

諾曼癌素糖衣錠 25 公絲

Aromasin® Sugar Coated Tablets 25 mg

【成份】

活性主成份：6-methylenandrosta-1,4-diene-3,17-dione；每一個糖衣錠含有 25 公絲 exemestane (INN)。

【劑型】口服糖衣錠

臨床特性

【適應症】

已接受抗雌性激素治療無效之停經婦女末期乳癌。

【用法、用量】本藥須由醫師處方使用

成年及老年病患

Aromasin 之建議劑量為每日服用一顆 25 公絲錠劑，宜飯後服用，於攝取含脂肪量高的食物後服藥，可增加本藥之血中濃度達 40%。除非腫瘤又開始生長，Aromasin 之治療應持續。

對於肝臟或腎臟功能不良的病人無需調整劑量。

兒童

不建議使用於兒童。

【禁忌】

不可使用於對 Aromasin 錠劑主成份及賦形劑過敏的病人，以及懷孕與哺乳的婦女。

【特殊警語與注意事項】

由於目前尚未評估 Aromasin 使用於停經前婦女的安全性及有效性，因此不建議使用於此類病患。Ketoconazole 為具選擇性的 CYP3A4 抑制劑，在臨床試驗的結果顯示其不會影響 Aromasin 的藥物動力學性質。但是吾人不能排除併用已知 CYP3A4 誘導劑會降低 Aromasin 血漿中濃度的可能性。

Aromasin 不可與含有雌性激素之藥品併用以降低其藥理作用。

【與其他治療方式之交互作用】

目前本藥並無正式的藥品交互試驗研究。離體試驗結果顯示，本藥經由 cytochrome P450 (CYP) 3A4 及 aldoketoreductases 代謝，且不會抑制任何主要的 CYP 異酵素。Ketoconazole 為具選擇性的 CYP3A4 抑制劑，在臨床試驗的結果顯示其不會影響 Aromasin 的藥物動力學性質。但是吾人不能排除併用已知 CYP3A4 誘導劑會降低 Aromasin 血漿中濃度的可能性。

【懷孕與哺乳】

動物生殖研究結果顯示，Aromasin 具某些毒性作用。因此，懷孕及哺乳的婦女為本藥之禁忌。若已不小心服用本藥，應立即停藥。

【對於駕駛交通工具及操作機械的影響】

Aromasin 幾乎不損害病人駕車及操作機械的能力。無論如何，曾有報告指出，投與本藥後病人會產生眩暈、嗜睡、虛弱、眩暈等現象。應告知病人若發生上述現象時，其操作機械或駕車所需之生理及(或)精神能力可能受損。

【不良反應】

臨床試驗結果顯示，Aromasin 的不良反應事件通常為輕微至中度。接受標準劑量 25 公絲的病人因不良反應事件而退出試驗的比例占總數的 2.8%。無論這些不良反應事件是否與本藥有關或是原因尚未確認，最常見者為熱潮紅、噁心、疲勞、流汗增加及眩暈。其他較少見的不良反應事件，發生機率高於或等於 2% 者為頭痛、健忘、疼痛、發疹、腹部疼痛、厭食、嘔吐、抑鬱、脫髮、四肢或腿水腫、便秘或消化不良。

接受 Aromasin 治療的病人約 20% 會產生暫時性的淋巴球數目減少現象，特別是原先已有淋巴球減少症的病人。無論如何，長時間後這些病人淋巴球平均數目並無明顯的改變，與淋巴球數目相關的病毒感染機率也未增加。

偶有產生血小板減少症及白血球減少症的報告。

曾觀察到血清肝臟功能檢測及鹼性磷酸酵素暫時性升高的現象。在由中央管控的臨床試驗結果顯示，此一升高現象主要是發生癌細胞已轉移至肝臟或骨的病人，或是其他肝臟功能不良的病人。此一改變可能與 Aromasin 具相關性，也可能無關。

【過量】

臨床試驗時投與健康女性受試者單次劑量 800 公絲之 Aromasin 及每日 600 公絲於停經後之末期乳癌婦女，二者之耐受性皆良好。Aromasin 造成生命危害的單次劑量為何，目前尚不明。在大鼠及狗分別單次口服投與人類建議劑量（以公絲/平方公尺為基準）的 2000 倍及 4000 倍劑量，曾觀察到死亡現象。本藥目前並無選擇性的解毒劑，若本藥過量，應給與支持療法。一般性的支持照顧，包括經常監測生命跡象及密切的觀察病人是必要的。

藥理特性

【藥物藥效學性質】

Aromasin 是一種不可逆的類固醇芳香環酵素不活化劑，結構與其天然的受質 androstenedione 相似。停經婦女之雌性激素的主要來源是由周圍組織中的芳香環酵素將雄性激素轉換為雌性激素。藉由抑制芳香環酵素以減少雌性激素，可有效及選擇性的治療某些停經婦女與激素相關的乳癌。Aromasin 會不可逆地結合在芳香環酵素的活化部位而造成其不活化，這種不活化方式亦被稱為“自殺式抑制作用”。在停經後的婦女，自 5 公絲的劑量開始，Aromasin 即可明顯地降低血清中雌性激素的濃度，而在 10 至 25 公絲劑量時可達到最大抑制作用 (>90%)。投與停經後的乳癌病人每日 25 公絲的劑量，病人的芳香環化作用總量降低 98%。

在隨機分派並嚴格執行的臨床試驗，給與病人每日 25 公絲劑量的

Aromasin，疾病惡化的時間 (Time to Progression; TTP) 及到治療失敗的時間 (Time to Treatment Failure) 是與 megestrol acetate 標準激素療法相比較，其結果顯示具統計學顯著意義的延長病人存活的時間。

Aromasin 不具任何黃體素及雌性激素的活性。也許是 17-氫化衍生物，在高劑量時可觀察到具雄性激素的活性。在每日多劑量的臨床試驗中，無論是投與 ACTH 之前或之後，Aromasin 對腎上腺皮質固醇 (cortisol) 及醛固醇 (aldosterone) 的合成皆無可測出之作用。此一結果顯示，其對於參與類固醇合成過程之酵素具選擇性。

因此無需採用糖皮質激素或鹽皮質激素替代療法。在低劑量時亦可觀察到 LH 及 FSH 的濃度些微上升，此一作用與劑量不具相關性。以藥理學的觀點而言，此一作用可能是來自腦下垂體的反饋作用，在停經後的婦女，可能是由於雌性激素的降低因而刺激腦下垂體分泌促性腺激素。

【藥物動力學性質】

吸收：雖然動物實驗結果數據顯示，本藥因首渡效應而造成口服生體可用率不完全。但是 Aromasin 口服投與病人後，仍可快速地被吸收。餐後投與 25 公絲單一劑量，在投藥後 2 小時可達到血漿濃度尖峰值，其平均值約為 18 微毫克/毫升。食物會增加本藥的吸收，而使本藥之血漿濃度較禁食者高 40%。

分佈：到達尖峰值後，Aromasin 的血漿中濃度以多次方的方式下降，其最終半衰期約為 24 小時。Aromasin 具高的分佈體積，可完全分佈於組織中。約 90% Aromasin 會與血漿中蛋白質結合，但結合的比率與其血中濃度無關。Aromasin 及其代謝物分佈於血球細胞中的量是可被忽略的。

代謝及排除：直到口服 50 公絲的劑量，在健康志願者並未觀察到本藥依劑量比例而產生藥動學性質上的改變。每日投與 25 公絲的劑量，連續投藥後，原型藥在血漿中的濃度與投與單次劑量者相同。口服投與放射線標定的 Aromasin 後，在尿液及糞便中所測得本藥排除的量幾乎相同，與本藥相關產物的排除需整整一個星期。本藥以原型形式在尿液中排除的量少於投與劑量之 1%。Aromasin 的廓清率高，主要是經由代謝所造成。本藥代謝經由 CYP3A4 氧化第六位置之甲基基 (methylene) 及 aldoketoreductases 還原第十七位置的酮基。接著再產生多種二級代謝物，但是每一種代謝物的量都相當有限。本藥代謝物不具抑制芳香環酵素的活性，若有，其活性亦較其原型藥為低。

特殊族群

年齡：目前尚未觀察到 Aromasin 的全身性吸收量與年齡的相關性。

腎臟功能不良者：已有試驗評估 Aromasin 對於嚴重腎臟功能不良病人 (CL_{CR} ≤ 30 毫升/分鐘) 的藥物動力學性質。單次投與 Aromasin 於嚴重腎臟功能不良病人，其全身吸收量約為健康志願者的二倍。雖然有這些藥物動力學上明顯的不同，但是仍無需調整劑量。觀察結果顯示，投與病人建議劑量八倍的劑量其耐受性仍良好。

肝臟功能不良者：已有試驗評估 Aromasin 對於中度至重度肝臟功能不良病人的藥物動力學性質。投與單次劑量 Aromasin 於中度至重度肝臟功能不良病人，其全身吸收的量約為健康志願者的二至三倍。無論如何，就像腎臟功能不良者一樣，這些不同處與治療的關係是非常小的。

【臨床前安全性試驗數據】

急性毒性作用：Aromasin 口服之急性毒性很低：在小鼠的 LD₅₀ 約為 3000 公絲/公斤，在大鼠則高於 5000 公絲/公斤，狗對本藥的耐受性亦達 1000 公絲/公斤。

慢性毒性作用：在大鼠與狗的劑量毒性試驗，以 50 公絲/公斤/天的劑量投與大鼠及 30 公絲/公斤/天的劑量投與狗，連續一年後，並未觀察到毒性作用。本藥在大鼠及狗的主要觀察目標器官為肝臟，腎臟僅於大鼠觀察，只有在投與最高劑量 (750 公絲/公斤/天) 時，觀察狗的中樞神經徵候。Aromasin 的藥理作用會影響受測試的所有種類動物及雌雄兩種性別動物的生殖力及其相關器官。

致突變性：Aromasin 在細菌 (Ames 試驗)、V79 中國黃金鼠細胞、大鼠肝臟細胞及小鼠核仁測定皆未產生基因毒性作用。雖然在淋巴細胞的離體試驗觀察到 Aromasin 具基因分裂作用，但是在兩個活體試驗確卻未觀察到基因分裂作用。

生殖毒性作用：投與 Aromasin 高於 4 公絲/公斤/天的劑量，會造成大鼠胎盤增大、難產及延長妊娠時間。在此劑量亦會增加耗損，因而減少存活胎兒的數目、降低胎兒體重及延遲骨化。在大鼠器官發生期間投與 Aromasin 以 50 公絲/公斤/天的劑量，會增加胎兒耗損。直至投與 810 公絲/公斤/天的劑量，並未觀察到致畸胎的證據。在兔子器官發生期間投與 Aromasin 以 270 公絲/公斤/天的劑量，會造成流產、增加耗損及降低胎兒體重，但亦未觀察到致畸胎的證據。

致癌性：基於 Aromasin 所治療適應症之觀點，目前並未進行本藥之致癌性研究。

藥劑學特性

【賦型劑】

Silica, colloidal hydrated; crospovidone; hypromellose; magnesium carbonate, light; magnesium stearate; mannitol; microcrystalline cellulose; methyl-p-hydroxybenzoate; macrogol 6000; polysorbate 80; ployvinyl alcohol; simethicone; sodium starch glycollate (A); sucrose; titanium dioxide; cetyl esters wax; talc; carnauba wax; shellac; iron oxides.

【不相容性】目前不明

【架儲期】三年

【儲存上的特殊注意事項】儲存溫度不可超過 30℃

【包裝】100 粒以下鋁箔盒裝

【使用說明】並無特別使用說明

製造廠：Pharmacia S.p.A.

廠址：Via del Commercio, 63046 Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italy

藥商：法瑪西亞股份有限公司

地 址：台北縣淡水鎮中正東路二段27號12樓