

## 復乳納膜衣錠 2.5 毫克

## Femara<sup>®</sup> film-coated tablets 2.5mg

**本藥須由醫師處方使用**

**非類固醇芳香化酶抑制剂(動情素合成抑制剂)：抗腫瘤劑**

【**組成與劑型**】
主成分：4,4'-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methylene]bis-benzonitrile(INN/USAN = letrozole)。
每一膜衣錠含2.5毫克letrozole。
賦形劑部份請見「賦形劑」節。
外觀：暗黃色、圓形、兩面略凸、邊緣呈斜角膜衣錠，一面印有“FV”字樣，另一面印有“CG”字樣。

#### 【適應症】

- 停經後荷爾蒙接受器呈陽性反應的初期乳癌病人之輔助治療。
- 接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療，停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥。
- 荷爾蒙接受器呈陽性及LN metastasis positive之乳癌病人作為Tamoxifen輔助療法之後的延伸治療。

#### 【用法用量】

**成人和老人**

建議劑量為每日一次Femara2.5毫克。在輔助性及延伸性輔助治療方面，Femara的治療應持續5年或直到腫瘤復發，視何種情況先發生而定。對轉移性疾病的病患，Femara治療應持續，除非腫瘤惡化時才停止。老年病患無需調整劑量。

#### 兒童

不適用。

#### 肝或腎功能不全之病患

肝或腎功能不全(肌酸酐廓清率≥ 10 mL/min)之病患無需調整劑量。然而，嚴重性肝功能損害之患者(Child-Pugh分級屬於C級者)，必須在嚴謹監控下使用Femara(見「藥物動力學」)。

#### 【禁忌症】

- 對本品主成分或任一種賦形劑過敏者
- 停經前內分泌仍有作用之狀態；孕婦；哺乳者(見「懷孕及授乳」和「臨床前安全性數據」)。

#### 【警語及注意事項】

**腎功能不全**

本品未曾用於肌酸酐廓清率< 10 mL/min之病人進行研究，此類病人在授予Femara前，應審慎考慮可能之風險及效益。

**肝功能不全**

嚴重性肝功能損害之患者(Child-Pugh分級屬於C級者)，其Femara曝露於全身的量及最終半衰期，均大約是健康受試者的兩倍，所以這類患者必須在嚴謹監控下使用Femara(請詳見「藥物動力學」方面)。

**對骨頭的影響**

使用Femara已出現骨質疏鬆和/或骨折的案例報告，故建議在治療期間監視整體骨骼的健康(請詳見「副作用」和「藥效動力學」方面)。

#### 交互作用

使用cimetidine和warfarin進行臨床交互作用研究顯示，同時授予本品與此等藥品，不會產生顯著臨床床之上藥物交互作用。根據臨床試驗之資料，並無證據顯示本藥與其他常用之處方藥有臨床相關之交互作用。目前尚無本品與其他抗癌藥物併用的臨床經驗。Letrozole在體外會抑制cytochrome P<sub>450</sub>-isoenzymes 2A6並適度抑制2C19。CYP2A6在藥物代謝上並非扮演主要的角色。於體外試驗，letrozole濃度高於所觀察到的血漿穩定狀態濃度約100倍，並不能有效的抑制diazepam(一種CYP2C19的受質)的代謝。因此，臨床床上與CYP2C19相關之交互作用不大可能發生。然而，併用其體內分佈主要依賴這些輔酶代謝且其治療指數狹窄的藥物時仍應小心。

#### 孕婦和授乳婦

**懷孕**
懷孕期間禁止使用Femara(見「禁忌症」和「臨床前安全性數據」)。

#### 具有生育能力的婦女

醫生必須與具有懷孕能力的婦女，討論必要的適當避孕法(包括停經前或停經不久的婦女)直到她們的停經階段完全確立(見「臨床前安全性數據」)。

#### 授乳

禁止在授乳期間使用Femara(見「禁忌症」)。

#### 對開車與操作機器的影響

由於已發現使用Femara會造成疲勞和頭昏，並有少數病例指出會造成暈倦，所以建議患者開車或操作機器時需注意。

**副作用**

Femara在所有研究中，作為末期乳癌之第一線及第二線藥物，早期乳癌之輔助療法，以及已接受標準tamoxifen輔助療法的婦女之延伸性輔助治療上均有良好的耐受性。大約有三分之一以Femara治療轉移性疾病及作為術前輔助療法之患者及約75％接受輔助治療的患者(於治療期中位數60個月時之Femara組和Tamoxifen組雙方)可能會經歷不良副作用，且預期有大約80％的患者在接受延伸性輔助治療時(於治療期中位數60個月時之Femara組和安慰劑組雙方)可能會產生不良反應。一般而言，所觀察到的不良反應大部份在性質上是輕度或中度的，主要和動情素的缺乏有關。

臨床試驗中，在治療轉移性疾病及作為術前輔助療法上，最常通報的副作用包括熱潮紅、關節痛、噁心及疲勞。許多副作用可歸因藥物造成之動情素缺乏的正常藥理結果(例如熱潮紅、禿頭及陰道出血)。

以下列於表1的不良藥物反應，是由Femara的臨床試驗及上市後的使用經驗所累積。

#### 表1

副作用發生頻率之評級，最常發生者為首，利用以下文字代表不同的發生率：極常見(≥1/10)，常見(≥1/100，<1/10)，不常見(≥1/1000，<1/100)，罕見(≥1/10000，<1/1000)，極罕見(<1/10000)，包括個案的報告。

感染及寄生蟲感染

不常見：尿道感染

良性及惡性及未特定腫瘤(包括囊腫及息肉)

不常見：腫瘤疼痛<sup>o</sup>

血液及淋巴系統疾病

不常見：白血球減少

代謝及營養性疾病

常見：食慾缺乏、食慾增加、高膽固醇血症

不常見：全身性水腫

精神疾病

常見：抑鬱

不常見：焦慮<sup>o</sup>

神經系統疾病

常見：頭痛、頭昏

不常見：暈倦、失眠、記憶力受損、感覺遲鈍<sup>o</sup>、味覺干擾、腦血管意外

眼部疾病

不常見：白內障、眼部發炎、視線模糊

心臟疾病

不常見：心悸、心搏過速

血管疾病

不常見：血栓性靜脈炎<sup>o</sup>、高血壓、缺血性心臟疾病<sup>7,8</sup>

罕見：肺部栓塞、動脈栓塞、腦血管栓塞

呼吸道、胸廓及縱膈的疾病

不常見：呼吸困難

胃腸道疾病

常見：噁心、嘔吐、消化不良、便秘、腹瀉

不常見：腹部疼痛、口乾

肝膽疾病

不常見：肝臟酵素增加

極罕見：肝炎

皮膚及皮下組織疾病

常見：禿頭、增加出汗、發疹<sup>o</sup>

不常見：搔癢、皮膚乾燥、蕁麻疹

極罕見：血管水腫、過敏反應、中毒性表皮壞死症、多型性紅斑

肌肉骨骼、結締組織疾病

極常見：關節疼痛

常見：肌痛、骨骼疼痛、骨質疏鬆、骨折

不常見：關節炎

腎臟及泌尿道疾病

不常見：增加排尿頻率

生殖系統及乳房疾病

不常見：陰道出血、陰道分泌物、陰道乾燥、胸部疼痛

全身性疾病及給藥部位的症狀

極常見：熱潮紅

常見：疲勞<sup>s</sup>、末梢水腫

不常見：發燒、黏膜乾燥、口渴

研究

常見：體重增加

不常見：體重減輕

<sup>\*</sup>包括：

(1)包括神經緊張、易怒

(2)包括感覺異常、感覺減退

(3)包括表層及深部血栓靜脈炎

(4)包括紅疹、斑丘疹、牛皮癬及囊胞疹

(5)包括虛弱與不適

(6)僅見於用在轉移性疾病/術前輔助治療

(7)在輔助治療中，無論其發生原因，下列不良反應分別發生於Femara組及Tamoxifen組：血栓栓塞(2.1％比3.6％)、狹心症(1.1％比1.0％)、心肌梗塞(1.0％比0.5％)及心衰竭(0.8％比0.5％)(見「藥效動力學」－輔助治療)。

(8)於延伸性輔助治療時，在letrozole治療期中位數60個月時，以及安慰劑治療期中位數37個月時，Femara和安慰劑組(排除所有轉至Femara案例)所通報的藥物不良反應(ADR)分別為：新產生或病況惡化心絞痛(1.4％比1.0％)；需進行手術之心絞痛(0.8％比0.6％)；心肌梗塞(1.0％比0.7％)；血栓事件(0.9％比0.3％)；中風/短暫性腦缺血發作(TIA)(1.5％比0.8％)(見「藥效動力學」－延伸性輔助治療)。

**過量**

曾有被孤立的Femara過量的個案報告。

未知有任何特定用藥過量的處理方法；用藥過量時的處置以症狀治療和支持性療法為原則。

#### 藥效動力學

**藥效動力學作用**

在腫瘤組織之成長需依賴動情素的病例中，去除動情素則可使腫瘤生長受抑制；停經後婦女的動情素主要來自於芳香化酶的作用，芳香化酶將腎上腺雄性素，主要包括androstenedione和睪酮轉化為雌素酮(E1)和雌二酮(E2)；因此，可經由特異性抑制芳香化酶，使周邊組織和癌組織本身所製造的動情素被抑制。

本品是一種非類固醇芳香化酶抑制剂，其經由競爭性結合至芳香化酶細胞色素P<sub>450</sub>亞單位血基質而抑制芳香化酶，結果導致全部組織合成之動情素減低。

若用於健康停經後婦女，單劑0.1，0.5和2.5毫克letrozole可抑制血清雌素酮和春情素醇分別達基線值之75-78％和78％；在48至78小時後可達最大抑制效果。

用於晚期乳癌的停經後病人，每日劑量0.1毫克至5毫克，發現所有病人均可抑制雌二酮，春情素醇和雌素酮硫酸鹽之血漿濃度達基線值之75-95％抑制；0.5毫克或更高劑量的抑制效果更大，雌素酮和雌素酮硫酸鹽量分析常低於可分析的量，顯示此劑量有很大的動情素抑制作用。所有病患在治療期間，抑制動情素的作用都能持續。

Letrozole具有高度專一性的芳香化酶抑制作用，未見有損害腎上腺性類固醇合成的情形。未發現血漿中cortisol、醛類脂醇(aldosterone)、11-deoxycortisol、17-hydroxy-progesterone及視腎上腺皮質激素(ACTH)濃度變化有臨床上相關，或每日以0.1-5毫克治療停經後病人，亦未見血漿中腎素活性的改變。每日以0.1、0.25、0.5、1、2.5及5毫克治療6週及12週後，檢驗視腎上腺皮質激素刺激作用，並未減少醛類脂醇或cortisol的生成。因此無需補充糖性類皮質酮及礦物皮質酮。

於健康停經後婦女每日服用0.1、0.5及2.5毫克letrozole單劑，血漿中雄性素(androstenedione及睪固酮)濃度未改變，或停經後病人每日以0.1-5毫克治療，血漿中androstenedione濃度亦未改變，顯示抑制動情素的生合成，不會導致雄性素前驅物質的蓄積。病人血漿中黃體素(LH)及濾泡激素(FSH)的量不受letrozole的影響，甚至甲状腺刺激素(TSH)、T4及T3攝取試驗評估，亦未見甲状腺功能受影響。

#### 輔助治療

**BIG 1-98試驗期中分析之療效結果**

BIG 1-98是一項多中心、雙盲試驗，包含超過8000名初期乳癌已切除且荷爾蒙接受體陽性的停經婦女隨機分配至下列其中一組：

• A. Tamoxifen 治療5年

• B. Femara治療5年

• C. Tamoxifen治療2年後以Femara治療3年

• D. Femara治療2年後以Tamoxifen治療3年

本試驗旨在探討兩項主要問題：5年Femara治療是否優於5年tamoxifen治療(主要核心分析與單一治療組分析)，以及在兩年時轉換為內分泌治療，是否優於5年持續使用同一藥物治療(循序治療分析)。

主要療效評估指標為無病存活率(DFS)，次要療效評估指標為整體存活率(OS)，遠端無病存活率(DDFS)、全身性無病存活(SDFS)、侵入性對側乳癌以及發生遠處轉移時間(TDM)。

**追蹤期中位數26個月的療效結果**

表2數據反映主要核心分析(PCA)，包括來自未轉換藥物治療組的數據(治療組A和B)，以及截取兩治療組進行轉換藥物後30天(治療組C和D)的數據。本分析是於治療期中位數24個月以及追蹤期中位數26個月時進行。除了整體存活率以及對側乳癌之外，Femara治療5年的所有的療效評估指標均優於tamoxifen治療。

**表2：在追蹤期中位數26個月之無病存活率及整體存活率(PCA ITT族群)(BIG 1-98試驗期中分析)**

|                 | Femara<br>N=4003 | Tamoxifen<br>N=4007 | 危險比率<br>(95%CI)  | P值 <sup>1</sup> |
|-----------------|------------------|---------------------|------------------|-----------------|
| 無病存活率(主要)       |                  |                     |                  |                 |
| -案例數(按計畫的定義，總數) | 351              | 428                 | 0.81(0.70, 0.93) | 0.0030          |
| 遠處轉移時間(次要)      | 184              | 249                 | 0.73(0.60, 0.88) | 0.0012          |
| 遠處無病存活率(次要)     | 265              | 318                 | 0.82(0.70, 0.97) | 0.0204          |
| 整體存活率(次要)       |                  |                     |                  |                 |
| -死亡人數(總數)       | 166              | 192                 | 0.86(0.70, 1.06) | 0.1546          |
| 全身性無病存活率(次要)    | 323              | 383                 | 0.83(0.72, 0.97) | 0.0172          |
| 侵入性對側乳癌(次要)     | 19               | 31                  | 0.61(0.35, 1.08) | 0.0910          |

CI =信賴區間

<sup>1</sup>經時序檢驗，以隨機選擇分組，並採用曾接受輔助化學療法者。

**BIG 1-98試驗提前解盲後之長期安全及療效結果**

**追蹤期中位數73個月之單一治療組分析(MAA)結果**

單一治療組分析(MAA)只針對單一治療組數據進行分析，僅提供Femara單一治療相對於tamoxifen單一治療在臨床方面長期有效性，的適當更新(表3)。2005年，依據表2所示之主要核心分析(PCA)數據，以及獨立數據監測委員會之建議，將tamoxifen單一治療組除盲，並允許患者轉換藥物至Femara治療。接受隨機分配至tamoxifen的患者中有26％的病人，選擇轉換藥物為Femara治療，其中含極少數患者轉換藥物至其他芳香化酶抑制剂。為探索此種選擇性交換藥物的影響，將單一治療組分析(MAA)的(tamoxifen治療組中)設限追蹤時間於選擇性交換藥物日期直至現在的分析彙總列出(表4)。在追蹤期中位數73個月和治療期中位數60個月，相較於tamoxifen，Femara的無病存活率(DFS)事件風險有顯著下降(單一治療組分析(MAA)的意向治療(ITT)族群分析：HR 0.88；95％CI 0.78, 0.99；P = 0.03)；確認2005年PCA結果。無病存活率(DFS)設限分析顯示類似效益(HR 0.85；95％CI 0.75, 0.96)。同樣地，經由更新性分析，確認Femara在遠端無病存活率事件風險的減少(HR 0.87 0.76, 1.00)，以及遠處轉移時間增加(HR 0.85; 95％CI 0.72, 1.00)，具有較佳的表現。此外，於意向治療(ITT)分析整體存活率具顯著性趨向。整體存活率設限分析顯示Femara明顯效益較佳(HR 0.82 0.70, 0.96)。

**表3：在追蹤期中位數73個月之無病狀態及整體存活率(MAA ITT人數)(BIG 1-98試驗解盲後長期追蹤療效分析)**

|                 | Femara<br>N=2463 | Tamoxifen<br>N=2459 | 危險比率<br>(95%CI)  | P值 <sup>1</sup> |
|-----------------|------------------|---------------------|------------------|-----------------|
| 無病存活率(主要)       |                  |                     |                  |                 |
| -案例數(按計畫的定義，總數) | 509              | 565                 | 0.88(0.78, 0.99) | 0.03            |
| 遠處轉移時間(次要)      | 257              | 298                 | 0.85(0.72, 1.00) | 0.045           |
| 遠處無病存活率(轉移)(次要) | 385              | 432                 | 0.87(0.76, 1.00) | 0.049           |
| 整體存活率(次要)       |                  |                     |                  |                 |
| -死亡人數(總數)       | 303              | 343                 | 0.87(0.75, 1.02) | 0.08            |
| 全身無病性存活(次要)     | 465              | 512                 | 0.89(0.79, 1.01) | 0.065           |
| 侵入性對側乳癌(次要)     | 34               | 44                  | 0.76(0.49, 1.19) | 0.2             |
| DFS的設限分析        | 509              | 543                 | 0.85(0.75, 0.96) | -               |
| 整體存活率的設限分析      | 338              | 338                 | 0.82(0.70, 0.96) | -               |

CI =信賴區間

<sup>1</sup>經時序檢驗，以隨機選擇分組，並採用曾接受輔助化學療法者。

**循序治療分析**

於追蹤期中位數48個月時所進行的循序治療分析(STA)，主要是針對試驗的第2項主要研究問題。循序治療分析(STA)的主要分析，是交換藥物(等同單一藥物治療組則為相同時間點) + 30天(STA-S)，每組配對比較是以雙尾檢定進行分析，顯著水準為2.5％。此外，亦會進行隨機分配(STA-R)至追蹤期中位數67個月的探索性分析，每組的比較結果，以危險比率和99％信賴區間總結表示。

於追蹤期中位數48個月時，循序治療分析(STA)結果，顯示交換藥物後任何時間點相較於單一藥物治療，均未有關著差異性(例如：[Tamoxifen治療2年後換]Femara治療3年相對於tamoxifen治療超過2年，無病存活率(DFS)HR 0.89；97.5％CI 0.68, 1.15，而[Femara治療2年後換] tamoxifen治療3年相對於Femara治療超過2年，無病存活率(DFS)HR 0.93；97.5％CI 0.71, 1.22)。於追蹤期中位數67個月時，循序治療分析(STA)結果，顯示隨機分配後於任何時間點相較於單一藥物治療，均未有關著差異性(例如：tamoxifen治療2年後以Femara治療3年相對於Femara治療5年，無病存活率(DFS)HR 1.10；99％CI 0.86, 1.41；Femara 治療2年後以tamoxifen治療3年相對於Femara治療5年，DFS HR 0.96; 99％CI 0.74, 1.24)。未有證據顯示Femara和tamoxifen循序治療優於Femara單一藥物治療5年。

**治療期中位數60個月的安全性數據**

在BIG 1-98試驗中，治療期中位數60個月所觀察到的副作用與藥物安全性特性一致。依據兩種藥物之已知的藥理學性質與副作用特性，某些特定的不良反應所做的前瞻性的分析。

不良反應的分析不考慮是否與藥物相關。大部份通報的不良反應(約75％患者通報至少有1項以上的AE為CTC(通用毒性標準)標準第2版/CTCAE第3版的第1級和第2級。若考慮治療期間所有等級之不良反應，Femara組發生率高於tamoxifen組者有：高膽固醇症(52％比29％)、骨折(10.1％比7.1％)、心肌梗塞(1.0％比0.5％)、骨質疏鬆(5.1％比2.7％)和關節疼痛(25.2％比20.4％)。

Tamoxifen組發生率較Femara組高的不良反應有：熱潮紅(38％比33％)、夜間盜汗(17％比15％)、陰道出血(13％比5.2％)、便秘(2.9％比2.0％)、血栓事件(3.6％比2.1％)、子宮內膜增生/子宮內膜癌(2.9％比0.3％)以及子宮內膜增生病變(1.8％比0.3％)。

**早期乳癌輔助療法，試驗D2407**

試驗D2407是一項第3期、開放性、隨機分配、多中心試驗，旨在比較letrozole和tamoxifen輔助治療和tamoxifen對於骨質密度(BMD)、骨標記和空腹血清脂質的影響。共有262位荷爾蒙敏感性及原發性乳癌已切除之停經女性，接受隨機分配至每日letrozole 2.5毫克治療5年，或每日tamoxifen 20毫克治療2年後轉換為每日letrozole 2.5毫克治療3年。

主要評估指標為比較letrozole相較於tamoxifen對腰椎(L2-L4)骨質密度(BMD)的影響，以2年時腰椎骨質密度(BMD)相對於基期的變化百分比來評估。

在第24個月，letrozole治療組腰椎(L2-L4)BMD中位數下降4.1％，相較於tamoxifen治療組中位數增加0.3%(差異=4.4％)。在2年時，整體來說，letrozole和tamoxifen之間的腰椎骨質密度(BMD)中位數差異，tamoxifen有明顯較佳的統計意義(P<0.0001)。目前數據顯示，基期有正常骨質密度(BMD)的患者，並未在第2年時發生骨質疏鬆，只有1位於基期時骨質缺乏(T值=-1.9)的患者，於治療期間產生骨質疏鬆(由中央審查進行評估)。

整體髖部骨質密度(BMD)結果與腰椎骨質密度(BMD)結果相似，但差異性較不明顯。在2年時，整體骨質密度(BMD)安全性族群和所有分層類別，有觀察到tamoxifen組明顯表現較佳(P<0.0001)。在2年期間，letrozole治療組有20位患者(15％)而tamoxifen治療組則有22位患者(17％)通報骨折。

在tamoxifen治療組，在6個月後相較於基期的總膽固醇量中位數減少16％；類似減少現象於24個月的後續回診也觀察到。在letrozole治療組，相對來說總膽固醇量中位數值穩定，未在任何回診中觀察到明顯的提高。於任何時間點，2組之間差異具統計顯著性且較有利於tamoxifen (P < 0.0001)。

**延伸性輔助治療**

在一項多個醫學中心、雙盲、隨機、安慰劑對照試驗中(CFEM345G MA-17)，將5100位仍在無疾病狀態，且已完成tamoxifen輔助治療(4.5到6年)之接受體陽性的停經患者或未知的原發性乳癌患者，隨機分配至Femara或安慰劑組。

於追蹤期中位數約28個月時(25％的患者接受追蹤長達38個月)所進行的主要分析顯示，與安慰劑相比，Femara明顯減少了42％的復發風險(危險比率0.58；p=0.00003)。敏感度分析證實了有力的數據。不論淋巴結狀態如何，無病存活率(DFS)之統計上明顯的療效較傾向於letrozole(淋巴結陰性，危險比率0.48，p=0.002；淋巴結陽性，危險比率0.61，p=0.002)。

當試驗於2003年除盲時，獨立數據監測委員會建議安慰劑組婦女若無疾病者，可轉換至Femara藥物治療5年。2008年進行更新最後分析時，1551位女性(其中60％符合轉換藥物資格)於完成輔助tamoxifen療法後中位數31個月，從安慰劑組轉換至Femara。轉換Femara藥物治療期中位數為40個月。

於追蹤期中位數62個月時進行的更新最後分析，即使除盲後有安慰劑組60％符合資格患者轉換至Femara藥物治療的，仍證實Femara相較於安慰劑能明顯降低乳癌風險復發風險。Femara治療組的治療期中位數為60個月，安慰劑組治療期中位數則為37個月。2004年和2008年分析結果，顯示Femara治療組有相同的計畫期明訂4年無病存活率(DFS)，證實試驗數據穩定和Femara的良好長期治療功效。在更新性分析中，安慰劑組4年無病存活率(DFS)的增加，清楚反映了轉換藥物至Femara對60％患者帶來的影響。此轉換藥物結果也解釋了治療差異明顯弱化的現象。

在原始分析中，在次要的試驗終點之整體存活率上(OS)，共計報告了113死亡案例(Femara 51例，安慰劑62例)。整體而言，之前在治療組之間在OS上沒有明顯差異(危險比率0.82；p=0.29)。包括之前已接受化學治療或之前無接受化學治療的患者，在淋巴結陽性疾病方面，Femara可減少大約

