血，應有臨床檢查治療。

乳房－EVISTA 與乳房擴大、乳房疼痛或乳癌的危險性升高無關(見臨床研究及副作用)。必須檢查任何在 EVISTA 治療期間發生的不明原因乳房異常。

乳癌病史－尚未充分研究 EVISTA 使用於先有乳癌病史的婦女。

男性的使用－安全性與療效尚未評估。

病人須知

安全與有效的服用 EVISTA，醫師應告知病患以下：

無法行走－應在至少 72 小時前或長時間無法行走時(如手術後恢復、長期臥床)停用 EVISTA，且應告知病患避免旅行時長期的活動限制，因會增加靜脈血栓性栓塞危險性。

熱潮紅－EVISTA 可能加快熱潮紅的發生，對雌激素缺乏所引起的熱潮紅無效。有些無症狀的病患可能在剛開始 EVISTA 療程時產生熱潮紅。

其他骨質疏鬆症預防和治療的測量－若病患自食物中攝取鈣質和/或維生素 D 的量不足，必須補充鈣質和維生素 D。亦須考慮體重相關的運動以及某些行為因素(如果存在的)修正，如吸煙和/或喝酒。

醫師應告知病患在開始 EVISTA 療程及重新給予處方時需詳讀包裝內之仿單。

**藥物交互作用**

Cholestyramine－Cholestyramine 是一種離子交換樹脂，減少單一劑量 raloxifene 60%的吸收及腸肝循環。不建議與 EVISTA 併用。即使無特定研究，其他陰離子交換樹脂預期有相似效果。

Wafarin－體外試驗中，raloxifene 不會與 warfarin 結合。單一劑量研究中，評估 EVISTA 與 warfarin (coumarin 衍生物)併用。Raloxifene 不會影響 warfarin 的藥動學。然而，單一劑量研究中觀察到凝血酵素原時間降低 10%。若 EVISTA 與 warfarin 或其他 coumarin 衍生物併用，在開始或停止 EVISTA 療程時，必須更嚴密監測凝血酵素原時間。

骨質疏鬆治療試驗中，與 warfarin 併用對 raloxifene 血漿中濃度並無臨床相關影響。

其他與蛋白高度結合的藥物－95%以上 Raloxifene 與血漿蛋白結合。其他與蛋白高度結合的藥物應不引起 EVISTA 在血漿中濃度的臨床相關變化。此外，骨質疏鬆治療試驗中，發現與其他蛋白高度結合的藥物(如 gemfibrozil)併服，對 raloxifene 血漿中濃度並無臨床相關影響。體外試驗中，raloxifene 不會與 phenytoin，tamoxifen 及 warfarin 結合。雖然沒有檢查報告，EVISTA 可能影響其他藥物與蛋白的結合，且與一些蛋白高度結合的藥物，如 diazepam，diazoxide 及 lidocaine 併服時，須謹慎。

**致癌性、突變性及生育傷害**

致癌性－在一個 21 個月的小白鼠致癌性研究中，母鼠投藥 9 到 242 mg/kg 卵巢腫瘤發生率增加，包括源自顆粒細胞／卵巢膜細胞的良性及惡性腫瘤，及源自上皮細胞的良性腫瘤。在此組的 raloxifene 全身暴露量(AUC)為停經後婦女服用 60 mg 的 0.3 到 34 倍。公鼠投與 41 或 210 mg/kg (4.7 或 24 倍的人類 AUC)時，睾丸間質細胞腫瘤及前列腺腺瘤及腺癌的發生率增加；若公鼠投與 210 mg/kg 時，前列腺平滑肌瘤細胞瘤的發生率增加。

在 2 年的大白鼠致癌性研究中，母鼠投與 279 mg/kg(400 倍的人類 AUC)發生源自顆粒細胞／卵巢膜細胞的卵巢腫瘤增加。在這些試驗中的母嚶齒類動物都是在有生育力的期間接受治療，其卵巢功能正常且對荷爾蒙的刺激具有高度反應。突變性－Raloxifene HCl 對於以下試驗並無基因毒性：有/無代謝刺激的細菌突變性 Ames test、大白鼠肝細胞的非排定 DNA 合成測定法、哺乳類細胞突變的小白鼠淋巴瘤分析、中國倉鼠卵巢細胞的染色體像差分析、中國倉鼠的體內染色體絲交換分析、小白鼠體內小核分析(in vivo micronucleus test)。

生育傷害－公鼠及母鼠在交配期前及之間投與每日劑量 ≥5 mg/kg(≥0.8 倍的人類劑量, mg/m<sup>2</sup>)，沒有發生懷孕。公鼠投與每日劑量高至 100 mg/kg (16 倍的人類劑量, mg/m<sup>2</sup>)至少 2 星期，對於精子的製造或品質或其繁殖能力並無影響。母鼠投與 raloxifene 0.1 到 10 mg/kg/day (0.02 到 1.6 倍的人類劑量, mg/m<sup>2</sup>)，會中斷動情週期及抑制排卵。這些 raloxifene 影響是可逆性的。另一個大白鼠研究，在著床期給與 ≥ 0.1 mg/kg(≥0.02 倍的人類劑量, mg/m<sup>2</sup>)，raloxifene 延遲並中斷胚胎著床，導致孕期延長和每胎的胎數降低。繁殖及發展影響的動物觀察結果與 raloxifene 的雌激素接受體活性一致。

懷孕級數 X (Pregnancy Category X)

已懷孕或有可能懷孕的婦女不應服用 EVISTA(見禁忌)。

**授乳**

授乳婦女不應服用 EVISTA(見禁忌)。Raloxifene 是否會分泌至乳汁中尚不清楚。

**小兒科**

小兒科病患不應服用 EVISTA。

**老年人**

在 7705 位停經後婦女的骨質疏鬆症治療試驗中，4621 位認為為老年人(65 歲以上)，其中 845 個大於 75 歲。年老及年輕停經後婦女在治療試驗中的安全性與療效是可比較的。

**副作用**

**骨質疏鬆症治療臨床試驗中**

在一大型(7705 個病患)、多國、安慰劑對照的骨質疏鬆症治療試驗中，評估 raloxifene 安全性。36 個月治療期間，5129 位婦女投與 raloxifene(2557 位 60 mg/kg 及 2572 位 120 mg/kg)。

多數發生在研究中的副作用輕微，通常不須中斷治療。

EVISTA 治療的婦女有 10.9%和安慰劑治療的婦女有 8.8 %因副作用而中斷治療。常見與 EVISTA 療法有關的副作用為熱潮紅及腿部痠痛。前 6 個月治療常見熱潮紅的報告，與之後的安慰劑治療並無不同。

**支持骨質疏鬆症預防的安慰劑對照臨床試驗中**

在 12 個 Phase 2 和 Phase 3 與安慰劑、雌激素及雌激素/黃體素補充療法(HRT)對照組的試驗中，主要調查 raloxifene 安全性。療程範圍 2 至 30 個月，共 2036 位婦女投與 raloxifene(371 位 10-50 mg/kg，828 位 60 mg/kg 及 837 位 120-600 mg/kg)。

多數發生在研究中的副作用輕微，一般不須中斷治療。

581 位 EVISTA 治療的婦女有 11.4%和 584 位安慰劑治療的婦女有 12.2 %因副作用而中斷治療。常見與 EVISTA 療法

有關的副作用為熱潮紅及腿部痠痛(表 6)。前 6 個月治療常見熱潮紅的報告。因熱潮紅引起的中斷率在 EVISTA 及安慰劑組間，並無明顯不同(分別為 1.7%及 2.2%)。

表 6 中列出副作用發生於骨質疏鬆症治療或預防安慰劑對照臨床試驗中，頻率≥2.0%且 EVISTA 治療的婦女多於安慰劑治療的婦女。副作用的記錄無原因歸屬。

	治療		預防	
	EVISTA N=2557(%)	安慰劑 N=2576(%)	EVISTA N=581(%)	安慰劑 N=584(%)
<b>全身系統</b>				
感染	A	A	15.1	14.6
流行性感官症狀	13.5	11.4	14.6	13.5
頭痛	9.2	8.5	A	A
腿部痠痛	7.0	3.7	5.9	1.9
胸痛	A	A	4.0	3.6
發燒	3.9	3.8	3.1	2.6
<b>心臟血管系統</b>				
熱潮紅	9.7	6.4	24.6	18.3
偏頭痛	A	A	2.4	2.1
暈厥	2.3	2.1	B	B
靜脈曲張	2.2	1.5	A	A
<b>消化系統</b>				
噁心	8.3	7.8	8.8	8.6
腹瀉	7.2	6.9	A	A
消化不良	A	A	5.9	5.8
嘔吐	4.8	4.3	3.4	3.3
胃酸	A	A	3.1	2.4
胃腸疾病	A	A	3.3	2.1
胃腸炎	B	B	2.6	2.1
<b>代謝及營養</b>				
體重增加	A	A	8.8	6.8
週邊水腫	5.2	4.4	3.3	1.9
<b>肌肉骨骼系統</b>				
關節痛	15.5	14.0	10.7	10.1
肌肉瀰痛	A	A	7.7	6.2
關節炎	A	A	4.0	3.6
肌腱疾病	3.6	3.1	A	A
<b>神經系統</b>				
抑鬱	A	A	6.4	6.0
失眠	A	A	5.5	4.3
眩暈	4.1	3.7	A	A
神經痛	2.4	1.9	B	B
感覺遲鈍	2.1	2.0	B	B
<b>呼吸系統</b>				
胃炎	7.9	7.5	10.3	6.5
鼻炎	10.2	10.1	A	A
支氣管炎	9.5	8.6	A	A
咽喉炎	5.3	5.1	7.6	7.2
咳嗽增加	9.3	9.2	6.0	5.7
肺炎	A	A	2.6	1.5
喉炎	B	B	2.2	1.4
<b>皮膚及四肢</b>				
紅疹	A	A	5.5	3.8
出汗	2.5	2.0	3.1	1.7
<b>特定感官</b>				
結合眼炎	2.2	1.7	A	A
<b>泌尿生殖系統</b>				
陰道炎	A	A	4.3	3.6
尿道感染	A	A	4.0	3.9
膀胱炎	4.6	4.5	3.3	3.1
白帶	A	A	3.3	1.7
子宮疾病 <sup>a,b</sup>	3.3	2.3	A	A
子宮內膜疾病 <sup>a</sup>	B	B	3.1	1.9
陰道出血	2.5	2.4	A	A
尿道疾病	2.5	2.1	A	A

A 安慰劑發生率高於或等於 EVISTA 發生率

B 發生率低於 2%，而 EVISTA 頻率較高。

<sup>a</sup> 包含子宮完好的病患在臨床試驗中，與子宮有關的副作用；預防試驗：EVISTA，n=354，安慰劑，n=364；治療試驗：EVISTA，n=1948，安慰劑，n=1999。

<sup>b</sup> 實際名詞與子宮內膜液更為有關。

**EVISTA 與荷爾蒙補充療法的副作用比較**

3 個預防骨質疏鬆症的臨床試驗中，比較 EVISTA 與荷爾蒙(雌激素與黃體素)補充療法(HRT)的副作用。表 7 所示副作用在其中一治療組中較常發生，任何一組的發生率 ≥2.0%。副作用的記錄無原因歸屬。

表 7 在 EVISTA 的預防骨質疏鬆症臨床試驗(每日 60mg)及連續性或週期性的荷爾蒙補充療法中的副作用報告，任何一組的發生率 ≥2.0%<sup>a</sup>

	EVISTA (N=317) %	HRT-連續性 (N=96) %	HRT-週期性 (N=219) %
<b>泌尿生殖</b>			
乳房疼痛	4.4	37.5	29.7
陰道出血 <sup>b</sup>	6.2	64.2	88.5
<b>消化</b>			
胃酸	1.6	12.5	6.4
<b>心臟血管</b>			
熱潮紅	28.7	3.1	5.9
<b>全身系統</b>			
感染	11.0	0	6.8
腹痛	6.6	10.4	18.7
胸痛	2.8	0	0.5

<sup>a</sup> 數據出自雙盲和開放式標籤(open-label)

<sup>b</sup> 包含子宮完好的病患在臨床試驗中，與子宮有關的副作用：EVISTA，n=290；HRT-連續性，n=67；HRT-週期性，n=217。

連續性 HRT = 0.625 mg 雌激素與 2.5 mg medroxyprogesterone acetate

週期性 HRT = 每日 0.625 mg 雌激素與 5 mg medroxyprogesterone acetate 併服 28 天，或在第 1 天至 14 天或第 17 天至 28 天與 0.15 mg norgestrel 併服。

**實驗變化**

EVISTA 治療期間觀察到以下的分析濃度變化：增加的血清總膽固醇，LDL 膽固醇，纖維蛋白元(fibrinogen)，apolipoprotein B 和脂蛋白藍(a)。EVISTA 會稍微增加荷爾蒙結合球蛋白的濃度，包括 sex steroid 結合球蛋白、thyroxine 結合球蛋白和 corticosteroid 結合球蛋白，即荷爾蒙總濃度增加。目前沒有發現這些荷爾蒙結合球蛋白的濃度改變會影響游離態 hormones 的濃度。

稍微減少的總血鈣鈣、無機磷鹽、總蛋白質和蛋白素較少於 ERT/HRT 減少的量。血小板數目輕微減少與 ERT 並無不同。

**安全性資料**

包含 17151 個病患，其中至少 10850 位婦女服用至少一劑量 raloxifene 的所有已完成及進行中的臨床試驗中，評估與雌激素有關的子宮內膜癌和乳房癌發生率。這些試驗含有超過 21000 病患-年的 raloxifene 暴露量及 58 個月的最高暴露量。

子宮內膜－相較於安慰劑組，raloxifene 並未增加子宮內膜癌的危險性。

乳房－相較於安慰劑組，raloxifene 並未增加乳房癌的危險性(見臨床研究，對乳房的影響)。

**上市後報告**

在上市後的副作用報告中，包括：極少 - 視網膜靜脈閉塞。

**過量**

尚未有人類服用過量的報告。在一個為期 8 週、63 位停經後婦女每天服用劑量 600 mg 的試驗中，有安全的耐受度。大白鼠和小白鼠投與單一口服劑量 5000 mg/kg(大白鼠為人類的 810 倍，小白鼠為人類的 405 倍, mg/m<sup>2</sup>)，或猴子投與 1000 mg/kg(80 倍的人類 AUC)，沒有發現死亡率。Raloxifene 沒有特別的解毒劑。

**用法用量**

建議劑量為每天口服一錠，任何時間均可，不受食物影響。

**包裝規格**

鈣鬆 60 mg 為白色、橢圓形的膜衣錠劑型。印有藍色 LILLY 及錠劑號碼 4165。

包裝: 2-1000 錠鋁箔包裝

儲存期: 2 年

**儲存時注意事項:**

貯存於 20°-25°C (68°-77°F) (見美國藥典(USP)之控制室溫)。短途運送至藥局、醫院和倉儲間，溫度可為 15°-30°C (59°-86°F)。

衛署藥輸字第 024023 號

本藥須由醫師處方使用

製造廠: Lilly S.A.

Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

藥 商: 台灣禮來股份有限公司

台北市復興北路 365 號 11 樓