



伏斯壯注射液 50毫克/毫升

Fustron solution for injection 50 mg/mL

衛部藥製字 第 061825 號

限由醫師使用

版本日期 2025-07-25

版次 4

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每瓶含有Fulvestrant 250毫克/5毫升

1.2 賦形劑

乙醇96%、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、蓖麻油

1.3 劑型

注射液

1.4 藥品外觀

無色至黃色的澄清黏稠溶液

2 適應症

2.1 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。

2.2 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。

2.3 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。

3 用法及用量

3.1 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500 mg，第二個月之後劑量為500 mg一個月一次。

與palbociclib併用時，Fustron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Fustron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，Fustron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Fustron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。

小兒科病人：

Fulvestrant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。

給藥方法

投與fulvestrant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。

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Fulvestrant時應注意鄰近下方的坐骨神經(見5.警語及注意事項)。

3.2 調製方式

本藥品僅供單次使用，使用前不需調製。

因本品未做配伍禁忌研究，所以不可與其他藥品混合。

3.3 特殊族群用法用量

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 ≥ 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5.警語及注意事項)。

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fulvestrant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4.禁忌、5.警語及注意事項、11.藥物動力學特性)。

4 禁忌

(依文獻記載)

- 對本品有效成分或任何賦形劑過敏者
- 懷孕與授乳(見6.1懷孕、6.2哺乳)
- 重度肝功能不全(見5.警語及注意事項、11.藥物動力學特性)
- 與palbociclib併用：請參閱palbociclib的仿單。
- 與abemaciclib併用：請參閱abemaciclib的仿單。

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

對於有輕度至中度肝功能不全的病人，使用fulvestrant時須小心(見3.1用法用量、4.禁忌、11.藥物動力學特性)。

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fulvestrant時須小心(見11.藥物動力學特性)。

Fulvestrant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8.副作用/不良反應)。將fulvestrant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fulvestrant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fulvestrant時應注意鄰近下方的坐骨神經(見8.副作用/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。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

5.3 操作機械能力

Fulvestrant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 fulvestrant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。

5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

5.5 其他注意事項

目前尚無資訊。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

懷孕期間禁止使用fulvestrant (見4.禁忌)。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10.3臨床前安全性資料)。病人若在使用 fulvestrant 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。

6.2 哺乳

使用fulvestrant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4.禁忌)。

6.3 有生育能力的女性與男性

有生育能力的婦女

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

生育能力

Fulvestrant對人類生育能力的影響尚未經研究。

6.4 小兒

Fulvestrant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。

6.5 老年人

目前尚無資訊。

6.6 肝功能不全

對於有輕度至中度肝功能不全的病人，使用fulvestrant時須小心（見3.1用法用量、4.禁忌、11.藥物動力學特性）。

6.7 腎功能不全

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fulvestrant時須小心(見11.藥物動力學特性)。

6.8 其他族群

目前尚無資訊。

7 交互作用

(依文獻記載)

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 (CYP 3A4的誘發劑)或ketoconazole (CYP 3A4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。

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。

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/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。

8.2 臨床試驗經驗

下列藥物不良反應(ADR)的頻率類別的計算是以比較fulvestrant 500 mg和fulvestrant 250 mg綜合安全性分析的fulvestrant 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]。

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. Fulvestrant單一療法曾被通報之藥物不良反應

系統器官類別(SOC)	很常見 > 10%	常見 $\geq 1 - < 10\%$	不常見 $\geq 0.1\% - < 1\%$
神經系統障礙		頭痛	
胃腸障礙	噁心	嘔吐、腹瀉	



系統器官類別(SOC)	很常見 > 10%	常見 ≥ 1 - < 10%	不常見 ≥ 0.1% - < 1%
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、坐骨神經痛、神經痛、周邊神經病變
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fulvestrant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、注射部位血腫、坐骨神經痛、神經痛和周邊神經病變。

^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病人人數)，等同於頻率分組中 '不常見' 的類別。

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($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $<1/10$)、少見($\geq 1/1,000$ 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 ^a	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 ^b	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 ^c	716 (82.1)	500 (57.3)	97 (11.1)
白血球減少症 ^d	424 (48.6)	254 (29.1)	7 (0.8)
貧血 ^e	258 (29.6)	45 (5.2)	2 (0.2)
血小板減少症 ^f	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	77 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
LD/肺炎 ^{a,i}	12 (1.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸道異常 極常見			
口腔炎 ^g	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 ^h	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			
疲倦	362 (41.5)	23 (2.6)	2 (0.2)
無力	118 (13.5)	14 (1.6)	1 (0.1)
發燒	115 (13.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
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fulvestrant (500 mg)與安慰劑併用fulvestrant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fulvestrant的abemaciclib曝露情形。

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

abemaciclib併用fulvestrant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fulvestrant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fulvestrant的病人有0.4%。

abemaciclib併用fulvestrant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fulvestrant的病人則無。

abemaciclib併用fulvestrant的病人有9%通報因不良事件而終止試驗治療，安慰劑併用fulvestrant的病人則有3%。abemaciclib併用fulvestrant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fulvestrant的病人有18位(4%)通報，安慰劑併用fulvestrant的病人中則有10位(5%)。abemaciclib併用fulvestrant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fulvestrant的病人中發生率 $\geq 10\%$ 且較安慰劑併用fulvestrant組高出 $\geq 2\%$ 的不良反應

	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%
胃腸道疾患						
腹瀉	86	13	0	25	<1	0
噁心	45	3	0	23	1	0
腹痛 ^a	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 ^b	43	5	<1	25	3	<1
血液與淋巴系統疾患						
嗜中性球低下症 ^c	46	24	3	4	1	<1
貧血 ^d	29	7	<1	4	1	0

白血球低下症 ^e	28	9	<1	2	0	0
血小板減少症 ^f	16	2	1	3	0	<1
全身與用藥部位狀況						
疲倦 ^g	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 $\geq 10\%$ 且較安慰劑併用fulvestrant組高出 $\geq 2\%$ 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(天門冬胺酸轉胺酶)增加	37	4	0	25	4	<1

肌酸酐增加

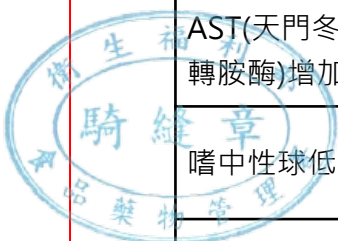
abemaciclib已被證實會因抑制腎小管分泌轉運蛋白而增加血清肌酸酐，但不影響腎絲球功能。臨床試驗中，血清肌酸酐增加(平均增加0.2-0.3 mg/dL)發生於abemaciclib用藥的第一個28天週期，在治療期間持續偏高但穩定，治療停止時可恢復正常。可考慮以非根據肌酸酐的替代標記(如血中尿素氮[BUN]、cystatin C或估算之腎絲球過濾率[GFR])判定腎臟功能是否受損。

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)

8.3 上市後經驗

與palbociclib併用：請參閱palbociclib的仿單。

與abemaciclib併用：請參閱abemaciclib的仿單。

9 過量

(依文獻記載)

已有fulvestrant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。

10 藥理特性

(依文獻記載)

10.1 作用機轉

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。

10.2 藥效藥理特性

藥理治療學分類：內分泌治療，抗雌激素，ATC 碼：L02BA03。

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。

10.3 臨床前安全性資料

Fulvestrant的急性毒性低。

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fulvestrant)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。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

吸收：

投與fulvestrant長效性肌肉注射劑後，fulvestrant慢慢被吸收，最高血漿濃度(C_{max})約在5天後達到。給與fulvestrant 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_{max} 25.1 [35.3%] ng/mL， C_{min} 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_{dss})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，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($t_{1/2}$)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fulvestrant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fulvestrant之藥動學。

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)**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fulvestrant 500 mg與fulvestrant 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)。Fulvestrant 500 mg組的PFS明顯比fulvestrant 250 mg組長。在75%病人死亡時的最終OS分析表明，與fulvestrant 250 mg相比，fulvestrant 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7。

表7. 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	Fulvestrant 500mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	兩組之間的比較 (Fulvestrant 500mg/ Fulvestrant 250mg)		
				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) ^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

所有病人

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

0.0241^c

變量	估計的類型；治療比較	Fulvestrant 500mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	兩組之間的比較 (Fulvestrant 500mg/ Fulvestrant 250mg)	
				勝算比	95%CI
ORR ^d	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) ^a		7.3	8.3	0.87	0.30,2.44
CBRe	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		36.2	32.3	1.19	0.74,1.9

體

(n=31)

3)^a

^a Fulvestrant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。

^b OS 係指在 75%病人死亡時的更新和最終存活分析。

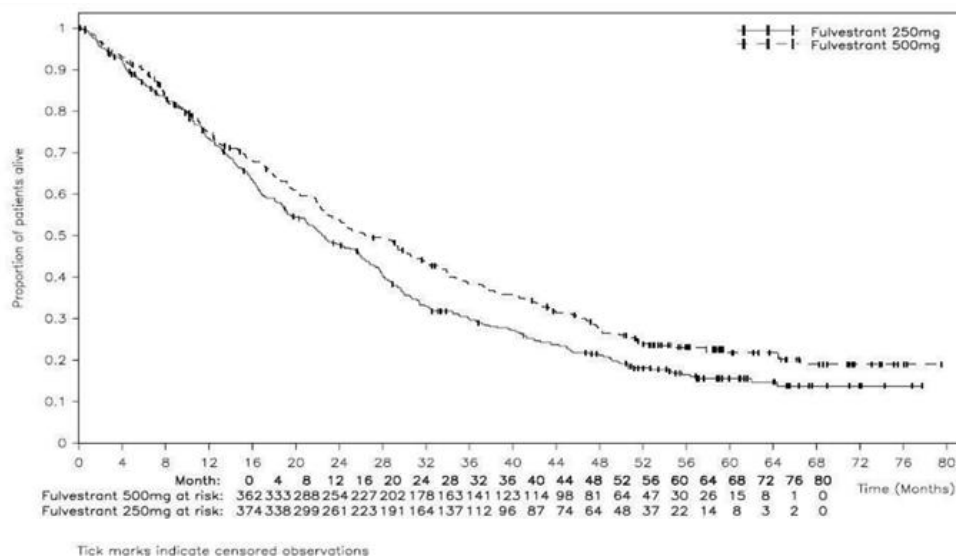
^c 在50%病人死亡時的初始總存活分析75%病人死亡時的更新存活分析之間（最少追蹤時間為50個月），名義p值並未就多樣性作調整。

^d 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：fulvestrant 500 mg組240名病人與fulvestrant 250 mg組261名病人)。

^e 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



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fulvestrant 250 mg一個月一次與anastrozole (芳香酶抑制劑) 1 mg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，fulvestrant 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fulvestrant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，fulvestrant 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fulvestrant 250 mg為19.2%，anastrozole為16.5%。中位死亡時間接受fulvestrant治療者為27.4個月，接受anastrozole治療者為27.6個月。Fulvestrant 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8。

表8. 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9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10。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9。相關Kaplan-Meier圖分別顯示於圖2及圖3。

表9. 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2. 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)

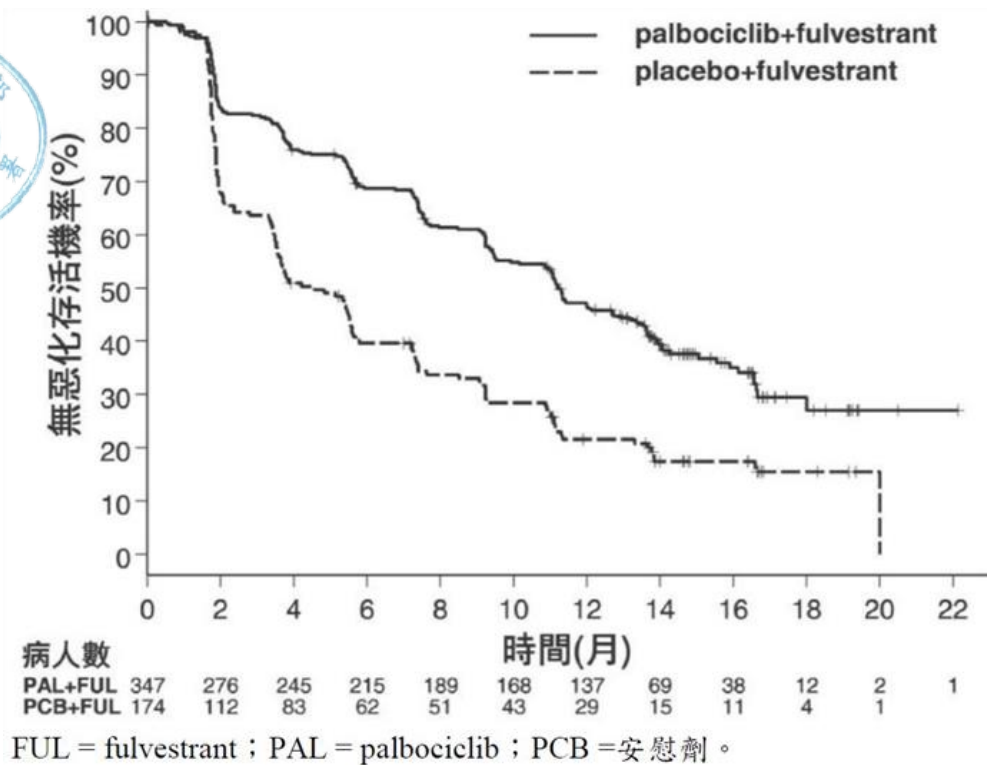
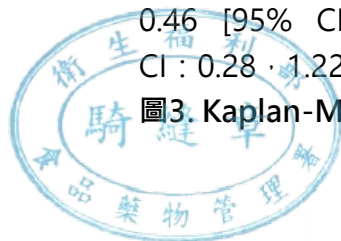


表10. PALOMA-3試驗中，依荷爾蒙受體狀態分組之療效結果—（試驗主持人評估，意圖治療群體）

	受體狀態：ER陽性/ PgR陽性		受體狀態：ER陽性/ PgR陰性	
	IBRANCE加fulvestrant (N=347)	Placebo加fulvestrant (N=174)	IBRANCE加fulvestrant (N=347)	Placebo加fulvestrant (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	

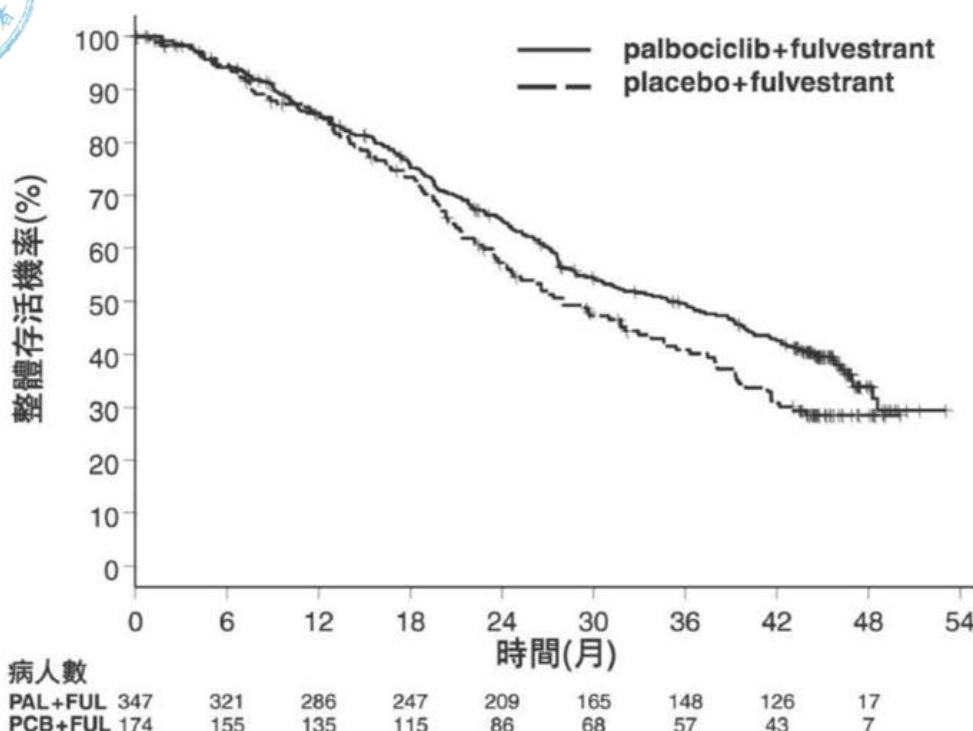
ER = 雌激素受體；PR = 黃體素受體；N = 病人人數；CI = 信賴區間；NE = 無法估算；PFS = 無惡化存活期。

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3. 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)



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11所示。

表11. 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	
	Fulvestrant加palbociclib (N=206)	Fulvestrant加placebo (N=105)	Fulvestrant加palbociclib (N=141)	Fulvestrant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(EORTCQLQ-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≥ 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12及13與圖4及5。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12. 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 ^a	p<0.0001	
整體存活期 ^b		
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 ^a	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 ^c (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13. 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 ^a (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4. Kaplan-Meier無惡化存活曲線：VERZENIO併用Fulvestrant相較於安慰劑併用Fulvestrant (MONARCH 2)

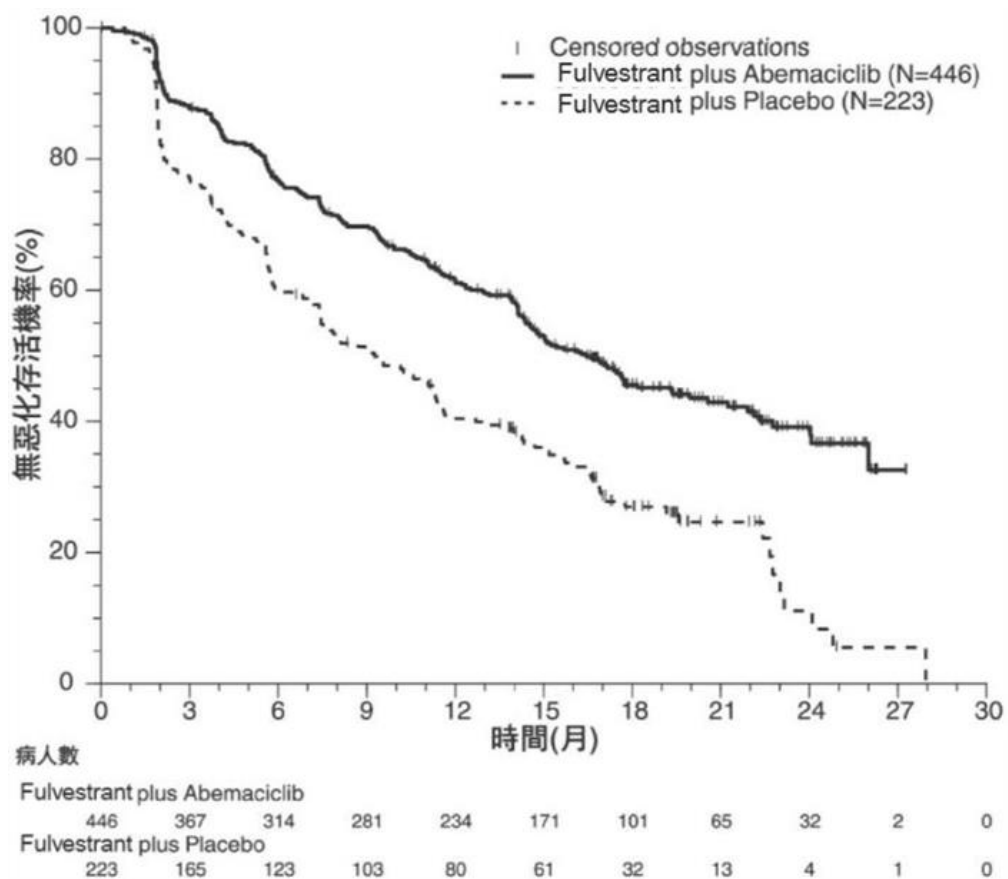
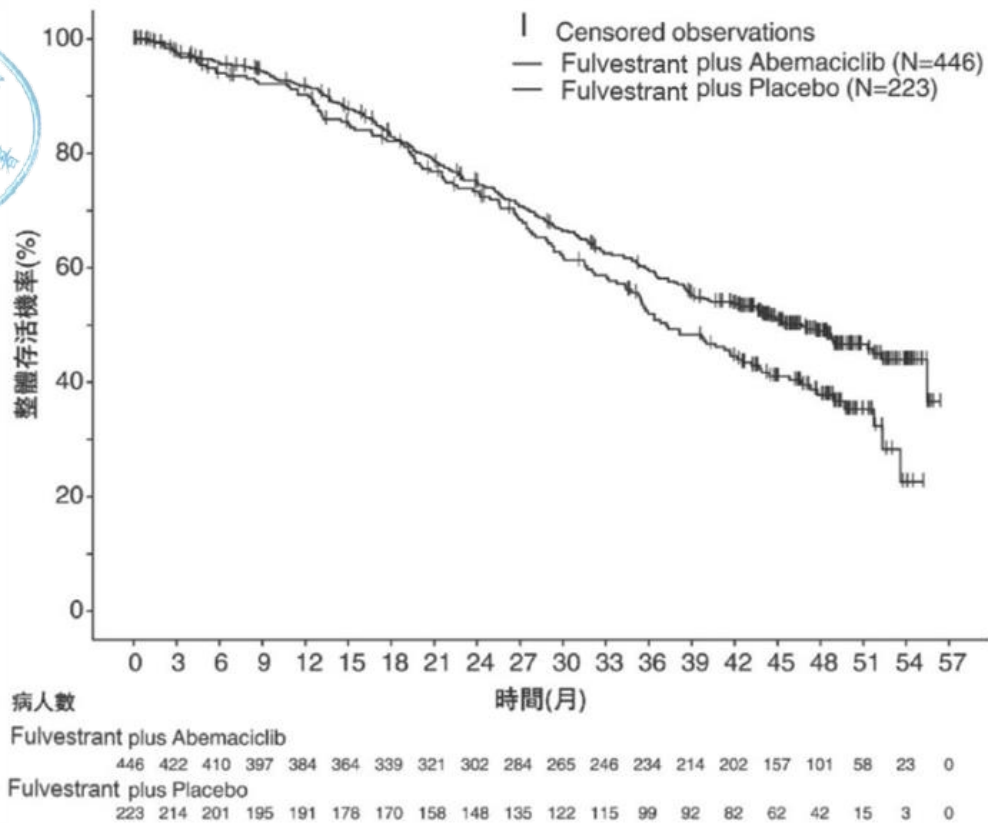


圖5. Kaplan-Meier整體存活曲線：VERZENIO併用Fulvestrant相較於安慰劑併用Fulvestrant (MONARCH 2)



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10.3臨床前安全性資料)。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fulvestrant 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fulvestrant 500 mg或fulvestrant 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fulvestrant 500 mg或fulvestrant 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。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

即用型(ready to use, RTU)玻璃小瓶(尺寸為10R)，塞上20mm灰色注射用膠塞及蓋上20mm鋁塑蓋。

13.2 效期

請參閱外包裝上之有效期限。

13.3 儲存條件

2-8°C儲存(置於冰箱冷藏)。

13.4 儲存注意事項

將藥品儲存於原始包裝內避光。

14 病人使用須知

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Fulvestrant時應注意鄰近下方的坐骨神經(見5.警語及注意事項)。

15 其他

處理

本藥品只供單次使用。

未使用的藥品或廢料應根據當地的規定處理。

修訂日期

2024年11月

16 藥商電話：0800-086-288

製造廠

霖揚生技製藥股份有限公司

新竹科學園區苗栗縣竹南鎮科研路50-3號4樓、50-5號4樓、50-8號3樓、50-8號4樓、50-8號5樓、50-9號5樓

藥商

台灣東洋藥品工業股份有限公司

11503台北市南港區園區街3-1號3樓