

[illegible][illegible]

【禁 忌】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。

【警語及注意事項】本品未曾用於嚴重肝痛患者(creatinine clearance <10 ml/min.)之患者進行研究，此類患者，在投與Letrozole前，應考慮可能之風險與利益。嚴重性肝功能障碍之患者(Child-Pugh分級第C級者)，其Letrozole暴露於全身的重量及最終半衰期，均大約是健康受試者的兩倍。所以這類患者必須在嚴密監控下使用Letrozole(請詳見「藥物動力學」)。使用Letrozole已出現骨質疏松和/或骨折的病例報告，故建議在治療期間監診整體骨骼的健康(請詳見「副作用」)。

【交互作用】使用cimetidine和warfarin進行臨床交互作用研究顯示，同時投予本品與此等藥品，不會產生顯著臨床上的藥物交互作用。

目前尚無全面研究抗抑癌藥物併用的代謝反應。letrazole在體外抑制cytochrome P450-isozymes 2A6並適當抑制2C19。CYP2A6在藥物代謝上並非扮演主要的角色，於體外試驗，letrazole能高於所觀察到的血漿總表觀代謝度約100倍，並能有效的抑制clozapine（一種CYP2C19的受質）的代謝。因此，臨床上升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轉錄代謝且其治療指數(therapeutic index)狹窄的藥物時仍應小心。

【對開車與操作機械的影響】由於已發現使用Letrozole會造成疲勞和頭暈，並有少數病例指出會造成暈厥，所以建議患者開車或操作機械時需注意。

[illegible]

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。

感冒及寄生蟲感染	
不常見：鼠疫腺炎	
急性流行性出血熱(包括登革熱及黃熱)	
不常見：肺癆菌落病	
代償及過量性肝病	
常見：肝炎、脂肪肝、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	
神經系統疾病	
常見：頭痛、頭暈 不常見：癱瘓、失聰、記憶力障礙、低氧濃度 ⁽¹⁾ 、眩暈、癱、腦血管意外	
眼部疾病	
不常見：白內障、葡萄膜炎、視網膜病	
血液疾病	
不常見：血栓性靜脈炎、高血壓 ⁽²⁾	
常見：脾功能亢進、動脈硬化、腦血管阻塞	
呼吸道、胸膈及縱隔的疾病	
不常見：呼吸困難	
腎臟疾病	
常見：噁心、嘔吐、消化不良、便秘、腹瀉 不常見：無尿症、口渴	
肝臟疾病	
不常見：肝膽阻塞增加	
皮膚及皮下組織疾病	
常見：光過敏、出汗增多 ⁽³⁾ 、發疹 ⁽⁴⁾ 不常見：瘙癢、早衰樣皮膚病、濕疹	
肌肉骨骼、結締組織疾病	
痛風症：關節炎痛	
常見：肌痛、骨節疼痛、骨質疏鬆、骨折 不常見：關節炎	
腎臟分泌液疾病	
不常見：增加尿酸排泄率	
生殖系統及乳房疾病	
不常見：陽萎出血、陰莖分泌物、陰道乾燥、胸部疼痛	
全身性疾病和松解部位的症狀	
體徵學：無熱症	
常見：疲勞 ⁽⁵⁾ 、末梢水腫	
不常見：發燒、黏膜乾燥、口渴	
總結	
常見：體重增加	
不常見：體重減輕	

【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Letrozole組和Tamoxifen組：血栓性栓塞(1.2%)

【過量】曾有Letrozole過量的個案報告。
未知任何特定用藥過量的處理方法：用藥過量時的處理以症狀治療和支持性療法為原則。

非類固醇芳香化酶抑制劑(動情素合成抑制劑)：此類藥物

【組成與劑型】
4,4'-[[1H-1,2,4-triazol-1-yl)methylene] bis-benzonitrile (INN: USAN = letrozole)
圖 1 顯示 letrozole 的化學結構。Letrozole 是一種白色或近白色粉末，分子量为 $C_{17}H_{11}N_5$ ，其結構式如下：

【外觀】 暗黃色、圓形、雙面略凸，邊緣呈斜角膜衣殼。

在骨骼組織之成長常依賴動情素的情形中，去除動情素則可使腫瘤生長受抑制；停經後婦女之動情素主要來自於芳香化酶的作用，芳香化酶將腎上腺雄激素(adrenal androgens)，主要包括androstenedione和睾酮(testosterone)轉化為estrone(E1)和estradiol(E2)；因此，可經由特異性抑制芳香化酶，使用邊組織和癌組織本身所製造的testosterone被抑制。

[illegible]

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androgens (androstenedione及testosterone)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testosterone的合成，不會導致androgenic前驅物質的蓄積。病人血漿中的LH及FSH的量不受letrozole的影響，以TSH、T4及T3攝取試驗評估，亦未見甲狀腺功能受

【藥物動力學特性】
吸收
Letrozole能很快經由胃腸道完全吸收(平均絕對生物利用度: 99.9%), 食物會稍微降低吸收率(T_{max} 中位值: 空腹時為1小時, 飽餐時為2小時; 平均 C_{max} : 空腹時為 129 ± 20.3 nmol/L, 飽餐時為 98.7 ± 18.6 nmol/L), 但吸收程度(AUC)未改變。對吸收率輕微的影響並未影響其臨床療效, 故服用Letrozole與用餐時間無關。

Letrozole的血漿蛋白結合率約60%，主要和albumin結合(55%)。紅血球中Letrozole的濃度約為血漿中濃度的80%。投予¹⁴C標示的Letrozole 2.5毫克，檢測其放射性，血漿中約有82%為原形藥。顯示體內代謝物很少。Letrozole能快速並廣泛地分佈在組織中，其穩定期的擬似分佈容積約為 1.87 ± 0.47 L/ Kg。

2. 實驗材料
 2.1 實驗對象：本實驗的對象為經現代化訓練不具備生理性疲勞的運動員 (體重大於 70 kg)，和經科學化訓練 (體重大於 90 kg) 的。其相對疲勞率極低。Oxydrome Plus system 34.8.2.0 能記錄 athlete 訓練數據。未經過的文獻表明，疲勞和直接疲勞和疲勞的生理性疲勞，是 athlete 疲勞的一小部份。據體育科學的初步研究，疲勞的生理性疲勞，是 athlete 疲勞的 88.2% 左右，實驗中為 88.3%。0.9%。按 21 小時後，至少會有 56% 的相對疲勞性仍存在於中測試 (84.7 ± 2.1%) 是歸因於生理性疲勞的。Cardinal 研究：約有 95% 以上之疲勞性疲勞，65% 是 athlete 疲勞。
 由於疲勞的生理性疲勞率約為 80%，每次大運動後，2~3 週可穩定下來。疲勞的生理性疲勞較每次投入 25 毫克的鈉，由此造成比其前一劑量稍低的疲勞投入 1.5~2 倍，這可知每次投入 25 毫克的鈉能將疲勞力學精確至 1.5 倍。因此，可避免 athlete 疲勞的疲勞性疲勞，使 athlete 疲勞無疲勞作用。
 2.2 實驗器材：本實驗器材，為 Oxydrome Plus system 34.8.2.0 能記錄 athlete 訓練數據。

特異性觀察

在包含不同功能試驗(24小時creatinine清除率 $9 \sim 16\text{ml/min}$)受試者的研究中，投予2.5毫克試驗，並不影響Letrozole的藥動力學特性。肝腎功能正常的受試者服用的試驗，中肝腎功能減弱者(Child-Pugh分類為輕度或中度)的AUC比正常人高出71%，但肝腎功能不同的受試者的AUC值範圍，在一項以1位患肝硬化及嚴重肝病(Child-Pugh分類為嚴重者)者在給予第2次Letrozole試驗後，其血藥下曲線面積顯示，投予另8位健康受試者各相同劑量95%和187%。

在另一項研究，對患有輕至中度肝病的受試者，投予2.5mg Letrozole試驗，與健康受試者相比，受試者接受10毫克的試驗，並不會增加其毒性；因此，對於患有肝損傷的患者，並不建議使用Letrozole試驗，但是必須在嚴密的監控下使用Letrozole試驗。此外，在359名末期乳腺癌患者的試驗，Letrozole的濃度並不受腎功能損害(creatinine清除率20~50 ml/min)下Letrozole試驗的影響。

【臨床安全性資料】
以標準臨床試驗所進行之各種臨床安全性試驗中，沒有任何全身性或目標器官毒性的證據。將輻蝕動物確鑿於2000毫克/公斤的Letrozole顯示急性毒性的程度很低。在狗的試驗中，100毫克/公斤的Letrozole會造成中度毒性的徵兆。在長達12個月的白鼠和猴的實質器官毒性試驗中，觀察到的主要結果均歸因於藥物本身的藥理活性，對兩種動物沒有不良反應的濃度是0.3毫克/公斤。

在一項為期104週的大白鼠致癌性試驗中，在雄鼠沒有見到與治療相關的腫瘤。在雌鼠，在所有的Letrozole劑量下發現良性和惡性乳房腫瘤的發生率減少。

在接受治療的動物中，口服 letrozole 會導致妊娠中大白鼠在胎兒時期發生率輕微增加。但是，無法顯示這是藥理性質所致。根據這些結果(抑制雌激素合成)，或是 letrozole 本身的直接作用。

這些結果使「禁忌症」章節和「孕婦和授乳婦」章節所列出的禁忌症更有力。

並無特殊之使用及操作指示。

在一項多中心、雙盲試驗中，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：

1. Tamoxifen 治療5年
2. Letrozole 治療5年
3. Tamoxifen 治療2年後以Letrozole 治療3年

表2顯示未交換藥物治療組(A組和B組)及兩個交換藥物治療組(C組和D組)在交換藥物治療後截肢30天的試驗結果。在分析結果和治療的動向時，比較第一階段治療和連續治療治療的結果。

病事追蹤平均時間為26個月，76%病人追蹤超過2年，16%(1252名病患)追蹤達5年以上。試驗的主要療效評估為無病存活率(DFS)，以評估從隨機分配到發生原發性疾病出現局部或遠處轉移、發展成侵入性對側乳癌、出現非乳癌的原發性

區，或任何原因造成死亡的時間。和Tamoxifen比較，Letrozole減少復發的危險約19% (危險比率0.81; $p = 0.003$)。五年的無病存活率，Letrozole為84.0%，Tamoxifen為81.4%。早在治療12個月時，Letrozole的無病存活率已更改善，可能維持5年左右，與Tamoxifen比較，無論之前曾經「危險比率0.72; ($p = 0.018$)或未曾「危險比率0.84; ($p = 0.044$)接受輔助

療法。Letrozole亦可明顯減少復發的危險。
次要療效評估為整體存活率，共有358名死亡病例報告(Letrozole 166例，Tamoxifen 192例)。各治療組間的整體存活率無顯著差異(危險比為0.96， $p = 0.016$)。另一種統計方法(按分期和治療組進行交叉分析)顯示，危險(危險比為0.72， $p = 0.0001$)。

0.001)及各種特定的分組均有顯著差異。與Tamoxifen比較，Letrozole減少約17%全身性癌症的危險(危險比率0.83; $p=0.02$)，且降低約40%的發生侵入性對側乳癌的危險，但因案例數太少，結果不具統計上的差異。服用Letrozole的患者

相較於 Tamoxifen，出現第二種惡性腫瘤比例較少(1.9%比2.4%)，尤其是子宮內膜癌的發生率，Letrozole 低於 Tamoxifen (0.2%比0.4%)。

	Letrozole	Tamoxifen	危險比率	n^{*1}
--	-----------	-----------	------	----------

	N = 4003	N = 4007	(95% CI)	p value
無病存活率(主要) -客觀(按計畫的定義, 總數)	351	428	0.81 (0.70, 0.93)	0.0030

遠處轉移存活率(次要)	184	249	0.73 (0.60, 0.88)	0.0012
整體存活率(次要)	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	0.1546

全身性無病存活(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

DOI: 10.1002/for

