

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 公撮溶液中含有 fulvestrant 250 公絲。

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液體

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

成年婦女(包括老年人)：

建議劑量為 250 mg 一個月一次。

兒童與青少年：

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。

腎功能不全患者：

對於有輕度至中度腎功能的患者(肌酸酐清除率 30 ml/min)無須調整劑量。尚未對有重度腎功能不全的患者(肌酸酐清除率<30 ml/min)研究使用本藥的安全性和有效性(見警語及使用特別注意事項)。

肝功能不全患者：

用 fulvestrant 治療有輕度至中度肝功能不全的患者須小心。尚未對有肝功能不全的患者研究使用本藥的安全性和有效性(見禁忌症、警語及使用特別注意事項、藥動學性質)。

給藥方法：

在臀部施行緩慢肌肉注射。完整給藥說明請見使用、操作與處理說明。

禁忌症

下列情況禁用 FASLODEX：

- 已知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

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使用，FASLODEX 時須小心(見藥動學性質)。

FASLODEX 由肌肉注射給藥，因此不可使用於有出血體質、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。

藥品交互作用與其他交互作用

一項與 midazolam 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 的清除率沒有與臨床相關的變化，故與 CYP 3A4 抑制劑

或誘發劑同時投藥時，無須調整 fulvestrant 的劑量。

懷孕與授乳

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。

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，因此授乳婦禁用 fulvestrant (見禁忌症)。

對駕駛與操作機械能力之影響

FASLODEX 對駕駛或操作機械的能力沒有影響或影響微乎其微。但在使用 FASLODEX 治療期間，曾有衰弱無力的報告，因此有此症狀的患者在駕駛或操作機械時須小心。

不良反應

在臨床試驗計畫中，約有 47% 患者經歷到不良反應；然而只有 0.9% 患者因為不良反應停止治療。最常報告的不良反應是熱潮紅、噁心及注射部位反應。不良反應摘述如下：

身體系統/頻率	很常見 (>1/10)	常見 (>1/100, <1/10)	不常見 (>1/1000, <1/100)
心血管	<ul style="list-style-type: none"> 熱潮紅 		
胃腸		<ul style="list-style-type: none"> 胃腸障礙包括噁心、嘔吐、腹瀉與厭食 	

肝膽		<ul style="list-style-type: none"> 肝酵素上升，最大量不超過正常值範圍上限的兩倍 (<2xULN) 	
生殖與乳房			<ul style="list-style-type: none"> 陰道出血 陰道串珠菌病 白帶
皮膚		<ul style="list-style-type: none"> 皮疹 	<ul style="list-style-type: none"> 過敏反應，包括血管性水腫與蕁麻疹
泌尿生殖器		<ul style="list-style-type: none"> 尿路感染 	
血管		<ul style="list-style-type: none"> 靜脈血栓性栓塞 	
全身		<ul style="list-style-type: none"> 注射部位反應包括短暫的疼痛與發炎，有 7% 接受單次 5 ml 注射的患者 (1% 注射) 發生 頭痛 衰弱無力 背痛 	

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，應依症狀加以處置。

藥理性質

藥效學性質

Fulvestrant 是一種雌激素接受體拮抗劑，可與雌激素接受體競爭性結合，其親和力可與雌二醇 (oestradiol) 相比。Fulvestrant 阻斷雌激素的營養作用 (trophic actions)，本身沒有任何局部致效劑 (partial agonist，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。

對晚期乳癌的效果

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 fulvestrant 250 mg 一個月一次與第三代芳香? 抑制劑 anastrozole 1mg 一天一次的安全性與療效。總體而言，在疾病惡化發生進展時間、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。疾病惡化發生進展時間是主要指標。這兩項臨床試驗的綜合分析顯示，接受 fulvestrant 的患者 83% 有疾病惡化，而接受 anastrozole 的患者 85% 有疾病惡化。Fulvestrant 與 anastrozole 疾病發生惡化的危險比為 0.95 (95% CI 0.82 至 1.10)。客觀反應率 fulvestrant 為 19.2%，anastrozole 為

藥理治療學分類：抗雌激素，ATC 碼：

L02BA03

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 與 anastrozole 死亡時間的危險比為 1.01 (95% CI 0.86 至 1.19)。按 ER 狀態分析結果，顯示 fulvestrant 的使用應限制在罹患 ER 陽性乳癌的患者。

對停經婦女子宮內膜的影響

臨床前的資料顯示 fulvestrant 對停經後子宮內膜沒有刺激作用。一項在健康停經婦女自願者進行的 2 週研究用超音波測量接受 ethinyl oestradiol 每天 20 µg 治療自願者的子宮內膜厚度，結果顯示，與安慰劑相比，事先以 fulvestrant 250 mg 治療可以顯著減少 ethinyl oestradiol 對停經子宮內膜的刺激作用。

目前尚無 fulvestrant 對停經後子宮內膜長期影響的資料，亦無有關子宮內膜形態學的資料。

在兩項對罹患良性婦科疾病之停經前婦女的研究中，接受 fulvestrant 和安慰劑的婦女子宮內膜厚度 (用超音波測量) 沒有顯著差異；然而這兩項研究的治療期很短 (分別是 1 週和 12 週)。

對骨骼的影響

目前尚無 fulvestrant 對骨骼影響的長期資料。

藥動學

吸收：

投與 FASLODEX 長效性肌肉注射劑後，fulvestrant 慢慢被吸收，最高血漿濃度約在 7 天後達到。吸收持續一個月，一個月肌肉注射一次大概造成 2 倍的累積。一個月肌肉注射一次，大部分的劑量累積於投與 3-4 次劑量後達到，穩定狀態血漿濃度大約在投

與 6 次劑量後達到。最終半衰期受吸收速率影響，據估計是 50 天。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 2-3 倍。

肌肉注射給藥後，在 50 至 250 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，穩定狀態時擬似分佈體積大，約 3-5 L/kg，顯示此種化合物大多分佈於血管外組織。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(包括 17-酮， $?$ ，3-硫酸化合物，3-和 17-葡萄糖醛酸化合物等代謝產物)。已確定的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 $?$ ，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 $?$ 。

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。

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 的藥動學尚未在肝功能不全患者進行評估。

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，而且在雌性與雄性其他對荷爾蒙敏感的器官。

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} >40 倍)，在臨床劑量時對於人體安全性可能不太重要。

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(包括後腳掌附骨曲)。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 薦前椎的反向位移)。

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。此類腫瘤的誘發與藥理相關性內分泌回饋改變一致。這些發現與罹患晚期乳癌的停經婦女使用 fulvestrant 沒有臨床相關性。

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),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。

使用、操作與處理說明

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(SafetyGlide)的外包裝。(安全注射針的使用請見下文)。

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)。將注射針旋接到螺式連接器上,旋轉鎖緊。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(小氣泡可留下)。在臀部施行緩慢肌肉注射。

從患者身上撤回注射針之後,立即將桿臂完全向前推,啟動注射針保護裝置,直到完全蓋住針尖為止(見圖 2)。

目視檢查桿臂完全往前推,蓋住針尖。如果無法啟動,則立即將之棄置於經核准的尖銳物品收集器內。

Becton Dickinson 對 SafetyGlide 的使用說明

SafetyGlide™ 為 Becton Dickinson and Company 所屬之商標。

警告:安全注射針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。

安全注射針的使用說明

撕開安全注射針的包裝,拆開注射筒螺式連接器上的白色塑膠蓋密封,將安全注射針旋接到注射筒的螺式連接器上。

將預先充填好的注射筒移至投藥部位。

將針頭套筆直地拉開,以免毀損針頭。

依照包裝指示施行注射。

為了使用者方便,如圖 3 所示,針頭「斜面朝上」的位置與桿臂朝上的方向一致。

從患者身上撤回注射針之後,立即將桿臂完全向前推,啟動注射針保護裝置,直到完全蓋住針尖為止(見圖 2)。

目視檢查桿臂被完全往前推,蓋住針尖。如果無法啟動,立即將其棄置於經核准的尖銳物品收集器內。

啟動此種保護機制可使注射後注射針內殘留藥液的潑濺減到最少。

為了最大的安全性,請使用單手操作技術,啟動時注射針應遠離自己和別人。

使用一次之後,依照適合的法令與機構政策,棄置於經核准的尖銳物品收集器內。

修訂日期:2006 年 4 月

02/JE/TW ONC.000-242-801.3.0

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

圖 1

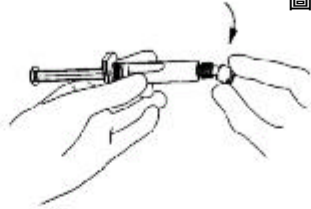


圖 2



使用後啟動

圖 3

斜面朝上 = 控制桿朝上

