

RALOXIFEN TAIWAN 60MG X1 FCT PIL

Die Cut size	2 Pages - 297x620mm
--------------	---------------------

Created	DE 11/08/2022
---------	---------------

Modified	DE 07/12/2022
----------	---------------

Proof round	04
-------------	----

ART Code	ARTDB023446P
----------	--------------

PRINT COLOURS

	Black
--	-------

	PMS 485 C
--	-----------

	..
--	----

	..
--	----

SUPPORT COLOURS (NO PRINT)

	..
--	----

	..
--	----

MINIMUM FONT SIZE = 8PT

If the above minimum font size is not acceptable for this artwork (excluding codes) please do not approve.

REGULATORY APPROVAL

--

COPYRIGHTS / CONTACT

This artwork and its content is copyright of Alvogen
©Alvogen 2012. All rights reserved.

Any Anthropeidea digitally or hardcopy redistribution, alternation or reproduction of part or all of the contents in any form is prohibited by other than Alvogen staff for company usage.

Main contact:

David Garcia, Artwork Director
david.garcia@Alvogen.com



鈣穩 膜衣錠 60毫克

EVISTA 60 mg
Film Coated Tablets
RALOXIFENE

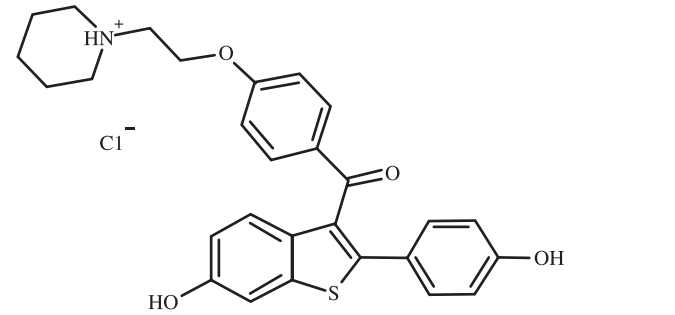
警告：提高靜脈血栓塞及因中風死亡的風險

- 曾有報告指出EVISTA會提高深部靜脈血栓及肺栓塞的危險性〔見警語及注意事項(5.1.I)〕。目前患有靜脈血栓栓塞或曾有病史的婦女，不應服用EVISTA〔見禁忌(4.1)〕。
- 一個以有冠狀動脈心臟病記錄，或有重大冠狀動脈事件風險升高的停經後婦女為對象的試驗中，發現中風導致死亡的危險性升高。對於有中風風險的婦女，應考慮危險及獲益的平衡〔見警語及注意事項(5.1.2)及臨床試驗資料(22.5)〕。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

EVISTA (raloxifene hydrochloride) 是一種雌激素作用劑/拮抗劑，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：



化學名稱為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。

1.2 賦形劑

賦形劑含：anhydrous lactose、carnauba wax、crospovidone、FD&C Blue No. 2 aluminum lake、hypromellose、lactose monohydrate、magnesium stearate、modified pharmaceutical glaze、polyethylene glycol、polysorbate 80、povidone、propylene glycol、titanium dioxide。

1.3 劑型

EVISTA劑型為膜衣錠。

1.4 藥品外觀

鈣穩60毫克為白色、橢圓形的膜衣錠(無刻痕)，使用可食用的藍色墨水於其中一面印有4165字樣。

2. 適應症

2.1 預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症

EVISTA適用於預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症〔見臨床試驗資料 (12.1, 12.2)〕。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

建議劑量為每天口服一錠，任何時間均可，不須考慮進餐與否〔見藥物動力學特性 (11)〕。

3.4 補充鈣質和維生素D的相關建議

不論是治療或預防骨質疏鬆，若日常攝取量不足，應在飲食中補充鈣及/或維生素D。停經後婦女平均每天需要1500毫克元素鈣。每日鈣攝取總量超過1500毫克，未證實對骨骼有額外益處，但每日攝取超過2000毫克，可能增加不良反應的風險，包括高血鈣和腎結石。維生素D的建議攝取量為每天400-800 IU，維生素D不足的高風險病患(如70歲以上，長住療養機構或患有慢性疾病)可能需要額外補充維生素D。胃腸吸收不良症候群病患，可能需要補充更高劑量的維生素D，並應考慮測量25-hydroxyvitamin D。

4. 禁忌

4.1 靜脈血栓性栓塞

目前患有或有靜脈血栓性栓塞(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〔見警語及注意事項(5.1.1)〕。

4.2 懷孕

懷孕婦女禁用EVISTA，因為可能對胎兒造成傷害〔見特殊族群注意事項(6.1)〕。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 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、淺部血栓靜脈炎和活性的惡性腫瘤，應考慮危險及獲益的平衡〔見禁忌(4.1)與副作用 (8.1)〕。

5.1.2 中風導致死亡

一項臨床試驗以證實患有冠狀動脈心臟病，或冠狀動脈事件風險升高的停經後婦女為對象，發現以EVISTA治療後，中風導致死亡的風險升高。在平均5.6年的追蹤期中，EVISTA治療組有59位受試者 (1.2%) 因中風死亡，相較之下，安慰劑組為39人(0.8%)(每10,000名婦女·年，比例為22比15人；風險率1.49；95% 信賴區間1.00-2.49；p=0.0499)。各治療組的中風發生率，並無統計上顯著差異(EVISTA組224人 [4.9%]，安慰劑組224人 [4.4%])。EVISTA對所有原因死亡率沒有顯著影響。有中風風險的婦女，例如曾發生中風或暫時性腦缺血(TIA)、心房纖維顫動、高血壓或吸菸者，應考量風險與利益的平衡〔見臨床試驗資料 (12.5)〕。

5.1.3 心血管疾病

EVISTA不應用於初級或次級心血管疾病的預防。一項臨床試驗以證實患有冠狀動脈心臟病或冠狀動脈事件風險升高的停經後婦女為對象，發現使用raloxifene治療5年後，並未顯示有心血管方面的效益〔見臨床試驗資料 (12.5)〕。

5.1.4 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。此外，具有生育能力的女性若在懷孕期間無意中接觸到藥物，可能會有危害胚胎的風險〔見特殊族群注意事項(6.1)〕。

5.1.5 肝功能不全

肝功能不全病患應謹慎使用EVISTA。肝功能不全病患的安全性與療效目前尚未建立〔見藥物動力學特性(11)〕。

5.1.6 同時服用雌激素療法

EVISTA與全身性雌激素或荷爾蒙補充療法的安全性尚未建立，不建議同時服用全身性雌激素。

5.1.7 以雌激素治療時，發生高三酸甘油酯血症的病史

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。

5.1.8 腎功能不全

中度或重度腎功能不全的病患，應謹慎服用EVISTA。對中度或重度腎功能不全病患的安全性和療效尚未建立〔見藥物動力學特性(11)〕。

5.1.9 乳癌病史

尚未充分研究EVISTA使用於先有乳癌病史的婦女。

5.1.10 男性的使用

EVISTA不適用於男性。尚未充分研究EVISTA使用於男性，不建議使用。

5.1.11 不明原因的子宮出血

不明原因的子宮出血，應有臨床檢查治療。EVISTA治療組與安慰劑對照組的子宮內膜增生發生率相類似〔見臨床試驗資料(12.1, 12.2)〕。

5.1.12 乳房異常

必須檢查任何在EVISTA治療期間發生的不明原因乳房異常。EVISTA不能完全消除罹患乳癌的風險〔見臨床試驗資料(12.4)〕。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

EVISTA禁用於孕婦，且不適用於具有生育能力的女性。基於作用機轉，EVISTA可能阻斷雌激素在妊娠中各階段的重要功能〔見藥理特性 (10.1)〕。EVISTA用於孕婦的數據有限，尚未得知與藥物相關的先天性缺陷或流產風險。

在兔子和大鼠的器官形成期間或在妊娠和哺乳期間給予藥物，EVISTA產生多種生殖和發育的不良反應，包括流產、胎兒異常、延遲或中斷分娩導致母體和新生兒死亡，其所用的劑量皆小於或與人體最大建議使用劑量相似(以人體表面積為基礎進行比較)。

資料

動物資料

在發育和生殖毒性試驗中投予EVISTA，觀察到在多種動物物種中發生許多的不良反應。在兔子的器官形成期間給予藥物，在劑量≥ 0.1 mg/kg 時(≥人類劑量的0.04倍，以表面積推算，mg/m²)，流產和胎兒心臟異常(心室間隔缺損)的發生率低。在大鼠的器官形成期間給予藥物，在劑量≥ 1mg/kg時(≥人類劑量的0.2倍，以表面積推算，mg/m²)，發生胎兒生長期延緩 and 發育異常(浮肋、腎臟腔洞)。在大鼠治療期間於妊娠和哺乳期投予0.1至10 mg/kg的劑量(人類劑量的0.02至1.6倍，以表面積推算，mg/m²)，產生包括延遲或中斷分娩、新生兒存活率下降、體徵發育改變、成長時性別和年齡時異性減少、腦下垂體激素含量變化、所產之後代淋巴腔室大小減少的反應。在10 mg/kg時，分娩中斷則導致母體和後代的不健全和死亡。成鼠後代(4個月大)的影響包括子宮發育不全和生育能力下降；然而，沒有觀察到卵巢或陰道病變。

6.2 哺乳

風險摘要

EVISTA不適用於具有生育能力的女性，目前尚未有raloxifene在人類乳汁中、對哺乳嬰兒的影響、或對乳汁分泌的影響之相關資訊。然而，基於作用機轉，EVISTA可能會阻斷雌激素在哺乳期間給予藥物中的重要作用〔見藥理特性 (10.1)〕。

6.4 小兒

兒科病患的安全性和療效尚未建立。

6.5 老年人

在EVISTA的安慰劑對照臨床試驗受試者中，61%為65歲以上，15.5%為75歲以上。這些受試者和年輕受試者間，並未發現安全性或療效上的整體差異，而其他臨床經驗報告也未發現老年和年輕病患的藥物反應有所差異，但無法排除某些老年人較為敏感。根據臨床試驗顯示，老年病患並不需要調整劑量〔見藥物動力學特性(11)〕。

6.6 肝功能不全

肝功能不全病患應謹慎使用EVISTA〔見警語及注意事項(5.1.5)及藥物動力學特性(11)〕。

6.7 腎功能不全

中度或重度腎功能不全的病患，應謹慎服用EVISTA〔見警語及注意事項(5.1.8)及藥物動力學特性(11)〕。

7. 交互作用

7.1 Cholestyramine

Cholestyramine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。EVISTA不應與其他陰離子交換樹脂併用〔見藥物動力學特性(11)〕。

7.2 Warfarin

若EVISTA與warfarin 或其他warfarin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〔見藥物動力學特性(11)〕。

7.3 其他與蛋白高度結合的藥物

EVISTA與一些蛋白高度結合的藥物，如diazepam, diazoxide及lidocaine併服時，須謹慎。雖然沒有檢查報告，EVISTA可能影響其他藥物與蛋白的結合。95％以上Raloxifene與血漿蛋白結合〔見藥物動力學特性(11)〕。

7.4 全身性雌激素

EVISTA與全身性雌激素或荷爾蒙補充療法的安全性尚未建立，不建議同時服用全身性雌激素。

7.5 其他併服的藥物

EVISTA raloxifene可與ampicillin、amoxicillin、制酸劑(antacids)、corticosteroids、digoxin併用〔見藥物動力學特性(11)〕。尚未研究EVISTA與降脂藥物併用。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

由於臨床試驗在非常多樣化的條件下進行，一種藥物臨床試驗所觀察到的副作用比率不能直接與另一種藥物臨床試驗所觀察到的相比較，且可能無法表現實際上觀察到的比率。

以下所述的資料得自一項安慰劑對照的臨床試驗中，收入的8429位EVISTA治療病患，其中6666位治療1年及5685位治療至少3年。骨質疏鬆症治療的臨床試驗(MORE試驗)－

在一大型(705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/day及2572位120 mg/day)。下列群組有相似的各類原因致死發生率：安慰劑組23位 (0.9%)，EVISTA(raloxifene 60 mg)治療組13位(0.5%)，及 raloxifene 120 mg 治療婦女28位死亡 (1.1%)。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。靜脈血栓性栓塞，與EVISTA有關最嚴重的副作用為VTE(深部靜脈血栓、肺栓塞及視網膜靜脈血栓)，平均2.6年使用試驗藥物期間，100 位EVISTA治療組有14位出現VTE。發生VTE的病患中，EVISTA治療組有26位，安慰劑組有11位，風險率為2.4 (95% 信賴區間，1.2, 4.5)，在開始治療數月期間VTE風險最高。

常見與EVISTA療法有關的副作用為熱潮紅及腿部痠痛，每10 位EVISTA治療病患約有1位出現熱潮紅，前6個月治療常見熱潮紅的報告，與之後後的安慰劑治療並無不同。14 位EVISTA治療病患約有1位出現腿部痠痛。

骨質疏鬆症預防的安慰劑對照臨床試驗－

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

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，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%)。

常見與藥物有關的副作用為熱潮紅及腿部痠痛。發生熱潮紅在EVISTA組每4 位中約有1位，安慰劑組每6位中約有1位，前6個月治療報告常見第一次的熱潮紅。

表1中列出副作用發生於骨質疏鬆症治療或5個骨質疏鬆症預防的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。多數發生在研究中的副作用輕微，通常不須中斷治療。

表1 副作用發生於骨質疏鬆症治療或預防的安慰劑對照臨床試驗中，頻率≥2.0%且EVISTA治療 (每日60mg)的婦女多於安慰劑治療的婦女^a

	治療		預防	
	EVISTA N=2557(%)	安慰劑 N=2576(%)	EVISTA N=581(%)	安慰劑 N=584(%)
全身系統				
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
心臟血管系統				
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
消化系統				
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
氣脹	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
代謝及營養				
體重增加	A	A	8.8	6.8
週邊水腫	5.2	4.4	3.3	1.9
肌肉骨骼系統				
關節痛	15.5	14.0	10.7	10.1
肌風濕病	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
神經系統				
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
呼吸系統				
寶炎	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
皮膚及四肢				
紅疹	A	A	5.5	3.8
出汗	2.5	2.0	3.1	1.7
特定感官				
結合膜炎	2.2	1.7	A	A
泌尿生殖系統				
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 ^c	3.3	2.3	A	A
子宮內膜疾病 ^b	B	B	3.1	1.9
陰道出血	2.5	2.4	A	A
尿道炎	2.5	2.1	A	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。

^b 包含子宮完好的病患：預防試驗：EVISTA，n=354，安慰劑，n=364；治療試驗：EVISTA，n=1948，安慰劑，n=1999。

^c 實際名詞與子宮內膜液更為有關。

EVISTA與荷爾蒙療法的比較－

3個預防骨質疏鬆症的臨床試驗中，EVISTA比較雌激素與黃體素療法。表2所示副作用的發生在其一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2 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雌激素加黃體素(荷爾蒙療法)的副作用報告，任何一組的發生率≥2.0^a

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

^a 數據出自雙盲和開放式標籤(open-label)。

^b 連續性荷爾蒙療法 = 0.625 mg雌激素與2.5 mg medroxyprogesterone acetate。

^c 週期性荷爾蒙療法 = 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。

^d 包含子宮完好的病患：EVISTA，n=290；荷爾蒙療法-連續性，n=67；荷爾蒙療法-週期性，n=217。

乳房疼痛－

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。

煙草癮症－

EVISTA治療組與安慰劑對照組的子宮內膜癌與卵巢癌的發生率相類似。安慰劑對照試驗，以重大冠狀動脈事件風險升高的停經後婦女為對象 (RUTH試驗)－

一項安慰劑對照、跨國試驗，以10,101位證實有冠狀動脈心臟病 (CHD) 或多重CHD危險因子的停經後婦女(年齡範圍55-92歲)為對象，評估EVISTA(60 mg每天一次)的安全性。兩個治療組的試驗藥物暴露時間中位數均為5.1年〔見臨床試驗資料 (12.3)〕。共有5044人接受EVISTA治療，其中25%因不良反應而中止治療，而使用安慰劑治療的5057人中則有24%中斷。Raloxifene組 (2.07%) 和安慰劑組 (2.25%) 的各類原因致死發生率類似。

EVISTA治療組的婦女，所發生不良反應的頻率高於安慰劑組受試者，有：周邊水腫(raloxifene組14.1%，安慰劑組11.7%)、肌肉痠痛/腿抽筋(raloxifene組12.1%，安慰劑組8.3%)、熱潮紅(raloxifene組7.8%，安慰劑組4.7%)、靜脈血栓性栓塞事件(raloxifene組2.0%，安慰劑組1.4%)及膽道結石(raloxifene組3.3%，安慰劑組2.6%)〔見臨床試驗資料 (12.3, 12.5)〕。Tamoxifen對照試驗，以侵入性乳癌風險升高的停經後婦女為對象 (STAR試驗)－

一項隨機、雙盲試驗，針對19,747位停經後婦女(年齡範圍35-83歲)，評估5年期間EVISTA 60mg/天相對於tamoxifen 20 mg/天的安全性。截至2005年12月31日，追蹤期中位數為4.3年。Raloxifene的安全性與安慰劑對照的raloxifene試驗類似〔見臨床試驗資料(12.4)〕。

8.2 臨床試驗經驗

目前尚無資訊。

8.3 上市後經驗

由於這些反應是由總數不確定的有用藥經驗的人自發性回報，因此不一定能有效估算不良反應發生頻率，或確立與藥物暴露的因果關係。自上市後極少報告發生的不良反應包括：視網膜靜脈阻塞、中風及靜脈血栓性栓塞(VTE)造成死亡。

9. 過量

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。臨床試驗中未有raloxif

特殊族群

兒科 - 目前尚未評估raloxifene在兒科族群的藥動學[*見特殊族群注意事項 (6.5)*]。

老年人 - Raloxifene藥動學並不受年齡(42至84歲)影響[*見特殊族群注意事項 (6.7)*]。

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%黑人的骨質疏鬆症預防試驗中，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 - 在骨質疏鬆症治療和預防的試驗中，有輕度腎功能不全的婦女，raloxifene濃度類似肌酸酐清除率正常的婦女。10位腎功能不全的男性 [7人中度不全(CrCl = 31 – 50 mL/min)；3人重度不全(CrCl ≤ 30 mL/min)]及10位健康男性(CrCl >80 mL/min)分別投予單劑120毫克的raloxifene HCl，腎功能不全病患的血漿raloxifene濃度，比健康志願受試者高122%(AUC_{0-∞})。中度或重度腎功能不全病患，應謹慎使用raloxifene [*見警語及注意事項(5.1.8)*及*特殊族群注意事項(6.7)*]。

肝功能不全 - 9位輕度(Child-Pugh分類為A級)肝功能不全病患(總膽紅素範圍從0.6到2 mg/dL)和8位肝功能正常的受試者，分別接受單劑60毫克的raloxifene HCl，以比較raloxifene的分佈。輕度肝功能不全病患的raloxifene擬似清除率降低56%，而raloxifene的半衰期則沒有改變。血漿raloxifene濃度約比健康志願者高150%，且與總膽紅素濃度有關係。未曾針對中度或重度肝功能不全病患，進行raloxifene藥物動力學試驗。肝功能不全病患，應謹慎使用raloxifene [*見警語及注意事項(5.1.5)* 及 *特殊族群使用(6.6)*]。

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。即使無特定研究，其他離離子交換樹脂預期有相似效果 [*見交互作用(7.1)*]

Warfarin – 體外試驗中，raloxifene不會與結合型的warfarin產生交互作用。單一劑量研究中，評估EVISTA與warfarin (coumarin衍生物)併用。於此試驗中，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%。骨質疏鬆症治療試驗中，與warfarin併用對raloxifene血漿中濃度並無臨床相關影響 [*見交互作用(7.2)*]。

其他與蛋白質高度結合的藥物 – 骨質疏鬆症治療試驗中，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不會與結合型的phenytoin，tamoxifen及warfarin產生交互作用[*見交互作用(7.3)*]。

Ampicillin 與*Amoxicillin* – 與ampicillin併用，raloxifene的最高濃度降低28%，總吸收量降低14%。與因抗生素導致腸細菌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。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[*見交互作用(7.5)*]。

Antacids – 同時服用含有碳酸鈣或氫氧化鋁及氫氧化鎂的制酸劑不會影響raloxifene的全身暴露量[*見交互作用(7.5)*]。

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[*見交互作用(7.5)*]。

Digoxin – Raloxifene不會影響digoxin的藥物動力學[*見交互作用(7.5)*]。

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

降脂藥物 – 尚未研究EVISTA與降脂藥物併用。

12. 臨床試驗資料

12.1 停經後骨質疏鬆症的治療

對骨折發生率的作用

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(MORE)中，研究EVISTA對患骨質疏鬆症停經後婦女的骨折發生率及BMD。所有脊椎骨折全以X射線診察；有些骨折有相連症狀(臨床骨折)。研究包含7705名患骨質疏鬆症停經後婦女，定義為：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)，停經中位時間19年。

對骨密度(BMD)的作用

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4)。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進入試驗時是否曾發生骨折。脊椎骨折發生率的減少量更大於BMD的增加。

表4 EVISTA對脊椎骨折危險性的作用

	病患人數		絕對危險減低率(ARR)	相對的危險減低率 (95% CI)
	EVISTA	安慰劑		
X射線診察骨折				
治療前無骨折病患 ^a	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%)
治療前一個以上骨折的病患 ^a	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%)

^a 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5)。

 表5 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)^{b,c}

部位	時間		36個月 %
	12個月 %	24個月 %	
腰椎	2.0	2.6	2.6
股骨頸	1.3	1.9	2.1
桡末桡腕骨	ND ^d	2.2	ND ^d
末梢腕骨	ND ^d	0.9	ND ^d
全身	ND ^d	1.1	ND ^d

^a 所有BMD增加率顯著 (p < 0.001) 。

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

^c 所有參與研究的婦女均服用鈣及維生素D。

^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%)。

骨齡組織學

獲得骨齡切片在基礎點和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，與骨齡替換降低一致。維持正常骨齡品質，特別是2年療程後，沒有發現軟骨病、骨纖維硬化、細胞毒性或纖維骨(woven bone)。

對子宮內膜的作用

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，參與病患於試驗前並無檢查或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。

12.2 停經後骨質疏鬆症的預防

三個隨機、安慰劑對照、雙盲的預防試驗，研究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)，中位年齡54歲，停經中位時間5年(停經年內至15年)。多數參與研究的婦女為白人(93.5%)。包括脊椎BMD低於正常年輕族群平均值2.5 SD和高於正常年輕族群平均值2 SD的婦女。三個試驗的平均 T scores (高或低於正常年輕族群平均值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。

對骨密度(BMD)的作用

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6)。安慰劑組24個月期間約降低1% BMD。

 表6 三個預防骨質疏鬆症試驗中，EVISTA(每天一次60 mg)與安慰劑^a在24個月*時比較之BMD *相對增加率(平均增加百分比)

部位	試驗		
	北美洲 (NA) %	歐洲 (EU) %	國際性 (INT) ^d %
全髖骨	2.0	2.4	1.3
股骨頸	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

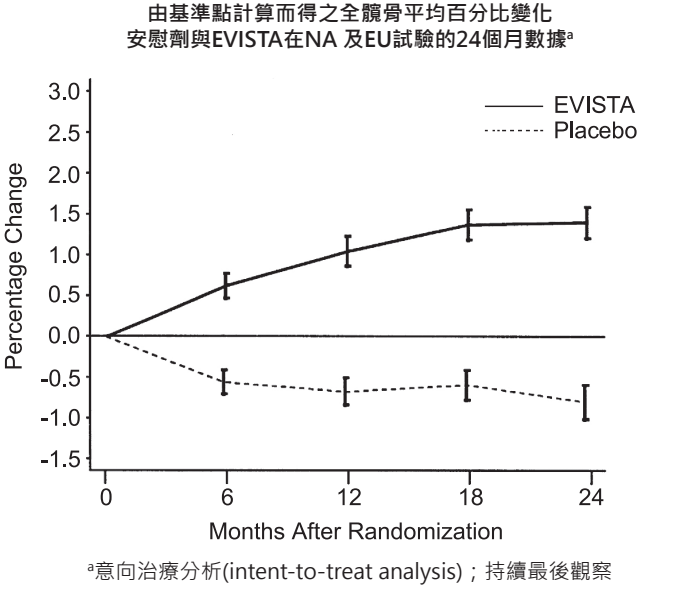
^a 所有BMD增加率顯著 (p ≤ 0.001) 。

^b 所有參與研究的婦女均服用鈣。

^c 意向治療分析(intent-to-treat analysis)；持續最後觀察。

^d 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，三個試驗並沒有一致性。歐洲(EU) 試驗中，EVISTA可預防桡末桡腕骨的骨質流失，然北美洲 (NA) 試驗中卻不會(圖 1)。



^a意向治療分析(intent-to-treat analysis)；持續最後觀察

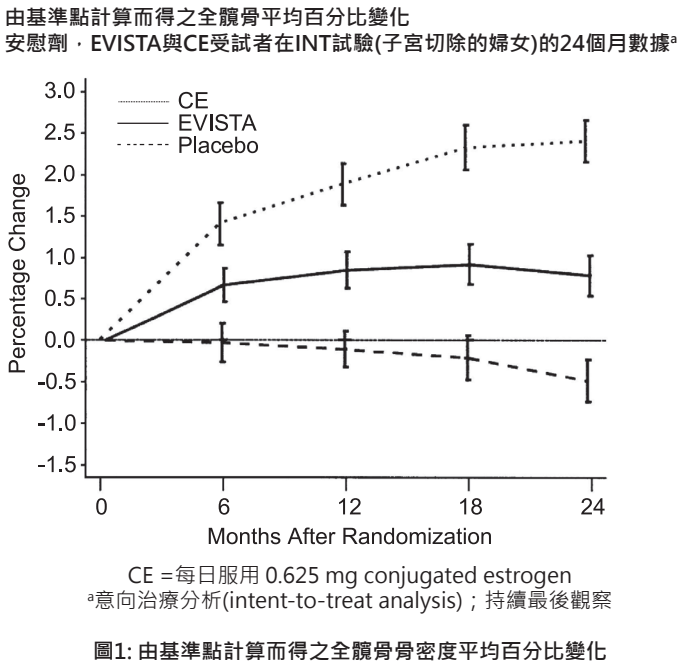


圖1：由基準點計算而得之全髖骨骨密度平均百分比變化

對子宮內膜的作用

安慰劑對照組的骨質疏鬆症預防試驗中，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。

12.3 降低患有骨質疏鬆症的停經後婦女，罹患侵入性乳癌的危險性

MORE 試驗

一項針對停經後婦女所做的隨機、安慰劑對照、雙盲、跨國的骨質疏鬆治療試驗中，以EVISTA對乳癌發生率的影響為次要安全性指標加以評估 [見臨床試驗資料 (12.1)]。4年後，相較於安慰劑，每天一次施予60毫克EVISTA，可使所有乳癌的發生率降低62% (HR 0.38，95% CI 0.22-0.67)。相較於安慰劑，EVISTA可降低侵入性乳癌的發生率達71%(每1000名婦女-年的ARR為3.1)，主要歸因於EVISTA組中ER陽性侵入性乳癌的發生率，比安慰劑組低80%，有關療效和特定安全性結果，請見表7。

CORE試驗

針對原參與MORE骨質疏鬆症治療試驗的停經後婦女次族群，另外進行一項為期4年的追蹤試驗，以評估EVISTA對侵入性乳癌發生率的影響。受試婦女未重新隨機分組；這項試驗延用骨質疏鬆治療試驗中的治療分組。相較於安慰劑，每天一次施予60毫克EVISTA，可使侵入性乳癌的發生率降低56% (每1000名婦女-年的ARR為3.0)，主要歸因於EVISTA組中，ER陽性侵入性乳癌的發生率比安慰劑組低63%，但ER陰性乳癌的發生率則未降低。在骨質疏鬆治療試驗及追蹤試驗中，EVISTA組和安慰劑組的非侵入性乳癌發生率並無差異。有關療效和特定安全性結果，請見表7。自MORE試驗隨機分組起，至CORE試驗結束為止，相較於安慰劑組(N=1286)，追蹤達8年的停經後婦女次族群，分配接受EVISTA治療的受試者(N=1355)，每天一次施予60毫克EVISTA，侵入性乳癌發生率降低60% (HR 0.40，95% CI 0.21- 0.77；每1000名婦女-年的ARR為1.95)，主要歸因於EVISTA組中，ER陽性侵入性乳癌的發生率，比安慰劑組低65%。

結果	表 7 患有骨質疏鬆症的停經後婦女於EVISTA (每天一次60 mg)組與安慰劑組比較之結果					
	MORE 4年			CORE ^a 4年		
	安慰劑 (N=2576)	EVISTA (N=2557)	HR (95% CI) ^b	安慰劑 (N=1286)	EVISTA (N=2725)	HR (95% CI) ^b
	n	IR ^a	n	IR ^a	n	IR ^a
侵入性乳癌	38	4.36	11	1.26	20	5.41
ER ^a 陽性	29	3.33	6	0.69	15	4.05
ER ^a 陰性	4	0.46	5	0.57	3	0.81
ER ^a 未知	5	0.57	0	0.00	2	0.54
非侵入性 ^{c,e} 乳癌	5	0.57	3	0.34	2	0.54
臨床脊椎骨折	107	12.27	62	7.08	N/A ^b	N/A ^b
死亡	36	4.13	23	2.63	29	7.76
中風導致死亡	6	0.69	3	0.34	1	0.27
中風	56	6.42	43	4.91	14	3.75
深部靜脈血栓	8	0.92	20	2.28	4	1.07
肺栓塞	4	0.46	11	1.26	0	0.00
子宮內膜癌與子宮癌	5	0.74	5	0.74	3	1.02
卵巢癌	6	0.69	3	0.34	2	0.54
熱潮紅	151	17.31	237	27.06	11	2.94
末梢水腫	134	15.36	164	18.73	30	8.03
膽道結石	45	5.16	53	6.05	12	3.21

^a CORE為原參與MORE試驗的4011個停經後婦女次族群，進行的追蹤試驗。受試婦女未重新隨機分組；這項試驗延用骨質疏鬆治療試驗中的治療分組。CORE參與的病患中，EVISTA治療組總共有2725個病患包括1355個病患原每天一次施予60毫克EVISTA，以及1370個病患在原MORE隨機分組中施予120毫克EVISTA。

^b CI = 信賴區間; ER = 雌激素接受體; HR = 風險率; IR = 每 1000個婦女每一年的發生率; N/A = 不適用。

^c 參與CORE試驗前未診斷出乳癌的病患，包括1274個安慰劑組與 2716個EVISTA 治療組。

^d p<0.05得自 log-rank 測驗，並未因應MORE試驗的多項比對作調整。

^e 皆為乳腺管原位癌DCIS(ductal carcinoma in situ)。

^f 僅包含子宮完好的病患(MORE: 安慰劑組 = 1999, EVISTA組 = 1950; CORE: 安慰劑組 = 1008, EVISTA組 = 2138)。

RUTH 試驗

一項隨機、安慰劑對照、雙盲、跨國試驗，以10,101位冠狀動脈事件風險升高的停經後婦女為對象，評估EVISTA對侵入性乳癌發生率的影響。這項試驗中的受試者中位年齡為67.6歲(55-92歲)，追蹤時間中位數為5.6年(0.01-7.1年)。受試者中84%為白種人，9.8%的婦女的一等親有乳癌病史，而41.4%的婦女發生侵入性乳癌的5年預期風險>1.66%，根據Gail模式修正版計算。相較於安慰劑，每天一次投予60毫克EVISTA，可使侵入性乳癌的發生率降低44% [每1000名婦女-年的絕對風險差 (ARR) 為1.2]，主要歸因於EVISTA組中，雌激素受體 (ER) 陽性的侵入性乳癌，比安慰劑組低55%(每1000名婦女-年的ARR為1.2)，但ER陰性的侵入性乳癌則未減少。有關療效和特定安全性結果，請見表8。

表 8 患有冠狀動脈危險性增加的停經後婦女於EVISTA (每天一次60 mg)組與安慰劑組比較之結果					
結果	安慰劑 ^a (N=5057)		EVISTA ^a (N=5044)		HR (95% CI) ^b
侵入性乳癌	n	IR ^b	n	IR ^b	
ER ^a 陽性	70	2.66	40	1.50	0.56 (0.38, 0.83) ^c
ER ^a 陰性	55	2.09	25	0.94	0.45 (0.28, 0.72)
ER ^a 未知	9	0.34	13	0.49	1.44 (0.61, 3.36)
ER ^a 未知	6	0.23	2	0.07	0.33 (0.07, 1.63)
非侵入性 ^c 乳癌	5	0.19	11	0.41	2.17 (0.75, 6.24)
臨床脊椎骨折	97	3.70	64	2.40	0.65 (0.47, 0.89)
死亡	595	22.45	554	20.68	0.92 (0.82, 1.03)
中風導致死亡	39	1.47	59	2.20	1.49 (1.00, 2.24)
中風	224	8.60	249	9.46	1.10 (0.92, 1.32)
深部靜脈血栓	47	1.78	65	2.44	1.37 (0.94, 1.99)
肺栓塞	24	0.91	36	1.35	1.49 (0.89, 2.49)
子宮內膜癌與子宮癌	17	0.83	21	1.01	1.21 (0.64 - 2.30)
卵巢癌	10	0.41	17	0.70	1.69 (0.78, 3.70)
熱潮紅	241	9.09	397	14.82	1.68 (1.43, 1.97)
末梢水腫	583	22.00	706	26.36	1.22 (1.09, 1.36)
膽道結石	131	6.20	168	7.83	1.26 (1.01, 1.59)

^a 安慰劑組有76個乳癌病患a%注意ru6及，及EVISTA組有52個乳癌病患，每治療群中各有一個病例，侵入性狀況未知。

^b CI = 信賴區間; ER = 雌激素接受體; HR = 風險率; IR = 每 1000個婦女每一年的發生率。

^c p<0.05得自 log-rank 測驗，經冠狀動脈事件co-primary endpoint調整過。

^d 皆為乳腺管原位癌DCIS(ductal carcinoma in situ)。

^e 僅包含子宮完好的病患 (安慰劑組 = 3882, EVISTA 組 = 3900)。

^f 僅包含至少一個卵巢的病患(安慰劑組 = 4606, EVISTA組 = 4559)。

^g 僅包含完好卵巢的病患(安慰劑組 = 4111, EVISTA組 = 4144)。

根據修正的Gail模型，EVISTA對大於或小於65歲的婦女，或是5-年預計的侵入性乳癌危險性，降低罹患侵入性乳癌發生率的作用是一致的，<1.66% 或 ≥1.66%。

12.4 降低侵入性乳癌高危險群的停經後婦女，罹患侵入性乳癌的危險性

STAR試驗

一項在北美進行的隨機、雙盲試驗，由美國國家乳癌與大腸癌輔助性治療計劃 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) 主持，國家癌症研究院主辦，針對19,747位停經後婦女，評估5年期間每天使用60毫克EVISTA相較於每天20毫克tamoxifen，降低侵入性乳癌發生率的效果。這項試驗中的婦女平均年齡為58.5歲 (35-83)，侵入性乳癌的平均5年預期風險為4.03% (1.66-23.61%)，其中9.1%有乳小葉原位癌病史，93%以上的受試者為白種人。截至2005年12月31日，追蹤時間中位數為4.3年(0.07-6.50年)。

EVISTA降低侵入性乳癌發生率的效果並未優於tamoxifen。每1000名婦女每年觀察到的侵入性乳癌發生率，EVISTA組為4.4，tamoxifen組為4.3。非劣性分析的結果一致顯示，EVISTA降低侵入性乳癌的效果，可能低於tamoxifen達35%。若依基線年齡、LCIS病史、非典型增生病史、根據Gail模式修正版計算的乳癌5年預期風險，或有乳癌病史的親戚人數比較受試者，則兩種治療對侵入性乳癌的效果一致。Tamoxifen組的非侵入性乳癌發生件數少於EVISTA組。有關療效和特定安全性結果，請見表9。

表 9 患有侵入性乳癌危險性增加的停經後婦女於EVISTA (每天一次60 mg)組與Tamoxifen (每天一次20 mg) 組比較之結果					
結果	EVISTA (N=9751)		Tamoxifen (N=9736)		RR (95% CI) ^a