

安美達錠1公絲

Arimidex Tablets 1mg

本藥須由醫師處方使用
衛署藥輸字第022282號

Anastrozole
膜衣錠

劑型：
'Arimidex'為白色雙凸膜衣錠，含有anastrozole 1mg。錠片外觀一面印有標識，另一面印有錠劑含量。

適應症：
治療停經後婦女晚期乳癌。其療效對於雌激素接受器陰性之病患尚未被證實，除非這些病患曾經對tamoxifen有陽性反應。
輔助治療停經後婦女且荷爾蒙接受器為陽性的早期侵犯性乳癌。
輔助治療已使用tamoxifen 2-3年之停經後婦女且荷爾蒙接受器為陽性的早期乳癌。

用法用量：
1. 成人(包括老人)：口服一天一錠(1mg)。
2. 兒童：不推薦用於兒童，因其對兒童的療效尚未確立(請見藥效動力學特性與藥物動力學特性)。
3. 腎功能損傷：輕度或中度腎功能不良之病人，不建議調整劑量。
4. 肝功能損傷：對有輕度肝病的病人，不建議調整劑量。
針對早期疾病，建議輔助治療期間應為五年。

禁忌：
'Arimidex'禁用於：
• 停經前婦女
• 懷孕或授乳婦
• 有嚴重腎損傷的病人(creatinine廓清率低於20 ml/min)
• 有中度或嚴重肝病的病人
• 已知對anastrozole或任何標示於賦形劑清單的成份過敏者
含雌激素的療法不應與'Arimidex'併用，因為會使'Arimidex'之藥理作用失效。
併用tamoxifen療法(請見交互作用)

特殊警語及使用時注意事項：
'Arimidex'不建議用於兒童，因其對這些病人的安全性及有效性尚未建立(請見藥效動力學特性與藥物動力學特性)。
對於任何荷爾蒙狀態有疑問的病人，其停經與否應以生化指標來界定。
無資料可支持'Arimidex'用於中度或嚴重肝損傷病人或嚴重腎損傷(creatinin e廓清率低於20 ml/min)病人之安全性及有效性。

由於'Arimidex'會降低循環中雌激素的濃度，可能會造成骨質密度的減少，因此有可能會增加骨折的風險。這種可能增加的風險應根據處置停經後婦女骨質健康的治療準則加以處置。
本品含有乳糖(lactose)，因此患有罕見遺傳性疾如半乳糖不耐症(galactose intolerance)、Lapp乳糖酵素缺乏症(Lapp lactase deficiency)或葡萄糖-半乳糖吸收不良(glucose-galactose mabsorption)之病患不應使用本品。

交互作用：
與antipyrine及cimetidine的臨床交互作用試驗顯示，'Arimidex'併用其他經由cytochrome P450代謝的藥物，不太可能會引起臨床明顯的藥品交互作用。
審視其臨床試驗的安全性資料，並未顯示以'Arimidex'治療同時也服用其他常見處方藥的病人，會有臨床明顯的交互作用。'Arimidex'與bisphosphonates併用，不會產生臨床顯著的交互作用(請見藥效動力學特性)。
目前尚無'Arimidex'與其他抗癌藥物併用的臨床資料。
含有oestrogen的療法不可與'Arimidex'併用，因會抵消其藥理作用。
Tamoxifen不應與Arimidex併用，因會抵消其藥理作用(請見禁忌)。

妊娠與授乳：
'Arimidex'禁用於懷孕或授乳婦女。

對開車或其他使用機械能力的影響：
'Arimidex'不太會影響病人開車或操作機械的能力。然而，曾有報告顯示使用'Arimidex'會無力和嗜睡，故當這樣的症狀持續時，開車或操作機械時需小心。

非預期的作用：
除非有特別說明，下列頻率分類主要是依據一項對9366名罹患可手術之乳癌的停經後婦女治療5年的大型第三期臨床研究中，計算不良反應事件通報的次數而得。除另有說明，否則無論比較性治療組之不良反應事件發生頻率是否被認為與研究之藥物有關，不予列入考慮。

非常常見(≥10%)	心血管： 一般： 肌肉骨骼、結締組織與骨質： 神經系統： 胃腸道： 皮膚及皮下組織：	<ul style="list-style-type: none"> 熱潮紅，通常為輕至中度 無力，通常為輕至中度 關節疼痛僵硬，通常為輕至中度 頭痛，通常為輕至中度 噁心，通常為輕至中度 發疹，通常為輕至中度
常見(≥1% and <10%)	皮膚及皮下組織： 胃腸道： 神經系統： 肝膽障礙： 生殖系統及乳房： 代謝及營養：	<ul style="list-style-type: none"> 毛髮稀疏(禿髮)，通常為輕至中度 腹瀉，通常為輕至中度 嘔吐，通常為輕至中度 嗜睡，通常為輕至中度 腕隧道症候群* 鹼性磷酸酶? 丙胺酸轉胺?(ALT)與天門冬胺酸轉胺?(AST)增加 陰道乾澀，通常為輕至中度 陰道出血，通常為輕至中度** 缺乏食慾，通常為輕度 高血脂，通常為輕至中度
不常見(≥0.1% and <1%)	肝膽障礙： 皮膚及皮下組織： 肌肉骨骼、結締組織與骨質：	<ul style="list-style-type: none"> Gamma-GT與膽紅素增加 肝炎 尋麻疹 板機指
罕見(≥0.01% and <0.1%)	皮膚及皮下組織：	<ul style="list-style-type: none"> 多型性紅斑 類過敏反應
非常罕見(<0.01%)	皮膚及皮下組織：	<ul style="list-style-type: none"> Stevens-Johnson症候群 血管性水腫

* 腕隧道症候群事件在臨床試驗被通報的次數，接受Arimidex治療的病人比接受tamoxifen治療的病人多。然而這些事件大多發生在有發生這種情況之可識別危險因子的病人。

** 陰道出血的現象常被報告，主要發生在病人自原有之荷爾蒙療法換成以Arimidex治療後的前幾週。若持續出血，應考慮進一步的評估。
在一項對9366名罹患可手術之乳癌的停經後婦女治療5年的大型第三期臨床研究中，缺血性心血管事件在接受Arimidex治療的病人中被通報的頻率比接受tamoxifen治療的病人高，然而這種差異在統計上不顯著。觀察到的差異主要是由於心絞痛的報告比較多，且與原先已有缺血性心臟病的病人次群有關。

過量：
意外過量使用的臨床經驗有限。動物實驗顯示anastrozole的急性毒性低。臨床試驗曾使用過各種不同劑量的'Arimidex'，授予健康男性自願者之單一劑量最高達60mg，授予患有晚期乳癌的停經後婦女之劑量每日最高達10mg，這些劑量都具有良好耐受性。會產生威脅生命症狀之'Arimidex'單一劑量尚未被確定。過量時並無特定的解毒劑，應依症狀給予治療。
對於藥物過量的處理，應考慮病人已服用多種藥劑的可能性。若病人意識清楚，可加以催吐。由於'Arimidex'與血中蛋白質結合率並不高，因此血液透析法可能有所助益。必要時可給予一般的支持療法，包括時常監視病人的生命跡象及密切觀察病人情況。

藥效動力學特性：
ATC Code: L02B G03(酵素抑制劑)
'Arimidex'是一個強效並具有高度選擇性的非類固醇類aromatase抑制劑。在停經後婦女，oestradiol的產生主要是由位於週邊組織的aromatase酵素複合體將androstenedione轉變成oestrone，oestrone隨後再轉變成oestradiol而來的。降低血中的oestradiol濃度已被顯示會對乳癌患者有益。對於停經後婦女，根據高敏感度之方法分析，每天1mg的'Arimidex'，可抑制oestradiol達80%以上。
'Arimidex'不具有黃體素(progesterogenic)、雄性激素(androgenic)或雌性激素(oestrogenic)的作用。
'Arimidex'一天的劑量至10mg並不會影響cortisol或aldosterone的分泌(於ACTH測試之前或之後測量)，因此不需補充corticoid。

輔助治療早期乳癌
在一項大型的第三階段臨床試驗中，以'Arimidex'治療9366位罹患可做手術的乳癌之停經後婦女五年，統計上顯示'Arimidex'在無病存活率上優於tamoxifen。對於預先界定為荷爾蒙接受器陽性之族群，'Arimidex'比起tamoxifen在無病存活率上被觀察到有更加顯著的益處。
統計上顯示'Arimidex'在疾病復發的時間上是優於tamoxifen的，對於意向治療(Intention To Treat; ITT)族群及荷爾蒙接受器陽性族群來說，這個差異較在無病存活率上的差異更明顯。
統計上顯示'Arimidex'在遠端疾病復發的時間方面是優於tamoxifen的，同時也有數字趨勢顯示'Arimidex'有利於無遠端疾病存活率。在整體存活率之益處方面，'Arimidex'與tamoxifen是相當的，但若額外分析其自疾病復發至死亡之時間，在數字的趨勢上顯示'Arimidex'較佔優勢。
整體而言，'Arimidex'具有良好的耐受性。不論其因果關係，以下列舉該被報導過之副作用。使用'Arimidex'之病患比使用tamoxifen者有較少之熱潮紅、陰道出血、陰道分泌物、子宮內膜癌、靜脈血栓性栓塞情形以及缺血性腦血管病變情形。使用'Arimidex'之病患比使用tamoxifen者有較多之關節不適(包括關節炎、關節退化及關節痛)及骨折之情形。平均追蹤期68個月中，使用'Arimidex'被觀察到的骨折發生率為每1000個

人年 (patient years) 中有 22 個，而使用 tamoxifen 者每 1000 個人年 (patient years) 中有 15 個。在一項配對年齡與停經後族群對於骨折發生率的報告中，使用 'Arimidex' 者之骨折發生率落在很寬的範圍。不論荷爾蒙接受器的狀態為何，Arimidex 與 tamoxifen 併用的療效與安全性和單獨使用 tamoxifen 相似，其確切的機轉尚不清楚，一般並不認為這是由於 Arimidex 抑制雌激素的作用降低了所致。

輔助治療已使用過 tamoxifen 之早期乳癌

在一項執行於 2579 位罹患早期乳癌且其荷爾蒙接受器為陽性並接受 tamoxifen 治療之停經後婦女之第三階段臨床試驗 (ABCSCG 8) 中，比較改用 Arimidex 治療之病患組與繼續使用 tamoxifen 之病患組，發現改用 Arimidex 之病患組有較優之無疾病存活率。

在疾病復發率、近端或遠端復發率及遠端復發率上都顯示 Arimidex 有統計上的優勢，此結果與無疾病存活率一致。在兩個治療組中，對側乳癌的發生率都很低，而 Arimidex 有數字上的優勢。整體存活率在兩個治療組是相近的。

另兩個類似的使用 Arimidex 的進一步臨床試驗 (GABG/ARNO 95 及 ITA) 以及合併 ABCSCG 8 和 GABG/ARNO 95 之分析結果皆支持上述結論。

自此 3 個臨床試驗所得之 Arimidex 之安全性數據資料與先前已建立於罹患早期乳癌且其荷爾蒙接受器為陽性之停經後婦女之安全性數據資料一致。

Anastrozole 與 bisphosphonate resedronate (SABRE) 研究

骨質密度 (BMD)

在第三、四期 SABRE 研究中，234 名罹患早期乳癌且其荷爾蒙接受器為陽性，並且排定接受 Arimidex 治療之停經後婦女，根據其既有脆弱性骨折的風險被分為低、中、高危險群。所有的病人都接受維生素 D 和鈣的治療。低危險群病人接受 Arimidex 單獨治療，中危險群病人隨機接受 Arimidex 加 bisphosphonate 或 Arimidex 加安慰劑治療，而高危險群病人接受 Arimidex 加 bisphosphonate 治療。

12 個月主要分析顯示，脆弱性骨折屬於中高危險群的病人，其骨質健康 (以骨質密度及骨形成及吸收標記評估之) 可藉由合併使用 Arimidex 與 bisphosphonate 成功地處置。此外，在接受 Arimidex 單獨治療，並且服用維生素 D 和鈣的低危險群病人中未見到 BMD 的變化。這些發現在 12 個月時總體骨 BMD 相對於基準值的變化這種次要療效變數反映出來。

這個研究提出證據，證明罹患早期乳癌且排定接受 Arimidex 治療的停經後婦女，其骨質狀態應該根據脆弱性骨折風險相似的停經後婦女現有的治療準則加以處置。

脂質

在 SABRE 研究，在接受 Arimidex 單獨治療的病人與接受 Arimidex 加 bisphosphonate 治療的病人中，對血漿脂質都有中性的影響。

兒童

有三個臨床試驗在病童當中進行，其中二個是在患有男性女乳症的青春期中進行，另一個是在患有 McCune Albright 症候群的女童中進行。

男性女乳症臨床研究

在一項隨機、雙盲、多中心之臨床試驗 (0006) 研究中，對患有男性女乳症長達 12 個月以上之 80 名青春期男孩 (包含 11 到 18 歲) 每天給予 Arimidex 1mg 或安慰劑 6 個月，以超音波檢測觀察到，服用 Arimidex 之試驗組中 38.5% (15/39) 及安慰劑之對照組中 31.4% (11/35) (odds ratio = 1.513, 95% CI 0.49 到 4.844, p = 0.4687) 的總乳房體積減少達 50% 以上。

在一項執行於患 36 名患有男性女乳症少於 12 個月之青春期男孩，每天給予 Arimidex 1mg 之開放性、多劑量之藥動試驗 (0001) 顯示，55.6% (20/36) 之受試者在第 6 個月觀察到總乳房面積減少 50% 以上。

馬科恩-亞白特氏症候群 (McCune Albright Syndrome, MAS) 臨床研究

一項國際性、多中心、開放性臨床試驗 (0046)，針對 28 名患有馬科恩-亞白特氏症候群 (MAS) 之 2 至 10 歲以下女孩給予 Arimidex 進行研究，結果顯示於服藥期間每天陰道出血的頻率並無統計上顯著改變。對應病患之陰道出血基準值，報告顯示有 28% 於治療期間每天出血之頻率減少達 50% 以上；40% 曾有停止出血超過 6 個月；12% 則有停止出血超過 12 個月。在 Tanner 階段，平均卵巢或子宮的體積在臨床上並無顯著改變。治療期間骨頭年齡增加速率相對於基礎速率，臨床上並沒有明顯改變。生長速率 (公分/年) 由治療前 month 12 及治療前到 month 7 至 month 12，皆有顯著地降低 (p < 0.05)。

整體評估 18 歲以下孩童之不良反應，安全性和耐受性並無疑慮。

藥物動力學特性：

Anastrozole 吸收快速，服用後 2 小時內達最大血漿濃度 (於禁食情況下)。Anastrozole 排除緩慢，血漿排除半衰期約 40-50 小時。食物會輕微地降低吸收速率但不影響吸收程度。吸收速率的微小變化並不會對每天一次 'Arimidex' 的穩定狀態血漿濃度造成臨床上顯著的影響。投予 7 天後可到達 90 至 95% 的血漿 anastrozole 穩定狀態濃度。無證據顯示 anastrozole 藥物動力學的參數具時間或劑量依賴性。

對停經後婦女，anastrozole 的藥物動力學特性與年齡無關。

用於患有青春男性女乳症的男孩，anastrozole 迅速被吸收，分佈廣泛，並且排除緩慢，半衰期約 2 天。用於男孩的藥物動力學參數類似於用於停經後婦女的藥物動力學參數。Anastrozole 的廓清率女孩比男孩低，暴露量是女孩比較高。Anastrozole 在女孩體內分佈廣泛，排除緩慢，半衰期估計約 0.8 天。

尚無兒童的藥物動力學研究。

Anastrozole 只有 40% 與血漿蛋白結合。

Anastrozole 於停經後婦女的代謝非常完全，服用後 72 小時內，只有低於 10% 的 anastrozole 於尿中以原形排出。Anastrozole 的代謝經由 N-dealkylation, hydroxylation 及 glucuronidation，其代謝物主要經由尿液排出。Triazole 是血漿中主要的代謝物，它並不會抑制 aromatase。穩定性肝硬化或腎功能不全的志願受試者，其 anastrozole 之擬似口服廓清率在健康志願受試者所觀察到的正常範圍內。

前臨床試驗安全性資料：

急性毒性：

於啮齒類動物 (rodent) 之急性毒性試驗，anastrozole 之平均致死劑量，經由口服途徑為大於 100mg/公斤/天，經由腹腔內給藥途徑為大於 50mg/公斤/天。在一個對狗所進行之口服急性毒性試驗，其平均致死劑量為大於 45mg/公斤/天。

慢性毒性：

多劑量毒性試驗使用大鼠和狗類。在毒性試驗中，Anastrozole 之 "無作用" 劑量尚未被確定，但這些於低劑量 (1mg/kg/天) 和中等劑量 (狗 3mg/kg/天；大鼠 5mg/kg/天) 所觀察到的作用，與 anastrozole 的藥理作用或其酵素誘導作用有關，而且並未有明顯的毒性或退化性的變化。

突變性：

Anastrozole 的基因毒性試驗顯示其並非突變原或是能導致染色體分裂之物質 (clastogen)。

生殖毒性：

分別給予懷孕的大鼠和兔子口服高達 1.0mg/kg/天與 0.2mg/kg/天的劑量並無致畸胎作用。那些在大鼠所觀察到的胎盤擴大和在兔子所見到的懷孕失敗等作用基本上與本化合物的藥理學作用有關。

對母大鼠口服投予 anastrozole 1.0mg/kg/天的劑量，造成高的不孕症發生率，而投予 0.02mg/kg/天的劑量使著床前流產增多。這些效應與此種化合物的藥理性質有關，而且在 5 週的停藥期之後完全逆轉。

自懷孕後第 17 天至分娩後第 22 天，被給予劑量大於或等於 0.02 mg/kg/天 anastrozole 之大鼠，所生出那一胎之存活有受到影響，這些作用與該化合物對分娩之藥理作用有關。對其所生出之第一子代的行為或生殖功能，並無因母體以 anastrozole 治療而產生之不良作用。

致癌性

對大鼠進行為期兩年之致癌性研究顯示，僅有在 25mg/kg/天之高劑量時，會引起雌鼠之肝瘤腫 (hepatic neoplasm) 及子宮基質息肉 (uterine stromal polyps) 和雄鼠之甲狀腺腺瘤發生率增加。由於這些變化是發生在劑量比人類治療劑量高 100 倍以上，因此被認為與以 anastrozole 治療之病人沒有臨床相關性。

對小白鼠進行為期兩年之致癌性研究顯示，會引起良性卵巢腫瘤之誘發及擾亂淋巴網狀腫瘤 (lymphoreticular neoplasm) 之發生率 (雌性小白鼠較少間質細胞肉瘤，較多因淋巴瘤而引起之死亡)，這些變化被認為是小白鼠所特有之 aromatase 抑制作用，因此與以 anastrozole 治療之病人沒有臨床相關性。

製劑方面之相關事項：

賦形劑清單：

單水乳糖
Povidone
甘醇酸澱粉鈉
硬脂酸鎂
羥丙甲纖維素 (Hypropmelllose)
聚乙二醇 300 (Macrogol 300)
二氧化碳

儲藏：請儲存於 25°C 以下。

有效期限：請參考鋁箔片或外盒上之標示

包裝大小：請參考外盒上有關包裝大小之標示。

仿單內容校正日期

2008 年 5 月

06/JF/TW/ONC.000-041-752.9.0

'Arimidex' 為阿斯特捷利康公司集團所有之商標。

製造廠：AstraZeneca Pharmaceuticals LP.

製造廠地址：587 Old Baltimore Pike Newark, Delaware 19702, USA

包裝廠：AstraZeneca UK Limited

包裝廠地址：Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA

藥商：台灣阿斯特捷利康股份有限公司

地址：台北市敦化南路二段 207 號 21 樓

電話：(02) 23782390