

# 伏斯壯注射液50毫克/毫升

## Fustron solution for injection 50 mg/mL

衛部藥製字 第 061825 號

限由醫師使用

版本日期 2026-02-11

版次 5

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

每瓶含有Fulvestrant 250毫克/5毫升

#### 1.2 賦形劑

乙醇96%、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、蓖麻油

#### 1.3 劑型

注射液

#### 1.4 藥品外觀

無色至黃色的澄清黏稠溶液

### 2 適應症

1. 治療患有雌激素受體陽性的局部晚期或轉移性乳癌之停經婦女其：
  - 先前未接受過內分泌治療，或
  - 已接受輔助抗雌激素療法但疾病仍復發，或使用抗雌激素療法但疾病仍惡化。
2. 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之病人，本品可合併palbociclib用於先前曾接受過內分泌治療者。說明：停經前/停經前後(pre/perimenopause)婦女，接受內分泌治療應合併黃體生成素-釋放激素(luteinizing hormone-releasing hormone; LHRH)致效劑。
3. 本品併用abemaciclib可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。
4. 本品與ribociclib併用，可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療。說明事項：臨床試驗中收納之病人未包含「完成前導性或輔助性內分泌治療後，12個月內疾病復發且接受一線針對晚期乳癌的內分泌治療後疾病進展之病人」[請參見12.臨床試驗資料MONALEESA-3: KISQALI併用Fulvestrant]。

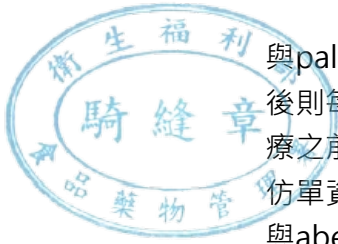
### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

##### 用量

成年婦女(包括老年人)：

建議第一個月劑量為每兩週各給500 mg，第二個月之後劑量為500 mg一個月一次。



與palbociclib併用時，Fustron的建議劑量為於第1、15、29天肌肉注射500毫克，之後則每月注射一次。對停經前/停經前後的婦女，在開始使用palbociclib加Fustron治療之前及整個治療期間，應依據臨床常規使用LHRH致效劑治療。請參閱palbociclib的仿單資訊。

與abemaciclib併用時，Fustron的建議劑量為於第1、15和29天給藥500 mg，在之後每月給藥一次。接受abemaciclib與Fustron合併治療的停經前/停經前後(pre/perimenopausal)的婦女，應依據目前的臨床實務標準接受促性腺激素釋放激素致效劑(gonadotropin-releasing hormone agonist)治療。請參閱abemaciclib的仿單資訊。

與ribociclib合併使用時，在第1、15、29天給予Fustron，此後則為每月一劑Fustron，建議劑量為500 mg。接受ribociclib併用芳香環轉化酶抑制劑或Fustron治療的停經前/正在停經之女性，應依據現行臨床醫療準則，以促黃體激素釋放激素(LHRH)致效劑進行治療。請參閱ribociclib的仿單資訊。

#### 小兒科病人：

Fulvestrant不建議兒童或青少年使用，因為用於這個年齡層的安全性和療效尚未確立。

#### **給藥方法**

投與fulvestrant應以兩次連續的5毫升在臀部(臀部肌肉處)施行緩慢肌肉注射(1-2分鐘/注射)，一邊一次。

#### **給藥說明**

給藥時請依照大量肌肉注射(large volume intramuscular injections)指南執行。

注意：於臀部注射部位投與fulvestrant時應注意鄰近下方的坐骨神經(見5.警語及注意事項)。

### 3.2 調製方式

本藥品僅供單次使用，使用前不需調製。

因本品未做配伍禁忌研究，所以不可與其他藥品混合。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### **腎功能不全：**

對於有輕度至中度腎功能不全的病人(肌酸酐清除率 $\geq 30$  mL/min)無須調整劑量。對有重度腎功能不全的病人(肌酸酐清除率 $< 30$  mL/min)使用本藥的安全性和有效性尚未被評估，因此用於這些病人時應小心謹慎(見5.警語及注意事項)。

#### **肝功能不全：**

輕度至中度肝功能不全的病人不須調整劑量，但是由於fulvestrant的暴露量可能會增加，因此使用fulvestrant時應小心謹慎。對重度肝功能不全之病人使用本藥的資料尚未被建立(見4.禁忌、5.警語及注意事項、11.藥物動力學特性)。

## 4 禁忌

### (依文獻記載)

- 對本品有效成分或任何賦形劑過敏者
- 懷孕與授乳(見6.1懷孕、6.2哺乳)
- 重度肝功能不全(見5.警語及注意事項、11.藥物動力學特性)
- 與palbociclib併用：請參閱palbociclib的仿單。

- 與abemaciclib併用：請參閱abemaciclib的仿單。
- 與ribociclib併用：請參閱ribociclib的仿單。

## 5 警語及注意事項

### (依文獻記載)

#### 5.1 警語/注意事項

對於有輕度至中度肝功能不全的病人，使用fulvestrant時須小心(見3.1用法用量、4.禁忌、11.藥物動力學特性)。

對於有重度腎功能不全的病人(肌酸酐清除率小於30 mL/min)，使用fulvestrant時須小心(見11.藥物動力學特性)。

Fulvestrant由肌肉注射給藥，因此須慎用於有出血體質、血小板減少或接受抗凝血劑治療的病人。

血栓性栓塞事件常見於罹患晚期乳癌的婦女，也曾見於臨床試驗(見8.副作用/不良反應)。將fulvestrant處方給有此種風險的病人時，應考慮此點。

目前尚無關於fulvestrant對骨骼影響的長期資料。由於fulvestrant的作用機制，所以可能有骨質疏鬆的潛在危險。

投與fulvestrant曾被報告與注射部位相關的事件包括坐骨神經痛、神經痛、神經性疼痛以及周邊神經病變。於背臀部注射部位投與fulvestrant時應注意鄰近下方的坐骨神經(見8.副作用/不良反應)。

與palbociclib併用：請參閱palbociclib的仿單。

與abemaciclib併用：請參閱abemaciclib的仿單。

與ribociclib併用：請參閱ribociclib的仿單。

#### 5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

#### 5.3 操作機械能力

Fulvestrant對駕駛或操作機械的能力沒有影響或影響微乎其微。但使用 fulvestrant治療，衰弱無力的報告很常見。因此，有此不良反應的病人在駕駛或操作機械時須小心。

#### 5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

#### 5.5 其他注意事項

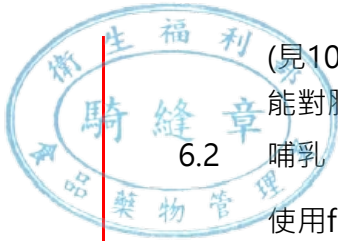
目前尚無資訊。

## 6 特殊族群注意事項

### (依文獻記載)

#### 6.1 懷孕

懷孕期間禁止使用fulvestrant (見4.禁忌)。對大鼠和兔子投與一次肌肉注射劑量後，顯示fulvestrant會通過胎盤。動物研究顯示生殖毒性包括胎兒畸形和死亡的發生率增加



(見10.3臨床前安全性資料)。病人若在使用 fulvestrant 治療期間懷孕，她應該得知可能對胎兒造成的危險和可能流產的危險。

## 6.2 哺乳

使用fulvestrant治療期間必須停止餵母乳。Fulvestrant會分泌到授乳大鼠的乳汁中。Fulvestrant是否會分泌到人乳中仍未知。鑑於fulvestrant可能使吃母乳的嬰兒產生嚴重的不良反應，因此授乳期間禁用fulvestrant (見4.禁忌)。

## 6.3 有生育能力的女性與男性

### 有生育能力的婦女

有生育能力的病人，在接受fulvestrant治療期間及接受最後一劑fulvestrant後兩年內須採用有效的避孕措施。

### 生育能力

Fulvestrant對人類生育能力的影響尚未經研究。

## 6.4 小兒

Fulvestrant不建議兒童或青少年使用，因為用於這個年齡層的安全性和療效尚未確立。

## 6.5 老年人

目前尚無資訊。

## 6.6 肝功能不全

對於有輕度至中度肝功能不全的病人，使用fulvestrant時須小心 (見3.1用法用量、4.禁忌、11.藥物動力學特性)。

## 6.7 腎功能不全

對於有重度腎功能不全的病人(肌酸酐清除率小於30 mL/min)，使用fulvestrant時須小心(見11.藥物動力學特性)。

## 6.8 其他族群

目前尚無資訊。

# 7 交互作用

### (依文獻記載)

一項與 midazolam (CYP 3A4的受質)的臨床交互作用研究證明fulvestrant不會抑制CYP3A4。與rifampin (CYP 3A4的誘發劑)或ketoconazole (CYP 3A4的抑制劑)的臨床交互作用研究顯示，fulvestrant的清除率沒有產生有臨床意義的變化，故與CYP 3A4抑制劑或誘發劑同時投藥時，無須調整fulvestrant的劑量。

Fulvestrant與palbociclib間的藥物-藥物交互作用：

一項針對乳癌病人所進行之臨床試驗的資料顯示，將fulvestrant與palbociclib合併投予時，這2種藥物之間並未發生任何具臨床關聯性的藥物交互作用。

與abemaciclib併用：請參閱abemaciclib的仿單。

與ribociclib併用：請參閱ribociclib的仿單。

干擾雌二醇抗體分析：

因fulvestrant與雌二醇的結構相似性，fulvestrant可能會干擾雌二醇的抗體分析並造成雌二醇濃度增加的誤判。

## 8 副作用/不良反應

### (依文獻記載)

#### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

本節提供根據從臨床試驗、上市後研究或主動通報得到的所有不良反應的資料。最常通報的不良反應是注射部位反應、衰弱無力、噁心及肝酵素(ALT, AST, ALP) 上升。

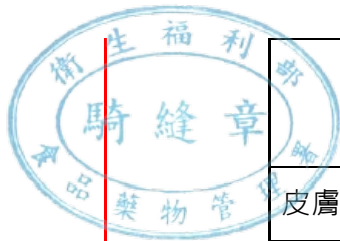
#### 8.2 臨床試驗經驗

下列藥物不良反應(ADR)的頻率類別的計算是以比較fulvestrant 500 mg和fulvestrant 250 mg 綜合安全性分析的 fulvestrant 500 mg 治療群為根據 [CONFIRM(D6997C00002 試驗)、FINDER 1(D6997C00004 試驗)、FINDER 2 (D6997C00006試驗)、及NEWEST (D6997C00003試驗)臨床試驗]，或是來自於比較 fulvestrant 500 mg和anastrozole 1 mg的FALCON (D699BC00001試驗)。在綜合安全性分析和FALCON之間頻率不同的地方，會以最高頻率顯示。

下列不良反應是按照系統器官類別(SOC)分類。頻率分組的定義如下：很常見 ( $\geq 1/10$ )，常見( $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ )，不常見( $\geq 1/1000$ ， $< 1/100$ )。各頻率組內列出的不良反應嚴重程度依序遞減。

**表1. Fulvestrant單一療法曾被通報之藥物不良反應**

依系統器官類別及頻率的不良反應		
感染與寄生蟲感染	常見	尿路感染
血液及淋巴系統	常見	血小板計數降低 <sup>e</sup>
免疫系統障礙	很常見	過敏反應 <sup>e</sup>
	不常見	過敏性休克
代謝和營養障礙	常見	厭食 <sup>a</sup>
神經系統障礙	常見	頭痛
血管障礙	很常見	熱潮紅 <sup>e</sup>
	常見	靜脈栓塞
胃腸障礙	很常見	噁心
	常見	嘔吐、腹瀉
肝膽障礙	很常見	肝酵素上升(ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	常見	膽紅素上升 <sup>a</sup>



	不常見	肝衰竭 <sup>c,f</sup> 、肝炎 <sup>f</sup> 、 $\gamma$ -GT上升 <sup>f</sup>
皮膚與皮下組織障礙	很常見	皮疹 <sup>e</sup>
肌肉骨骼和結締組織障礙	很常見	關節和肌肉骨骼疼痛 <sup>d</sup>
	常見	背部疼痛 <sup>a</sup>
生殖系統與乳房障礙	常見	陰道出血 <sup>e</sup>
	不常見	陰道念珠菌病 <sup>f</sup> 、白帶 <sup>f</sup>
全身性的障礙和給藥部位狀況	很常見	衰弱無力 <sup>a</sup> 、注射部位反應 <sup>b</sup>
	常見	周邊神經病變 <sup>e</sup> 、坐骨神經痛 <sup>e</sup>
	不常見	注射部位出血 <sup>f</sup> 、注射部位血腫 <sup>f</sup> 、神經痛 <sup>c,f</sup>

<sup>a</sup> 包括由於潛在疾病以致無法評估fulvestrant確實貢獻的藥物不良反應。

<sup>b</sup> 注射部位反應並未包含注射部位出血、注射部位血腫、坐骨神經痛、神經痛和周邊神經病變。

<sup>c</sup> 主要臨床試驗(CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST)並未發現此事件。估算點是採用95%信賴區間上限計算頻率，計算結果為3/560 (其中560為主要臨床試驗收錄的病人人數)，等同於頻率分組中 '不常見' 的類別。

<sup>d</sup> 包括關節痛、較低頻率的肌肉骨骼疼痛、肌肉疼痛和肢體疼痛。

<sup>e</sup> 綜合安全性數據和FALCON之間的頻率類別不同。

<sup>f</sup> FALCON中未觀察到藥物不良反應。

### 與palbociclib併用

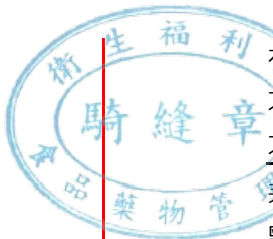
#### 安全性概況摘要

IBRANCE的整體安全性概況乃是以源自872位在針對HR陽性、HER2陰性晚期或轉移性乳癌所進行之隨機分組臨床試驗中接受palbociclib合併內分泌療法治療之病人(527位併用letrozole，345位併用fulvestrant)的整合資料為基礎。

在隨機分組臨床試驗中接受palbociclib治療的病人中，最為常見( $\geq 20\%$ )的任何等級不良反應為嗜中性白血球減少症、感染、白血球減少症、疲倦、噁心、口腔炎、貧血、腹瀉、禿髮、以及血小板減少症。使用palbociclib時最為常見( $\geq 2\%$ )的 $\geq 3$ 級的不良反應為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、感染、貧血、天冬胺酸轉胺酶(AST)上升、疲倦，以及丙胺酸轉胺酶(ALT)上升。

在隨機分組臨床試驗中，有38.4%接受IBRANCE治療(不論併用何種藥物)的病人因發生不良反應而降低劑量或調整劑量。





在隨機分組臨床試驗中，有5.2%接受IBRANCE治療(不論併用何種藥物)的病人因發生不良反應而永久停藥。

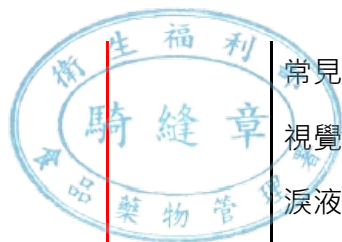
#### 不良反應列表

表2列出3項隨機分組研究之整合資料中的不良反應。在最終整體存活期(OS)分析時間點當下，在此整合資料庫中，palbociclib的治療期間中位數為14.8個月。

表3列出3項隨機分配試驗彙整資料集中觀察到的實驗室檢測異常。不良反應皆依系統器官類別與發生頻率等級分列。發生頻率等級的定義為：極常見( $\geq 1/10$ )、常見( $\geq 1/100$ 至 $<1/10$ )、少見( $\geq 1/1,000$ 至 $<1/100$ )。

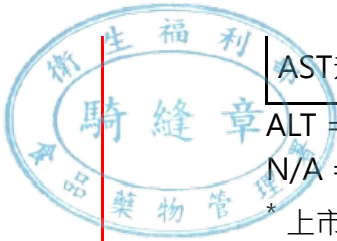
表2. 3項隨機分組研究之整合資料中的不良反應 (N=872)

系統器官類別 發生頻率 選用術語a	所有等級 n (%)	第3級 n (%)	第4級 n (%)
感染與寄生蟲侵染			
極常見			
感染b	516 (59.2)	49 (5.6)	8 (0.9)
血液與淋巴系統異常			
極常見			
嗜中性白血球減少症c	716 (82.1)	500 (57.3)	97 (11.1)
白血球減少症d	424 (48.6)	254 (29.1)	7 (0.8)
貧血e	258 (29.6)	45 (5.2)	2 (0.2)
血小板減少症f	194 (22.2)	16 (1.8)	4 (0.5)
常見			
發燒性嗜中性白血球減少症	12 (1.4)	10 (1.1)	2 (0.2)
代謝與營養異常			
極常見			
食慾降低	152 (17.4)	8 (0.9)	0 (0.0)
神經系統異常			
常見			
味覺障礙	79 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼睛異常			



常見			
視覺模糊	48 (5.5)	1 (0.1)	0 (0.0)
淚液分泌增加	59 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼睛乾燥	36 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸道、胸腔與縱膈異常			
常見			
鼻出血	77 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ILD/肺炎* <sub>i</sub>	12 (1.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸道異常			
極常見			
口腔炎 <sub>g</sub>	264 (30.3)	8 (0.9)	0 (0.0)
噁心	314 (36.0)	5 (0.6)	0 (0.0)
腹瀉	238 (27.3)	9 (1.0)	0 (0.0)
嘔吐	165 (18.9)	6 (0.7)	0 (0.0)
皮膚與皮下組織異常			
極常見			
皮疹 <sub>h</sub>	158 (18.1)	7 (0.8)	0 (0.0)
禿髮	234 (26.8)	N/A	N/A
皮膚乾燥	93 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性疾患與投藥部位症狀			
極常見			
疲倦	362 (41.5)	23 (2.6)	2 (0.2)
無力	118 (13.5)	14 (1.6)	1 (0.1)
發燒	115 (13.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
檢查發現			
極常見			
ALT升高	92 (10.6)	18 (2.1)	1 (0.1)





AST升高	99 (11.4)	25 (2.9)	0 (0.0)
-------	-----------	----------	---------

ALT = 丙胺酸轉胺酶；AST = 天冬胺酸轉胺酶；N/n = 病人人數；ILD = 間質性肺病；N/A = 不適用。

\* 上市後發現的藥物不良反應(ADR)。

a 選用術語(PTs) 係依據MedDRA 17.1。

b 感染包括系統器官類別感染與寄生蟲侵染中的所有PTs。

c 嗜中性白血球減少症包括下列PTs：嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球計數減少。

d 白血球減少症包括下列PTs：白血球減少症、白血球計數減少。

e 貧血包括下列PTs：貧血、血紅素減少、血溶比降低。

f 血小板減少症包括下列PTs：血小板減少症、血小板計數減少。

g 口腔炎包括下列PTs：口瘡性口腔炎、唇炎、舌炎、舌痛、口腔潰瘍、黏膜發炎、口腔疼痛、口咽不適、口咽疼痛、口腔炎。

h 皮疹包括下列PTs：皮疹、斑丘疹、癢疹、紅疹、丘疹、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、毒性皮膚疹。

i ILD/肺炎包括任何屬於間質性肺病(狹義)此一標準化MedDRA查詢項目的通報PT。

表3. 3項隨機分配試驗彙整資料集中觀察到的實驗室檢測異常 (N=872)

實驗室檢測異常	Ibrance加上Letrozole或Fulvestrant			對照藥物組*		
	所有等級%	第3級%	第4級%	所有等級%	第3級%	第4級%
WBC減少	97.4	41.8	1.0	26.2	0.2	0.2
嗜中性白血球減少	95.6	57.5	11.7	17.0	0.9	0.6
貧血	80.1	5.6	N/A	42.1	2.3	N/A
血小板減少	65.2	1.8	0.5	13.2	0.2	0.0
AST升高	55.5	3.9	0.0	43.3	2.1	0.0
ALT升高	46.1	2.5	0.1	33.2	0.4	0.0

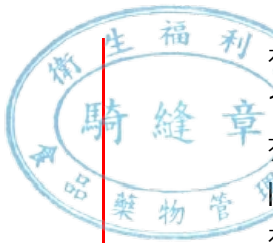
WBC = 白血球；AST = 天冬胺酸轉胺酶；ALT = 丙胺酸轉胺酶；N = 病人人數；N/A = 不適用。

註：實驗室檢測結果的等級係依據NCI CTCAE版本4.0的嚴重程度等級判定。

\* Letrozole或fulvestrant

#### 特定不良反應說明

整體而言，共有716位(82.1%)接受IBRANCE治療(不論併用何種藥物)的病人通報發生任何等級的嗜中性白血球減少症，其中有500位(57.3%)病人通報發生第3級嗜中性白血球減少症，並有97位(11.1%)病人通報發生第4級嗜中性白血球減少症(參見表2)。



在3項隨機分組的臨床試驗中，首次發生任何等級之嗜中性白血球減少症的中位時間為15天(12-700天)， $\geq$ 第3級之嗜中性白血球減少症的中位持續時間為7天。

有0.9%接受IBRANCE合併fulvestrant治療的病人及1.7%接受palbociclib合併letrozole治療的病人通報發生發燒性嗜中性白血球減少症。

在整個臨床試驗計劃中，約有2%使用IBRANCE治療的病人通報發生發燒性嗜中性白血球減少症。

#### 通報可疑不良反應

在藥物獲得核准之後，繼續通報可疑不良反應是極為重要的一環。這樣可以持續監視藥物的效益/風險平衡情形。

#### 與abemaciclib併用(MONARCH2)

HR陽性、HER2陰性之晚期或轉移性乳癌婦女，於先前輔助療法或轉移性內分泌療法期間或之後疾病惡化

在MONARCH 2中評估abemaciclib (150 mg每日兩次)併用fulvestrant (500 mg)與安慰劑併用fulvestrant的安全性。下面的資料反應出MONARCH 2中441位HR陽性、HER2陰性晚期乳癌病人接受至少一劑abemaciclib併用fulvestrant的abemaciclib曝露情形。

abemaciclib併用fulvestrant的病人治療期間中位數為12個月，安慰劑併用fulvestrant的病人則為8個月。

abemaciclib併用fulvestrant的病人中有43%因不良反應而降低劑量。因不良反應而降低劑量且發生在 $\geq 5\%$ 的病人之原因為腹瀉和嗜中性球低下症。abemaciclib併用fulvestrant的病人有19%因任何等級之腹瀉而降低abemaciclib劑量，相較之下安慰劑併用fulvestrant的病人有0.4%。abemaciclib併用fulvestrant的病人有10%因任何等級之嗜中性球低下症而降低abemaciclib劑量，相較之下安慰劑併用fulvestrant的病人則無。

abemaciclib併用fulvestrant的病人有9%通報因不良事件而終止試驗治療，安慰劑併用fulvestrant的病人則有3%。abemaciclib併用fulvestrant的病人中，導致治療終止的不良反應為感染(2%)、腹瀉(1%)、肝毒性(1%)、疲倦(0.7%)、噁心(0.2%)、腹痛(0.2%)、急性腎臟傷害(0.2%)及腦梗塞(0.2%)。在治療期間或30天追蹤期間死亡者(不論與試驗藥物是否有因果關係)，在abemaciclib併用fulvestrant的病人有18位(4%)通報，安慰劑併用fulvestrant的病人中則有10位(5%)。abemaciclib併用fulvestrant的病人死亡原因包括：7位(2%)病人因既存疾病死亡，4位(0.9%)死於敗血症、2位(0.5%)死於肺發炎(pneumonitis)、2位(0.5%)死於肝毒性，以及1位(0.2%)死於腦梗塞。

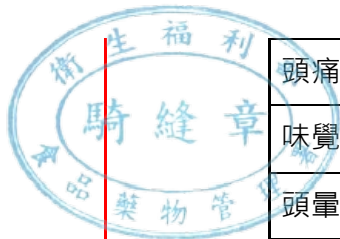
abemaciclib組中最常見( $\geq 20\%$ )的不良反應為腹瀉、疲倦、嗜中性球低下症、噁心、感染、腹痛、貧血、白血球低下症、食慾不振、嘔吐和頭痛(表4)。最常通報( $\geq 5\%$ )的第3或4級不良反應為嗜中性球低下症、腹瀉、白血球低下症、貧血和感染。

**表4. MONARCH 2中接受abemaciclib併用fulvestrant的病人中發生率 $\geq 10\%$ 且較安慰劑併用fulvestrant組高出 $\geq 2\%$ 的不良反應**

	abemaciclib併用fulvestrant N=441			安慰劑併用fulvestrant N=223		
	所有等級%	第3級%	第4級%	所有等級%	第3級%	第4級%



胃腸道疾患						
腹瀉	86	13	0	25	<1	0
噁心	45	3	0	23	1	0
腹痛a	35	2	0	16	1	0
嘔吐	26	<1	0	10	2	0
口腔炎	15	<1	0	10	0	0
感染與寄生蟲病						
感染b	43	5	<1	25	3	<1
血液與淋巴系統疾患						
嗜中性球低下症c	46	24	3	4	1	<1
貧血d	29	7	<1	4	1	0
白血球低下症e	28	9	<1	2	0	0
血小板減少症f	16	2	1	3	0	<1
全身與用藥部位狀況						
疲倦g	46	3	0	32	<1	0
周邊水腫	12	0	0	7	0	0
發燒	11	<1	<1	6	<1	0
新陳代謝與營養疾患						
食慾不振	27	1	0	12	<1	0
呼吸、胸部與縱膈疾患						
咳嗽	13	0	0	11	0	0
皮膚與皮下組織疾患						
脫髮	16	0	0	2	0	0
搔癢症	13	0	0	6	0	0
紅疹	11	1	0	4	0	0
神經系統疾患						



頭痛	20	1	0	15	<1	0
味覺異常	18	0	0	3	0	0
頭暈	12	1	0	6	0	0
檢查結果						
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	13	4	<1	5	2	0
AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	12	2	0	7	3	0
肌酸酐增加	12	<1	0	<1	0	0
體重減輕	10	<1	0	2	<1	0

<sup>a</sup> 包括腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不適、腹部壓痛。

<sup>b</sup> 包括上呼吸道感染、泌尿道感染、肺部感染、咽喉炎、結膜炎、鼻竇炎、陰道感染、敗血症。

<sup>c</sup> 包括嗜中性球低下症、嗜中性球數降低。

<sup>d</sup> 包括貧血、血比容降低、血紅素降低、紅血球數降低。

<sup>e</sup> 包括白血球低下症、白血球數降低。

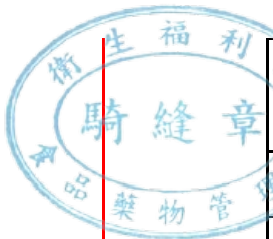
<sup>f</sup> 包括血小板數降低、血小板減少症。

<sup>g</sup> 包括衰弱乏力、疲倦。

MONARCH 2的其他不良反應包括靜脈血栓栓塞事件(深層靜脈血栓、肺栓塞、腦靜脈竇血栓、鎖骨下靜脈血栓、腋靜脈血栓及下腔靜脈深層靜脈血栓[DVT inferior vena cava])，abemaciclib併用fulvestrant的病人中有5%通報發生靜脈血栓栓塞事件，相較之下fulvestrant併用安慰劑的病人中則有0.9%。

**表5. MONARCH 2中接受abemaciclib併用fulvestrant的病人發生率≥10%且較安慰劑併用fulvestrant組高出≥2%的實驗室檢驗值異常**

	abemaciclib併用fulvestrant N=441			安慰劑併用fulvestrant N=223		
	所有等級%	第3級%	第4級%	所有等級%	第3級%	第4級%
肌酸酐增加	98	1	0	74	0	0
白血球減少	90	23	<1	33	<1	0



嗜中性球數降低	87	29	4	30	4	<1
貧血	84	3	0	33	<1	0
淋巴球數降低	63	12	<1	32	2	0
血小板數降低	53	<1	1	15	0	0
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	41	4	<1	32	1	0
AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	37	4	0	25	4	<1

肌酸酐增加

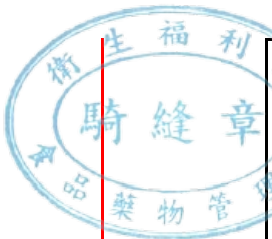
abemaciclib已被證實會因抑制腎小管分泌轉運蛋白而增加血清肌酸酐，但不影響腎絲球功能。臨床試驗中，血清肌酸酐增加(平均增加0.2-0.3 mg/dL)發生於abemaciclib用藥的第一個28天週期，在治療期間持續偏高但穩定，治療停止時可恢復正常。可考慮以非根據肌酸酐的替代標記(如血中尿素氮[BUN]、cystatin C或估算之腎絲球過濾率[GFR])判定腎臟功能是否受損。

東亞族群病人

在MONARCH 2臨床試驗中，東亞族群病人肝功能異常、貧血、嗜中性球低下症、白血球低下症的發生率比西方族群病人稍高。表6列出MONARCH 2試驗中，東亞族群治療後出現不良事件(TEAEs, Treatment-Emergent Adverse Events)發生率。

**表6. MONARCH 2試驗中東亞安全族群治療後出現不良事件發生率**

不良事件	東亞族群				非東亞族群			
	abemaciclib併用 fulvestrant N=146		安慰劑併用 fulvestrant N=65		abemaciclib併用 fulvestrant N=295		安慰劑併用 fulvestrant N=158	
	所有等級	≥3級	所有等級	≥3級	所有等級	≥3級	所有等級	≥3級
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	34 (23.3)	10 (6.8)	2 (3.1)	0	25 (8.5)	8 (2.7)	10 (6.3)	4 (2.5)



AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	29 (19.9)	7 (4.8)	3 (4.6)	1 (1.5)	25 (8.5)	3 (1.0)	12 (7.6)	5 (3.2)
嗜中性球低下症	99 (67.8)	65 (44.5)	3 (4.6)	2 (3.1)	104 (35.3)	52 (17.6)	6 (3.8)	2 (1.3)
白血球低下症	60 (41.1)	20 (13.7)	2 (3.1)	0	65 (22.0)	19 (6.4)	2 (1.3)	0
貧血	54 (37.0)	17 (11.6)	3 (4.6)	2 (3.1)	74 (25.1)	15 (5.1)	5 (3.2)	0
感染	60 (41.1)	2 (1.4)	19 (29.2)	3 (4.6)	128 (43.4)	27 (9.2)	36 (22.8)	5 (3.2)

#### 與ribociclib併用(MONALEESA-3)

做為HR陽性、HER2陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療或經內分泌治療而惡化後的治療

以下所列的安全性數據得自於針對724位接受ribociclib併用fulvestrant或是安慰劑併用fulvestrant治療的停經後女性進行之MONALEESA-3臨床研究。ribociclib併用fulvestrant組的治療持續時間中位數為15.8個月，其中58%病人的治療持續時間為12個月或以上。

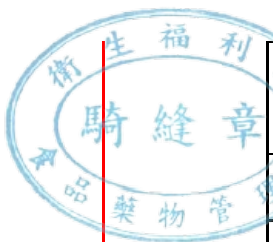
以ribociclib併用fulvestrant治療的病人中，有32%病人因為不良反應而降低劑量，以安慰劑併用fulvestrant治療的病人中則有3%。以ribociclib併用fulvestrant治療的病人中，因為不良反應而永久停用這兩種藥物的病人比例為8%，僅永久停用ribociclib的比例為9%。以安慰劑併用fulvestrant治療的病人中，因為不良反應而永久停用這兩種藥物的病人比例為4%，僅永久停用安慰劑的比例為2%。以ribociclib併用fulvestrant治療的病人中，導致停止ribociclib治療的不良反應為ALT上升(相較於安慰劑組為5%與0%)、AST上升(3%與0.6%)以及嘔吐(1%與0%)。最常見的不良反應(ribociclib組中發生率 $\geq 20\%$ 且高於安慰劑組 $\geq 2\%$ )為嗜中性白血球減少症、感染、白血球減少症、咳嗽、噁心、腹瀉、嘔吐、便秘、皮膚搔癢以及皮疹。最常見的第3/4級不良反應(發生率 $\geq 5\%$ )為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、感染以及肝功能檢查異常。請參閱表7。

在MONALEESA-3研究中，病人發生的不良反應及實驗室檢驗異常分別列於表7及表8。

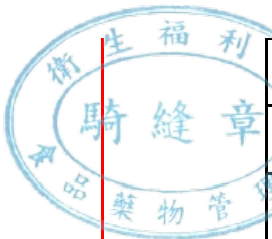
**表7. MONALEESA-3研究中，發生率 $\geq 10\%$ 、且高於安慰劑組 $\geq 2\%$ 的不良反應(所有級別)**

	ribociclib+ fulvestrant N = 483	安慰劑+ fulvestrant N = 241
--	------------------------------------	-----------------------------





藥物不良反應	所有級別 %	第3級 %	第4級 %	所有級別 %	第3級 %	第4級 %
感染與寄生蟲感染						
感染1	42	5	0	30	2	0
血液與淋巴系統異常						
嗜中性白血球減少症	69	46	7	2	0	0
白血球減少症	27	12	<1	<1	0	0
貧血	17	3	0	5	2	0
代謝與營養異常						
食慾下降	16	<1	0	13	0	0
神經系統異常						
暈眩	13	<1	0	8	0	0
呼吸道、胸廓與縱膈異常						
咳嗽	22	0	0	15	0	0
呼吸困難	15	1	<1	12	2	0
胃腸異常						
噁心	45	1	0	28	<1	0
腹瀉	29	<1	0	20	<1	0
嘔吐	27	1	0	13	0	0
便秘	25	<1	0	12	0	0
腹痛	17	1	0	13	<1	0
皮膚與皮下組織症狀						
掉髮	19	0	0	5	0	0
皮膚搔癢	20	<1	0	7	0	0
皮疹	23	<1	0	7	0	0
全身性異常與注射部位異常						
周邊水腫	15	0	0	7	0	0

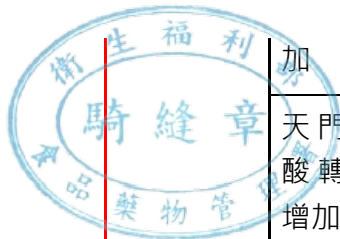


發熱	11	< 1	0	7	0	0
診察異常						
丙胺酸轉 胺酶增加	15	7	2	5	< 1	0
天門冬胺 酸轉胺酶 增加	13	5	1	5	< 1	0
依據CTCAE 4.03 (不良事件常用術語標準) 的分級 1感染：泌尿道感染；呼吸道感染；腸胃炎；敗血症(< 1%)。						

在MONALEESA-3 研究中，以ribociclib併用fulvestrant治療的病人的其他不良反應包括虛弱(14%)、消化不良(10%)、血小板減減少症(9%)、皮膚乾燥(8%)、味覺障礙(7%)、口乾(5%)、眩暈(5%)、眼乾(5%)、流淚增加(4%)、紅斑(4%)、低鈣血症(4%)、血中膽紅素上升(1%)、以及暈厥(1%)。

表8. 在MONALEESA-3研究中，實驗室檢驗異常發生於≥10%的病人

	ribociclib + fulvestrant N = 483			安慰劑 + fulvestrant N = 241		
實驗室參 數	所有級別 %	第3級 %	第4級 %	所有級別 %	第3級 %	第4級 %
血液學						
白血球計 數下降	95	25	< 1	26	< 1	0
嗜中性白 血球計數 下降	92	46	7	21	< 1	0
血紅素下 降	60	4	0	35	3	0
淋巴球計 數下降	69	14	1	35	4	< 1
血小板計 數下降	33	< 1	1	11	0	0
化學						
肌酸酐增 加	65	< 1	< 1	33	< 1	0
γ-麩胺醯 轉移酶增	52	6	1	49	8	2



加						
天門冬胺 酸轉胺酶 增加	49	5	2	43	3	0
丙胺酸轉 胺酶增加	44	8	3	37	2	0
血清葡萄 糖下降	23	0	0	18	0	0
磷酸下降	18	5	0	8	< 1	0
白蛋白下 降	12	0	0	8	0	0

挑選的不良反應描述

以下描述根據第三期FALCON臨床試驗中分別至少接受一次fulvestrant劑量之228名病人和至少接受一次anastrozole劑量之232名病人的安全性分析。

關節和肌肉骨骼疼痛

FALCON臨床試驗中，在fulvestrant組和anastrozole組通報有關節和肌肉骨骼疼痛不良反應的病人分別為65名(31.2%)和48名(24.1%)。在fulvestrant組的65名病人中，有40%(26/65)的病人於治療的第1個月期間通報有關節和肌肉骨骼疼痛，66.2%(43/65)的病人則是在治療的前3個月期間通報。在此臨床試驗中並無病人通報大於CTCAE分級3之不良反應，或因這些不良反應需要減少劑量、中斷劑量或終止治療。

### 8.3 上市後經驗

與palbociclib併用：請參閱palbociclib的仿單。

與abemaciclib併用：請參閱abemaciclib的仿單。

與ribociclib併用：請參閱ribociclib的仿單。

## 9 過量

### (依文獻記載)

已有fulvestrant在人體過量的報告。如果發生藥物過量，應該依症狀處理。動物研究顯示，高劑量fulvestrant除了與抗雌激素活性直接或間接相關的作用之外，沒有別的影響。倘若發生藥物過量，建議給予症狀性支持治療。

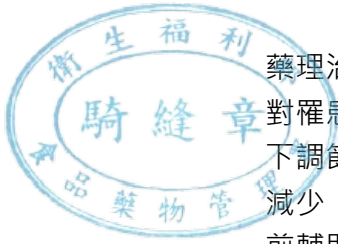
## 10 藥理特性

### (依文獻記載)

#### 10.1 作用機轉

Fulvestrant 是一種競爭性雌激素接受體(ER)拮抗劑，其親和力可與雌二醇(estradiol)相當。Fulvestrant阻斷雌激素的營養作用(trophic actions)，本身沒有任何局部致效劑(類似雌激素)的作用。其作用機制與向下調節雌激素接受體(ER)蛋白質的量有關。

#### 10.2 藥效藥理特性



藥理治療學分類：內分泌治療，抗雌激素，ATC 碼：L02BA03。

對罹患原發性乳癌的停經婦女做的臨床試驗顯示，與安慰劑相比，fulvestrant 顯著向下調節ER陽性腫瘤的ER蛋白質。黃體素接受體(progesterone receptor)的表現也顯著減少，與它沒有內在雌激素致效劑作用一致。試驗結果也證實，對罹患乳癌且接受術前輔助性治療的停經婦女，fulvestrant 500 mg向下調節ER和增殖標記Ki67的作用，高於fulvestrant 250 mg。

### 10.3 臨床前安全性資料

Fulvestrant的急性毒性低。

Fulvestrant製劑在多劑量研究使用的動物耐受性良好。局部反應是由賦形劑造成的，包括肌炎及注射部位肉芽腫(granulomatoma)在內；但在兔子，與鹽水對照劑相比，肌炎的嚴重度會隨fulvestrant增加。在大鼠和狗的fulvestrant多次肌肉注射劑量毒性研究中見到的作用，大多數是由fulvestrant的抗雌激素活性造成的，特別是在雌性的生殖系統，也在雌性與雄性其他對荷爾蒙敏感的器官。動脈炎涉及許多不同問題，有些狗在長期(12個月)用藥後會在許多組織器官出現動脈炎。

對狗以口服及靜脈注射給藥後，見到對心血管系統的影響(心電圖的S-T節段略微升高[口服]，一隻狗發生竇性停止(sinus arrest)[靜脈注射])。這些現象發生在暴露量高於病人暴露量時( $C_{max} > 15$ 倍)，在臨床劑量時對於人體安全性可能影響有限。

Fulvestrant沒有基因毒性。

劑量近似於臨床劑量時，fulvestrant對生殖與胚胎/胎兒發育的影響與它的抗雌激素活性一致。在大鼠觀察到可逆的雌性生育能力和胚胎存活減少、難產、胎兒畸形發生率增加(包括後腳掌跗骨曲)。對兔子投與fulvestrant會使兔子無法維持妊娠；有胎盤重量增加和胚胎著床後流失的現象；胎兒變異的發生率增加(骨盆帶和27薦前椎的向後位移)。

一項在大鼠進行的兩年致癌性研究(肌肉注射投與fulvestrant)顯示，在10 mg/大鼠/15天的高劑量時，雌大鼠良性卵巢顆粒層細胞瘤的發生率增加，雄大鼠睪丸Leydig細胞瘤的發生率也增加。在為期兩年的小鼠致癌性研究(每天口服)發現，使用150和500 mg/kg/day 劑量，會使卵巢性索基質瘤(良性與惡性)的發生率增高。上述發現的無反應劑量，大鼠的全身性暴露量(AUC)，約為人類女性預期暴露量的1.5倍，男性的0.8倍；小鼠的全身暴露劑量，則為人類男性和女性預期暴露量的0.8倍。此類腫瘤的誘發，與抗雌激素引起的促性腺激素藥理相關性內分泌回饋改變一致。因此，這些發現與罹患晚期乳癌的停經婦女使用fulvestrant沒有相關性。

## 11 藥物動力學特性

### (依文獻記載)

#### 吸收：

投與fulvestrant長效性肌肉注射劑後，fulvestrant慢慢被吸收，最高血漿濃度( $C_{max}$ )約在5天後達到。給與fulvestrant 500 mg治療，其暴露量可在第一個月之內達到或接近穩定狀態(平均[CV]：AUC 475 [33.4%] ng.days/mL， $C_{max}$  25.1 [35.3%] ng/mL， $C_{min}$  16.3 [25.9%] ng/mL)。穩定狀態時，fulvestrant的血漿濃度維持在相當狹窄的範圍內，高峰濃度與谷底濃度大約相差高達3倍。

肌肉注射給藥後，在50至500 mg的劑量範圍內，暴露量大概與劑量成正比。

#### 分佈：

Fulvestrant在體內進行廣泛而快速的分佈，穩定狀態時外顯的分佈體積( $V_{dss}$ )很大，約3-5 L/kg，顯示此種化合物大多分佈於細胞外。Fulvestrant的血漿蛋白結合率很高(99%)，主要與極低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)結合。因此未進行關於競爭性蛋白結合之藥品交互作用研究。性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)的作用未定。

#### 代謝：

Fulvestrant的代謝尚未經完整評估，但結合許多種與內生性類固醇相似的生物轉化路徑。已確定的代謝產物(包括17-酮，甾，3-硫酸化合物，3-和17-葡萄糖醛酸化合物等代謝產物)在抗雌激素模型中，其活性小於fulvestrant或與fulvestrant的活性類似。用人類肝製劑和基因重組人類酵素進行的研究顯示，CYP 3A4 是唯一涉及fulvestrant氧化的同功酶，然而非 P-450 路徑在活體內似乎是主要路徑。體外試驗的資料顯示，fulvestrant並不會抑制 CYP450同功酶。

#### 排除：

Fulvestrant主要經代謝排除，主要的排泄途徑是經糞便排除，在尿液中排除的不到1%。Fulvestrant的清除率高，為 $11 \pm 1.7$  mL/min/kg，顯示肝臟萃取率高。肌肉注射給藥後，最終半衰期( $t_{1/2}$ )受吸收速率影響，據估計是50天。

#### 特殊群體：

對第三期研究得到的資料進行一項群體藥動學分析顯示，fulvestrant的藥動學沒有年齡(範圍：33歲至89歲)、體重(40至127公斤)或種族的差異。

#### 腎功能不全

輕度至中度腎功能不全對fulvestrant藥動學的影響未達臨床相關的程度。

#### 肝功能不全

Fulvestrant的藥動學已在一項以有輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh A級與B級)病患為受試者之單劑量投予臨床試驗中被評估，該試驗使用高劑量但作用時間較短之肌肉注射劑型，結果顯示肝功能不全之受試者比健康受試者其藥物濃度曲線下面積(AUC)增加了將近2.5倍。而在投予fulvestrant之病患，其暴露量此種程度的增加被預期為可以良好耐受。尚未對有重度肝功能不全(Child-Pugh C級)的受試者評估fulvestrant之藥動學。

## 12 臨床試驗資料

### (依文獻記載)

#### 用於晚期乳癌的臨床安全性與療效

一項已完成的第三期臨床試驗(D6997C00002試驗;CONFIRM)，受試者為接受輔助性內分泌治療期間或治療後疾病仍復發，或在接受晚期乳癌的內分泌治療後病情仍惡化的736名罹患晚期乳癌的停經婦女，其中有423名病人於抗雌激素治療期間，疾病復發或惡化(AE子群體，anti-estrogen subgroup)，313名病人於aromatase抑制劑治療期間，疾病復發或惡化(AI子群體，aromatase inhibitor subgroup)，比較fulvestrant 500 mg與fulvestrant 250 mg的安全性與療效。疾病無惡化存活期(PFS)是主要指標，關鍵次要療效指標包括主要客觀反應率(ORR)、臨床受益率(CBR)和總存活期(OS)。Fulvestrant 500 mg組的PFS明顯比fulvestrant 250 mg組長。在75%病人死亡時的最終OS分析表明，與fulvestrant 250 mg相比，fulvestrant 500 mg伴隨的中位OS增加了4.1個月，並且死亡風險減少了19% [HR= 0.81，95%CI為0.69-0.96；p = 0.016 (名義p值未就多樣性作調整)]。療效結果總結於表9。

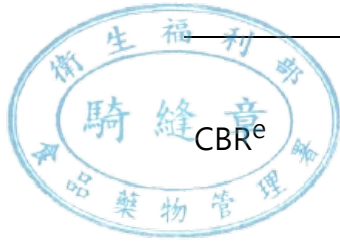
表9. CONFIRM 研究的主要療效指標(PFS)和關鍵次要療效指標的結果總結

變量	估計的類 型；治療比	Fulvestran t 500mg	Fulvestran t 250 mg	兩組之間的比較
----	---------------	-----------------------	------------------------	---------



較		(N=362)	(N=374)	(Fulvestrant 500mg/ Fulvestrant 250mg)		
				危險比 (Hazard ratio)	95% CI	P值
PFS	K-M中位數 以月計；危 險比					
所有病人		6.5	5.5	0.80	0.68,0.94	0.006
-AE子群體 (n=423)		8.6	5.8	0.76	0.62,0.94	0.013
-AI子群體 (n=313) <sup>a</sup>		5.4	4.1	0.85	0.67,1.08	0.195
更新的OS <sup>b</sup>	K-M中位數 以月計；危 險比					
所有病人		26.4	22.3	0.81	0.69,0.96	0.016 <sup>c</sup>
-AE子群體 (n=423)		30.6	23.9	0.79	0.63,0.99	0.038 <sup>c</sup>
-AI子群體 (n=313) <sup>a</sup>		24.1	20.8	0.86	0.67,1.11	0.0241 <sup>c</sup>
變量	估計的類 型；治療比 較	Fulvestran t 500mg (N=362)	Fulvestran t 250 mg (N=374)	兩組之間的比較 (Fulvestrant 500mg/ Fulvestrant 250mg)		
				勝算比	95%CI	
ORR <sup>d</sup>	有OR的病 人比率 (%)；勝算 比					
所有病人		13.8	14.6	0.94	0.57,1.55	
-AE子群體 (n=296)		18.1	19.1	0.93	0.52,1.68	
-AI子群體 (n=205) <sup>a</sup>		7.3	8.3	0.87	0.30,2.44	





有CB的病  
人比率  
(%)；勝算  
比

所有病人	45.6	39.6	1.28	0.95,1.71
-AE子群體 (n=423)	52.4	45.1	1.34	0.92,1.97
-AI子群體 (n=313) <sup>a</sup>	36.2	32.3	1.19	0.74,1.90

<sup>a</sup> Fulvestrant適用於接受抗雌激素治療時，疾病復發或惡化的病人。AI子群體的結果尚無定論。

<sup>b</sup> OS 係指在 75%病人死亡時的更新和最終存活分析。

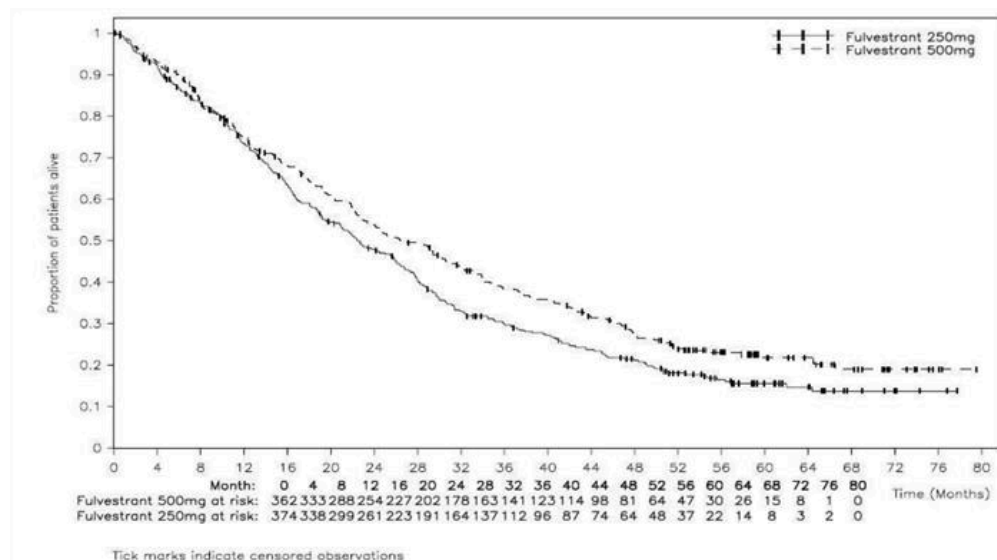
<sup>c</sup> 在50%病人死亡時的初始總存活分析75%病人死亡時的更新存活分析之間（最少追蹤時間為50個月），名義p值並未就多樣性作調整。

<sup>d</sup> ORR是以那些在基線時可評價療效的病人中評估(即在基線時有可測量疾病的病人：fulvestrant 500 mg組240名病人與fulvestrant 250 mg組261名病人)。

<sup>e</sup> 病人的完全反應、部分反應或疾病穩定最佳客觀反應 ≥ 24週的病人。

PFS (Progression-free survival)：疾病無惡化存活期(從隨機分組到最早發生惡化或任何原因死亡之間的時間。最少追蹤時間為18個月)；ORR (Objective response rate)：客觀反應率；OR (Objective response)：客觀反應；CBR (Clinical benefit rate)：臨床受益率；CB (Clinical benefit)：臨床效益；OS (Overall survival)：總存活期；K-M：Kaplan-Meier；CI：信賴區間；AI (Aromatase inhibitor)：Aromatase 抑制劑；AE (Anti-estrogen)：抗雌激素

圖1. 顯示 CONFIRM 研究更新總存活期的 Kaplan-Meier 存活曲線圖



FALCON (D699BC00001試驗)是一個針對先前未接受過任何荷爾蒙療法、患有局部晚期或轉移性乳癌且雌激素和/或黃體激素受體為陽性的停經婦女，接受fulvestrant 500 mg和anastrozole 1 mg的第三期、隨機分配、雙盲、雙模擬多中心試驗。共有462名病人以1:1的方

式隨機分配接受fulvestrant 500 mg或是anastrozole 1 mg作為荷爾蒙治療。這個試驗比較了fulvestrant 500 mg和anastrozole 1 mg的療效及安全性。

隨機分組由疾病背景(局部晚期或是轉移性)、晚期疾病的先期化學治療以及可量測腫瘤大小進行分組。

本試驗的主要療效指標是依據RECIST 1.1(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)評估之研究者評估疾病無惡化存活期(investigator assessed PFS)。關鍵次要療效指標包括了總存活期(OS)、整體客觀反應率(ORR)、反應持續時間(DoR)、預期反應持續時間(EDoR)、臨床獲益率(CBR)、臨床獲益持續時間(DoCB)、預期臨床獲益持續時間(EDoCB)和健康相關生命質量(HRQoL)。

納入本試驗的病人年齡中位數為63歲(36-90歲)。在試驗前，大多數病人(87.0%)有轉移性疾病，55%的病人有內臟轉移。共有17.1%的病人因晚期疾病接受先期化學治療，84.2%的病人可量測腫瘤大小。轉移部位發生如下：骨骼/運動器58.7%，淋巴結50.2%，呼吸系統40.0%，肝臟(包括膽囊)18.4%，專一骨骼/運動器10.4%。

於fulvestrant組和anastrozole組的比較中觀察到PFS在統計上的顯著改善[HR=0.797 (95% CI: 0.637 - 0.999; 2-sided p = 0.0486)]。在fulvestrant組的中位數PFS為16.6個月(95% CI: 13.83, 20.99)，在anastrozole組則是13.8個月(95% CI: 11.99, 16.59)。在大多數預先選定的病人次群組中觀察到一致的結果。對於限於非內臟轉移(n=208)的病人次群組，fulvestrant組與anastrozole組相比，HR為0.592(95%CI: 0.419,0.837)；對於內臟轉移(n = 254)的病人次群組，fulvestrant組與anastrozole組相比，HR為0.993(95%CI: 0.740, 1.331)。

**表10. FALCON研究的主要療效指標(PFS)和關鍵次要療效指標(研究者評估及意圖治療族群)的結果總結**

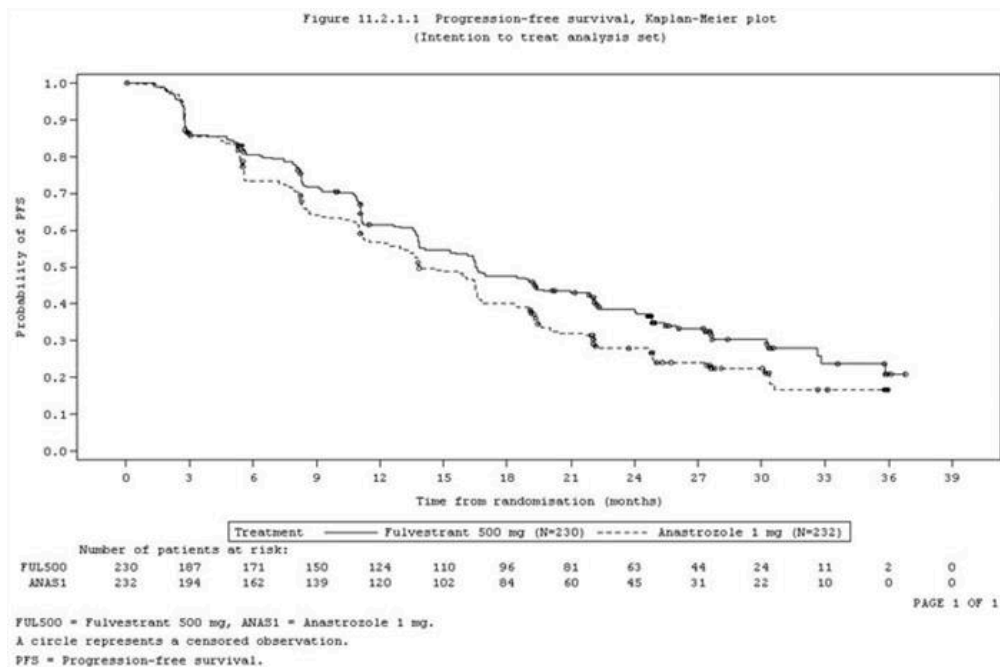
	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozole 1 mg (N=232)
疾病無惡化存活期(PFS)		
PFS事件數量(%)	143 (62.2%)	166 (71.6%)
PFS Hazard Ratio (95% CI) 和p值	HR 0.797 (0.637-0.999) p = 0.0486	
PFS Median [months (95% CI)]	16.6 (13.8, 21.0)	13.8 (12.0, 16.6)
OS事件數量*	67 (29.1%)	75 (32.3%)
OS Hazard Ratio (95% CI) 和p值	HR 0.875 (0.629–1.217) p = 0.4277	
ORR**	89 (46.1%)	88 (44.9%)
ORR Odds Ratio (95% CI) 和p值	OR 1.074 (0.716–1.614) p = 0.7290	
中位數DoR (months)	20.0	13.2

CBR	180 (78.3%)	172 (74.1%)
CBR Odds Ratio (95% CI) 和 p值	OR 1.253 (0.815–1.932) p = 0.3045	

\*(31%到期)-並非最後的OS分析

\*\*針對具有可量測腫瘤大小的病人

圖2. FALCON研究PFS(研究者評估及意圖治療族群)的Kaplan-Meier存活曲線圖



兩項第三期臨床試驗總共在851名罹患晚期乳癌的停經婦女完成研究，這些病人在接受輔助性內分泌治療期間或治療後疾病復發，或在接受晚期乳癌的內分泌治療後病情惡化。77%的研究群體患有雌激素接受體陽性乳癌。這二項臨床試驗比較fulvestrant 250 mg一個月一次與anastrozole (芳香酶抑制劑) 1 mg一天一次的安全性與療效。

總體而言，在疾病無惡化存活期、客觀反應率和死亡發生時間等方面，fulvestrant 250 mg一個月一次至少與anastrozole 1mg一樣有效。兩個治療組在這些療效指標都沒有統計上顯著的差異。疾病無惡化存活期是主要指標。這兩項臨床試驗的綜合分析顯示，接受fulvestrant的病人83%有疾病惡化，而接受anastrozole的病人85%有疾病惡化。這兩項臨床試驗的綜合分析顯示，fulvestrant 250 mg與 anastrozole疾病無惡化存活期的危險比為0.95 (95% CI 0.82至1.10)。客觀反應率fulvestrant 250 mg為19.2%，anastrozole為16.5%。中位死亡時間接受fulvestrant治療者為27.4個月，接受anastrozole治療者為27.6個月。Fulvestrant 250 mg與anastrozole死亡時間的危險比為1.01 (95% CI 0.86 至1.19)。

### 隨機分派第3期試驗PALOMA-3：IBRANCE合併fulvestrant

一項跨國、隨機、雙盲、平行、多中心試驗針對HR陽性、HER2陰性局部晚期乳癌無法接受根治性切除手術或放射治療，或患有轉移性乳癌，且不論其停經狀態如何，先前曾使用內分泌療法進行(前導性)輔助治療或治療轉移性疾病後出現疾病惡化現象的婦女，評估palbociclib合併fulvestrant相較於fulvestrant加安慰劑的療效。

共有521位於輔助性內分泌療法結束後12個月內或於使用內分泌療法治療1個月內出現惡化現象之停經前/停經前後與停經後的晚期乳癌婦女，依2：1的比例隨機分配分別接受palbociclib加fulvestrant或安慰劑加fulvestrant治療，隨機分配依據對先前荷爾蒙治療是否具有敏感性、進入試驗時的停經狀態(停經前/停經前後或停經後)、以及是否出現內臟轉移分層。停經前/停經前後的婦女都接受LHRH致效劑goserelin的治療。在短期內出現晚期性症狀、蔓延至內臟等危及生命之風險併發症(包括出現大量無法控制之滲出液【胸膜、心包、腹膜】、肺淋巴管炎及侵犯超過50%肝臟的病人)，都不適合納入試驗。

病人持續接受分派的治療藥物，直到出現客觀的疾病惡化、症狀惡化、無法接受的毒性反應、死亡、或撤回同意等任一最先發生的現象為止。不允許治療組別間的交叉轉換。

Palbociclib加fulvestrant組與安慰劑加fulvestrant組的病人基礎人口統計學特性與預後特性相當符合。納入此項試驗之病人年齡中位數為57歲(範圍：29-88歲)。在各治療組中，大部份的病人為白人、對先前的荷爾蒙治療具有敏感性及停經後婦女。約有20%的病人為停經前/停經前後的婦女。在各治療組中，所有病人先前都曾接受全身性療法的治療，且大部份病人先前都曾使用化學療法治療其原始診斷疾病。有超過一半(62%)之病人的ECOG PS為0，有60%有內臟轉移現象，並有60%先前曾使用超過1種荷爾蒙療法治療其原始診斷疾病。荷爾蒙受體狀態列於表11。

**表11. 基礎點特性 ( 荷爾蒙受體狀態 ) – 意圖治療群體**

	IBRANCE加 fulvestrant ( N=347 )	Placebo加 fulvestrant ( N=174 )	整體 N=521 n ( % )
荷爾蒙受體狀態			
ER狀態			
陽性	339 (97.7)	167 (96.0)	506 (97.1)
陰性	1 (0.3)	2 (1.1)	3 (0.6)
遺失	7 (2.0)	5 (2.9)	12 (2.3)
PR狀態			
陽性	243 (70.0)	117 (67.2)	360 (69.1)
陰性	91 (26.2)	48 (27.6)	139 (26.7)
遺失	13 (3.7)	9 (5.2)	22 (4.2)

ER = 雌激素受體；N = 病人人數；n = 受影響的病人人數；PR = 黃體素受體。

試驗的主要療效指標為由試驗主持人依據RECIST 1.1進行評估的PFS。PFS支持性分析乃是依據中央獨立放射線審視評估。次要療效指標包括OR、CBR、整體存活期(OS)、安全性、以及疼痛指標的惡化時間(TTD)。

本試驗在對82%的預期的PFS事件進行期中分析時，達到了延長由試驗主持人評估之PFS的主要目標；其結果跨過事先界定的Haybittle-Peto療效界限( $\alpha=0.00135$ )，顯示其延長PFS效果不僅具統計意義亦具臨床意義。

表12提供了更新版的較完整的療效資料結果。依荷爾蒙受體狀態分組之療效結果列於表13。在中位數為45個月的追蹤時間後，最終OS分析是基於310個事件(隨機分配病人的60%)進行分析。Palbociclib加上fulvestrant組相較於安慰劑加上fulvestrant組可觀察到OS中位數有6.9個月的差異；在預先定義的0.0235(單邊)顯著水準下，這個結果並未達到統計顯著意義。在安慰劑加上fulvestrant組中，有15.5%的隨機分配病人接受了palbociclib及其他CDK抑制劑以作為惡化後的後續治療。

來自PALOMA-3試驗的試驗主持人評估PFS與最終OS數據結果呈現於表12。相關Kaplan-Meier圖分別顯示於圖3及圖4。

表12. 療效結果–PALOMA-3試驗 ( 試驗主持人評估，意圖治療群體 )

	最新分析結果 ( 截至2015年10月23日 )	
	IBRANCE加fulvestrant ( N=347 )	安慰劑加fulvestrant ( N=174 )
無惡化存活期 ( PFS )		
事件數(%)	200 (57.6)	133 (76.4)
中位數[月(95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5,5.6)
危險比(95% CI)與p值	0.497 (0.398, 0.620), p < 0.000001	
次要療效指標		
OR [% (95% CI)]	26.2 (21.7,31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
OR (可評估疾病) [ %(95%CI)]	33.7 (28.1,39.7)	17.4 (11.5,24.8)
CBR [% (95% CI)]	68.0 (62.8,72.9)	39.7 (32.3,47.3)
最終整體存活期(OS) (截至2018年4月13日)		
事件數(%)	201 (57.9)	109 (62.6)
中位數[月(95% CI)]	34.9 (28.8,40.0)	28.0 (23.6,34.6)
危險比(95% CI) 與p值†	0.814 (0.644,1.029) p=0.0429†*	

CBR=臨床效益反應；CI= 信賴區間；N=病人人數；OR=客觀療效反應。

次要指標結果為依據RECIST 1.1 確認和未確認的反應。

\* 未達統計顯著意義。

† 單邊p值來自對數等級檢定，由每個隨機分配是否出現內臟轉移，與對之前內分泌療法的敏感性進行分層。

圖3. Kaplan-Meier無惡化存活期圖 ( 試驗主持人評估，意圖治療群體 ) –PALOMA-3試驗(截至2015年10月23日)



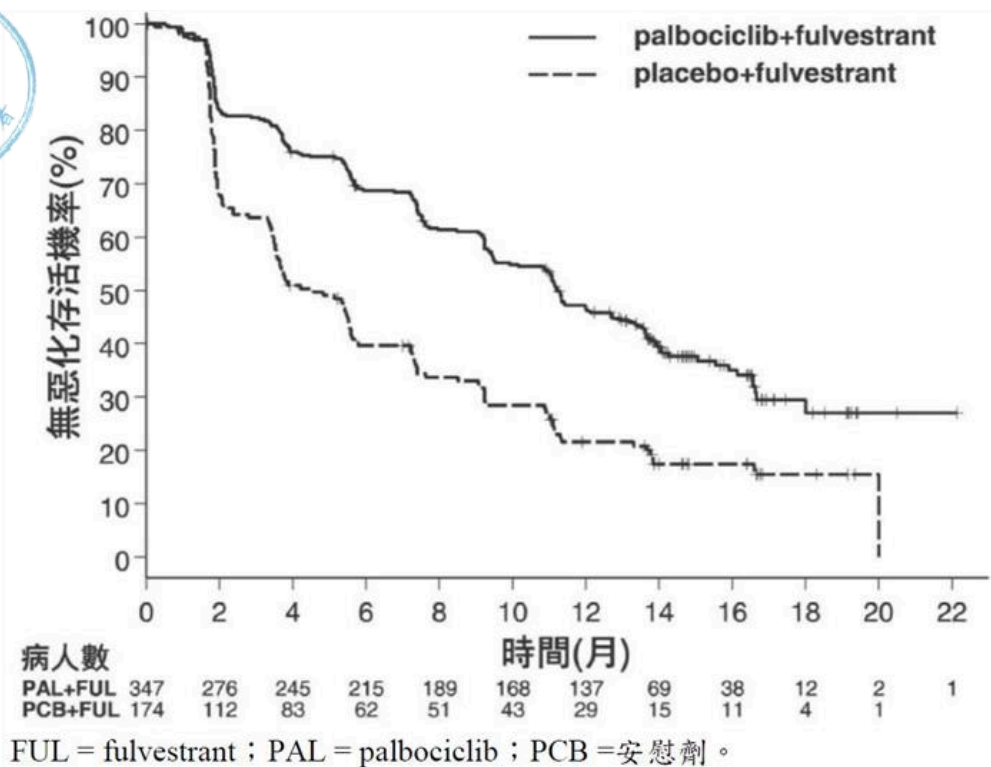


表13. PALOMA-3試驗中，依荷爾蒙受體狀態分組之療效結果-（試驗主持人評估，意圖治療群體）

	受體狀態：ER陽性/ PgR陽性		受體狀態：ER陽性/ PgR陰性	
	IBRANCE加 fulvestrant (N=347)	Placebo加 fulvestrant (N=174)	IBRANCE加 fulvestrant (N=347)	Placebo加 fulvestrant (N=174)
無惡化存活期 (PFS)				
病人人數(%)	238 (68.6)	111 (63.8)	91 (26.2)	48 (27.6)
事件數(%)	66 (27.7)	52 (46.8)	32 (35.2)	29 (60.4)
中位數[月(95% CI)]	9.2 (7.5,NE)	5.4 (3.6,5.6)	7.4 (5.6,NE)	3.5 (1.8,5.7)
危險比(95%CI) 與p值	0.460 (0.319,0.662), p <0.000009		0.461 (0.278, 0.765), p < 0.001134	

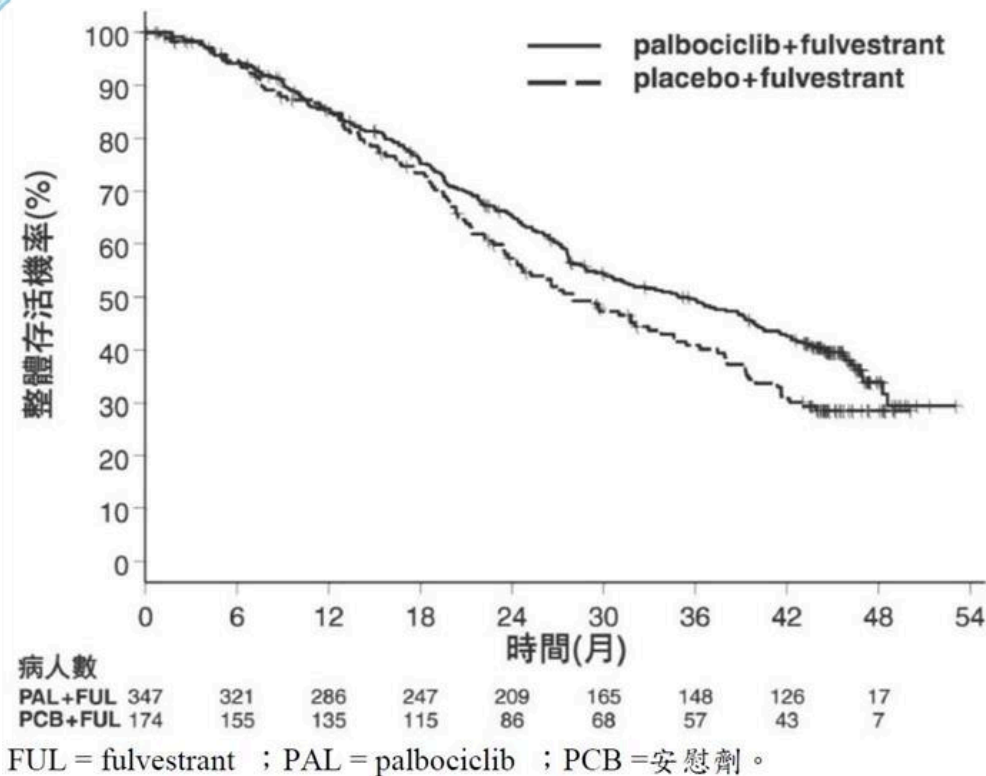
ER = 雌激素受體；PR = 黃體素受體；N = 病人人數；CI = 信賴區間；NE = 無法估算；PFS = 無惡化存活期。

在依據分層因子與基礎點特性定義的所有個別次群體中，都觀察到palbociclib加fulvestrant 療效較佳之降低疾病惡化或死亡風險的現象。例如停經前/停經前後的次群體(HR為0.46 [95% CI：0.28，0.75])，而停經後次群體(HR為0.52 [95% CI：0.40，0.66])；具有內臟轉移次群體(HR為0.50 [95% CI：0.38，0.65])，而非具有內臟轉移次群體(HR為0.48 [95% CI：0.33，0.71])，這種現象都很明顯。不論先前用於治療轉移性疾病之療法為0 (HR為0.59 [95% CI：



0.37 · 0.93]、1 (HR為0.46 [95% CI : 0.32 · 0.64])、2 (HR為0.48 [95% CI : 0.30 · 0.76]) 或≥ 3種(HR為0.59 [95% CI : 0.28 · 1.22])，也都可觀察到治療的效益。

圖4. Kaplan-Meier整體存活圖(意圖治療群體)–PALOMA-3試驗(截至2018年4月13日)



針對具有或未具有內臟轉移之次群體其他療效指標(OR與TTR)的評估則如表14所示。

表14. PALOMA-3試驗中具有內臟轉移及非具有內臟轉移病人之療效結果 (意圖治療群體)

	具有內臟轉移		非具有內臟轉移	
	Fulvestrant加 palbociclib (N=206)	Fulvestrant加 placebo (N=105)	Fulvestrant加 palbociclib (N=141)	Fulvestrant加 placebo (N=69)
OR [% (95% CI)]	35.0 (28.5, 41.9)	13.3 (7.5, 21.4)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25.0)
TTR · 中位數[月 (範圍)]	3.8 (3.5, 16.7)	5.4 (3.5, 16.7)	3.7 (1.9, 13.7)	3.6 (3.4, 3.7)

N = 病人人數；CI = 信賴區間；OR = 為依據RECIST 1.1確認和未確認反應的客觀療效反應；TTR = 首次出現腫瘤療效反應的時間。

使用歐洲癌症研究治療組織(EORTC)的生活品質問卷(QLQ)-C30及其乳癌單元(EORTCQLQ-BR23)評估病人自行通報的症狀。共有335位palbociclib加fulvestrant組的病人及166位fulvestrant組的病人完成基礎點及基礎點後至少1次訪診的問卷。

惡化時間預先定義為首次發生疼痛症狀分數較基礎值升高≥ 10分的時間。結果顯示在fulvestrant的療程中加入palbociclib相較於安慰劑加fulvestrant，可達到顯著延後疼痛症狀惡化時間的效益(時間中位數分別為8.0個月與2.8個月；HR為0.64 [95% CI : 0.49 · 0.85]；p < 0.001)。

### VERZENIO併用Fulvestrant治療(MONARCH 2)

HR陽性、HER2陰性之晚期或轉移性乳癌病人，於先前術後輔助療法或轉移性內分泌療法期間或之後疾病惡化

MONARCH 2 (NCT02107703)為一項隨機分配、安慰劑對照、多中心試驗，併用fulvestrant治療，其先前使用內分泌療法治療後出現疾病惡化且未曾接受化療治療疾病轉移，HR陽性、HER2陰性之轉移性乳癌的病人。隨機分配依疾病部位(內臟、僅骨骼或其他)及對先前內分泌療法的敏感性(原發性或續發性抗藥性)進行分層。原發性內分泌療法抗藥性定義為使用術後輔助內分泌療法前2年內復發，或於第一線內分泌療法治療轉移性乳癌時，在前6個月內疾病惡化。共669位病人隨機分配接受每日口服兩次VERZENIO或安慰劑，並於第1週期第1天和第15天及第2週期起(28天為一個週期)於第1天合併肌肉注射500 mg fulvestrant。試驗納入停經前/停經前後婦女，並於開始試驗前至少4週及試驗期間使用促性腺激素釋放激素致效劑goserelin。病人維持連續治療，直到疾病惡化或發生無法處置的毒性。

病人年齡中位數為60歲(範圍32至91歲)，37%的病人年齡大於65歲。大多數為白人(56%)，有99%的病人在美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能表現為0或1分。20%的病人自始表現為轉移性疾病、27%為僅骨骼疾病，及56%為內臟疾病。25%的病人具有原發性內分泌療法抗藥性。17%的病人為停經前或停經前後。

MONARCH 2試驗的療效結果摘要如表15及16與圖5及6。盲性獨立影像審核評估的無惡化存活期與試驗主持人的評估結果一致。病人分層次族群(疾病部位及內分泌療法抗藥性)間觀察到的結果於無惡化存活期及整體存活期均一致。

表15. MONARCH 2的療效結果(意圖治療族群)

	VERZENIO併用fulvestrant	安慰劑併用fulvestrant
無惡化存活期 (試驗主持人評估)	N=446	N=223
發生事件的病人數(n, %)	222 (49.8)	157 (70.4)
中位數(月, 95%信賴區間)	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 12.7)
危險比(95%信賴區間) <sup>a</sup>	0.553 (0.449, 0.681)	
p值 <sup>a</sup>	p<0.0001	
整體存活期 <sup>b</sup>		
死亡病人數(n, %)	211 (47.3)	127 (57.0)
整體存活期中位數(月, 95%信賴區間)	46.7 (39.2, 52.2)	37.3 (34.4, 43.2)
危險比(95%信賴區間) <sup>a</sup>	0.757 (0.606, 0.945)	
p值 <sup>a</sup>	p=0.0137	
具可測量疾病病人的客觀反應	N=318	N=164
客觀反應率 <sup>c</sup> (n, %)	153 (48.1)	35 (21.3)

95%信賴區間	42.6, 53.6	15.1, 27.6
---------	------------	------------

<sup>a</sup> 依疾病部位(內臟轉移vs.僅骨轉移vs.其他)及內分泌療法抗藥性(原發性抗藥性vs.續發性抗藥性)分層

<sup>b</sup> 來自預先指定期中分析的數據(計畫之最終分析所需事件數的77%)，具有p值，而分配的alpha為0.021

<sup>c</sup> 完全反應+部分反應。

**表16. 東亞族群病人在MONARCH 2的療效結果(試驗主持人評估，意圖治療族群) (N=212)**

	VERZENIO併用fulvestrant	安慰劑併用fulvestrant
無惡化存活期	N=147	N=65
發生事件的病人數(n，%)	70 (47.6)	51 (78.5)
中位數(月，95%信賴區間)	21.2 (14.6,NR)	11.6 (10.2,15.0)
危險比(95%信賴區間)	0.541 (0.373,0.785)	
p值	p=.001	
具可測量疾病病人的客觀反應	N=122	N=47
客觀反應率 <sup>a</sup> (n，%)	58 (47.5)	11 (23.4)
95%信賴區間	38.7, 56.4	11.3, 35.5

<sup>a</sup> 完全反應+部分反應。

**圖 5. Kaplan-Meier 無惡化存活曲線：VERZENIO 併用 Fulvestrant 相較於安慰劑併用 Fulvestrant (MONARCH 2)**

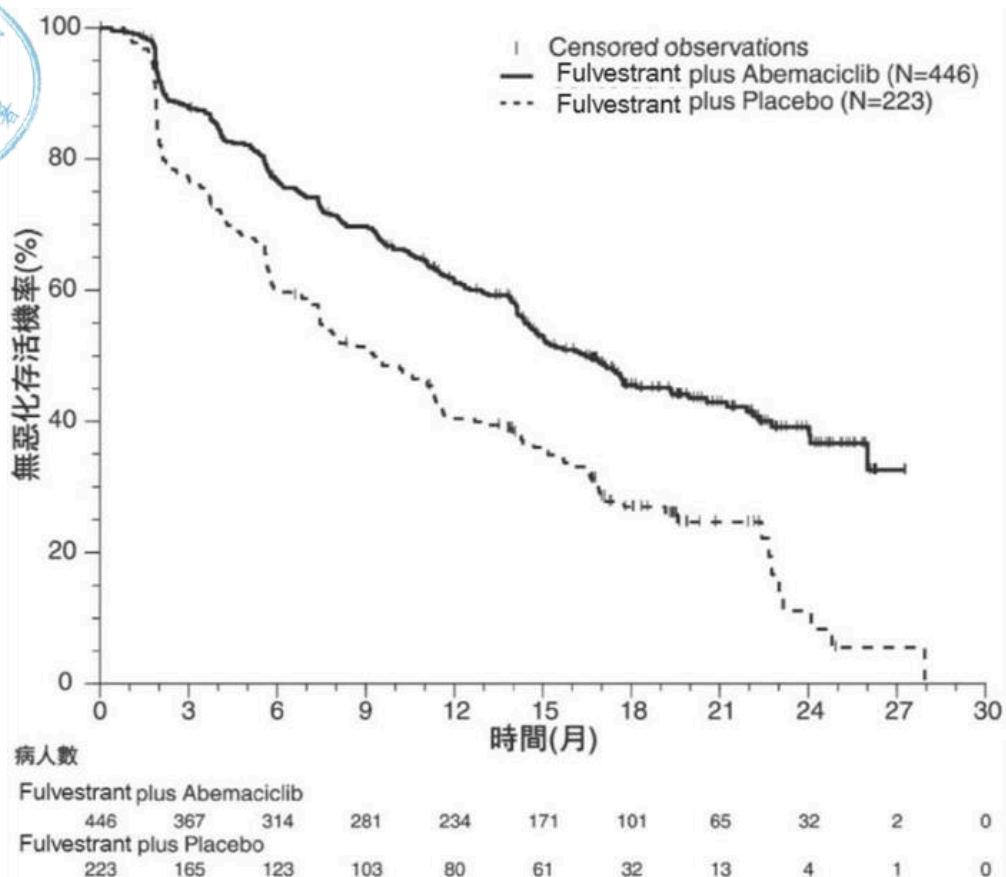
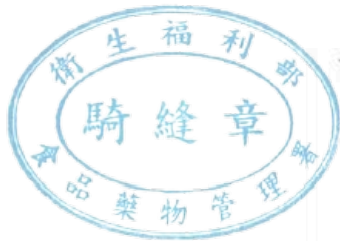
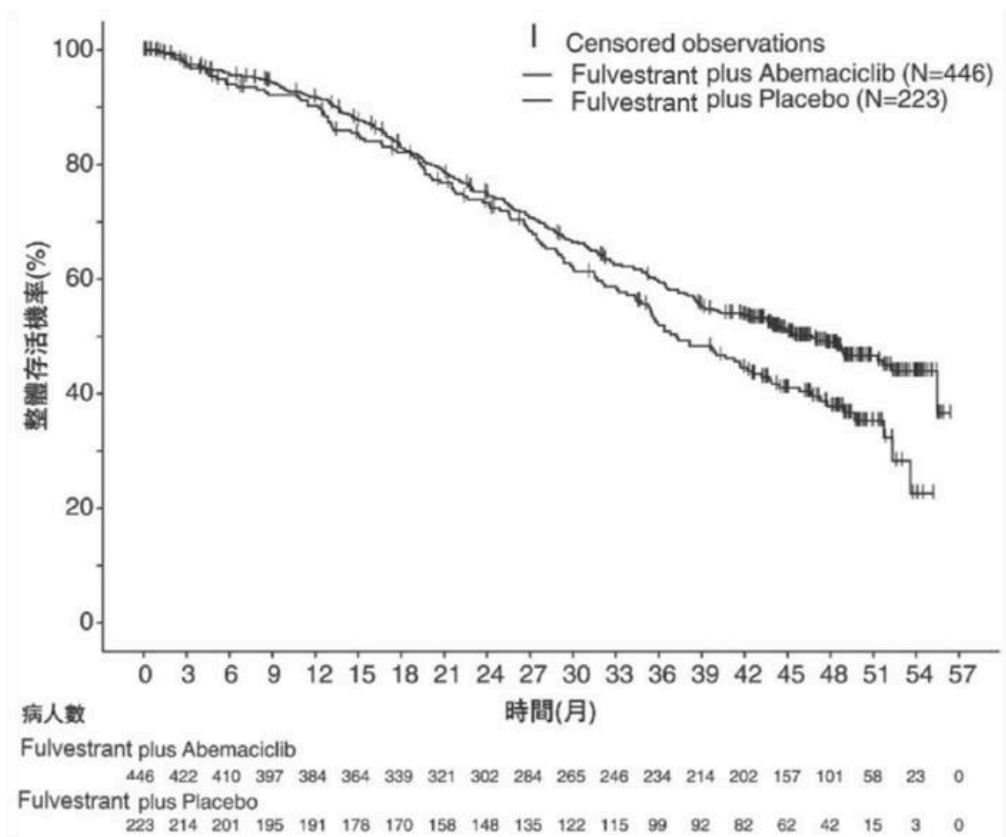


圖6. Kaplan-Meier整體存活曲線：VERZENIO併用Fulvestrant相較於安慰劑併用Fulvestrant (MONARCH 2)



MONALEESA-3：KISQALI併用Fulvestrant

Kisqali的療效在一個2:1的隨機、雙盲、以安慰劑為對照的多中心第三期研究中被評估，其中收納726位有荷爾蒙受體陽性、HER2 陰性的停經、晚期乳癌受試婦女。受試者可能未曾接受過治療，或曾接受過一線內分泌治療。試驗中可能併用Fulvestrant或單獨使用Fulvestrant。

納入此試驗的病人年齡中位數為63歲(範圍為31到89歲)。在納入的病人中，46.7%的病人為65歲或以上，包括13.8%病人為75歲或以上。納入的病人主要為白種人(85.3%)、亞洲人(8.7%)或黑人(0.7%)。幾乎所有病人(99.7%)的ECOG日常體能狀態為0或1。此試驗納入了第1線及第2線病人[其中19%的病人初診斷即為轉移性疾病(de novo metastatic disease)]。在納入試驗前，42.7%曾接受化療作為輔助治療，而有13.1%以化療作為術前導性治療，58.1%以內分泌治療作為輔助治療，而有1.4%以內分泌治療作為術前輔助治療，21%以內分泌治療作為晚期乳癌治療。在F2301中，21.2%的病人為僅轉移至骨頭的疾病，60.5%有內臟轉移。

#### 主要分析

本試驗在達到361個無惡化存活(PFS)事件後進行整體族群主要分析，且結果達到主要療效指標(包含所有隨機分配之病人，資料截止日為2017年11月3日)。評估方式為試驗主持人利用RECIST v1.1進行無惡化存活期評估。主要PFS分析時的追蹤時間中位數為20.4 個月。

在整體族群主要分析中，與接受安慰劑併用fulvestrant治療的病人相比，接受Kisqali併用fulvestrant治療的病病人的PFS有統計學上顯著之改善(危險比為0.593，95% CI: 0.480, 0.732，單邊分層對數檢定p值為 $4.1 \times 10^{-7}$ )，惡化或死亡的相對風險在Kisqali併用fulvestrant的組別估計降低了41%。

在一次透過盲性獨立中央放射評估的隨機中央稽核中，評估了40%的影像子群體，結果亦支持主要療結果(危險比為0.492；95% CI: 0.435, 0.703)。

在第二次整體存活期期中分析時針對PFS做了敘述性的更新。整體族群及術前內分泌治療次族群的PFS摘要於表17及圖7的Kaplan-Meier曲線。

**表17. MONALEESA-3 (F2301)根據試驗主持人評估之PFS 更新結果(資料截止點：2019年6月3日)**

	Kisqali併用fulvestrant N=484	安慰劑併用fulvestrant N=242
整體試驗族群無惡化存活期		
事件數- n [%]	283 (58.5)	193 (79.8)
中位數 PFS [月] (95% CI)	20.6 (18.6, 24.0)	12.8 (10.9, 16.3)
危險比(95% CI)	0.587 (0.488, 0.705)	
第一線治療次族群a	Kisqali併用fulvestrant n=237	安慰劑併用fulvestrant n=128
事件數- n [%]	112 (47.3)	95 (74.2)
中位數 PFS [月] (95% CI)	33.6 (27.1, 41.3)	19.2 (14.9, 23.6)
危險比(95% CI)	0.546 (0.415, 0.718)	
第二線治療或早期復發次族群b	Kisqali併用fulvestrant n=237	安慰劑併用fulvestrant n=109



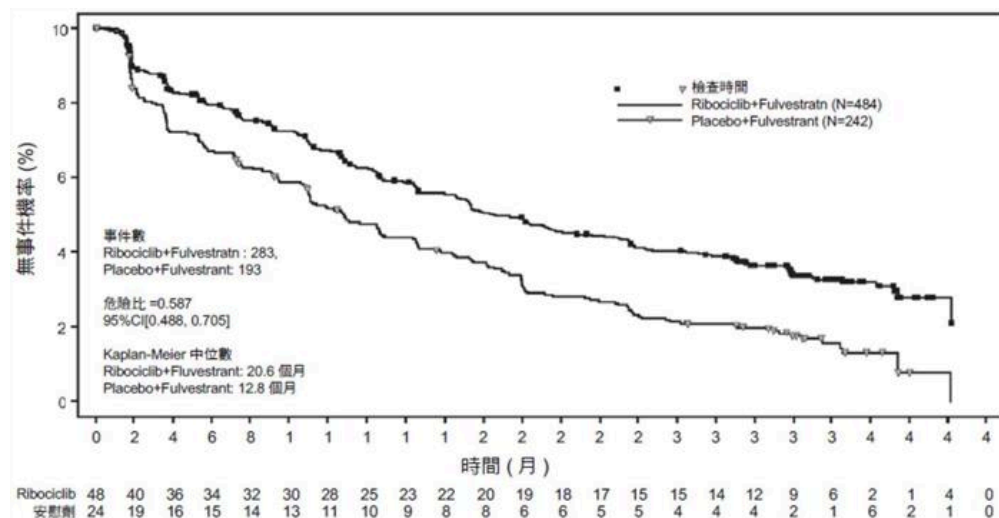
事件數- n [%]	167 (70.5)	95 (87.2)
中位數 PFS [月] (95% CI)	14.6 (12.5, 18.6)	9.1 (5.8, 11.0)
危險比(95% CI)	0.571 (0.443, 0.737)	

CI=信賴區間

<sup>a</sup> 未曾接受內分泌治療且初次診斷即轉移的病人，以及在(術前)輔助內分泌治療結束後12個月內復發之病人

<sup>b</sup> 在輔助性治療中復發之病人或(術前)輔助內分泌治療結束後12個月內復發的病人，以及在一線晚期內分泌治療後疾病仍惡化的病人

圖7. MONALEESA 3 (F2301)試驗主持人評估之Kaplan Meier無惡化存活曲線(FAS) (資料截止日：2019年6月3日)



試驗主持人依據RECIST v1.1 評估之整體反應率(ORR)及臨床獲益率(CBR)呈現於表18。

表18. MONALEESA-3試驗主持人評估之療效結果(ORR、CBR)(資料截止日：2017年11月3日)

分析	Kisqali併用fulvestrant (%, 95% CI)	安慰劑併用fulvestrant (%, 95% CI)
整體分析	N=484	N=242
整體反應率(ORR) <sup>a</sup>	32.4 (28.3, 36.6)	21.5 (16.3, 26.7)
臨床獲益率 (CBR) <sup>b</sup>	70.2 (66.2, 74.3)	62.8 (56.7, 68.9)
疾病可評估之病人	n=379	n=181
整體反應率 <sup>a</sup>	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)
臨床獲益率 <sup>b</sup>	69.4 (64.8, 74.0)	59.7 (52.5, 66.8)

<sup>a</sup> ORR: 完全反應+部分反應之病人比例

<sup>b</sup> CBR: 完全反應+部分反應之病人比例+ (疾病穩定或非完全反應/ 非進行性疾病≥ 24週)



以Kisqali併用Fulvestrant病人為對象的次族群分析危險比顯示，各次族群都有一致的臨床獲益表現，這些次群體包括不同年齡層、不同試驗前治療(早期或晚期治療)、輔助/術前輔助化療或荷爾蒙治療、有肝/肺轉移及僅限骨骼之轉移。

#### 整體存活分析

在第二次整體存活分析、試驗達到次要療效指標，顯示整體存活期有統計學顯著之改善。

整體試驗族群及次族群的最終存活期分析呈現於表19及圖8。

**表19. MONALEESA-3(F2301)療效結果(OS)(資料截止日(2019年6月3日))**

	Kisqali併用fulvestrant	安慰劑併用fulvestrant
整體試驗族群	N=484	N=242
事件數- n [%]	167 (34.5)	108 (44.6)
存活期中位數(月) (95% CI)	NE, (NE, NE)	40 (37, NE)
危險比(HR) (95% CI) <sup>a</sup>	0.724 (0.568, 0.924)	
p值 <sup>b</sup>	0.00455	
第一線治療次族群	n=237	n=128
事件數- n [%]	63 (26.6)	47 (36.7)
危險比(HR) (95% CI) <sup>c</sup>	0.700 (0.479, 1.021)	
第二線治療或早期復發次族群	n=237	n=109
事件數- n [%]	102 (43.0)	60 (55.0)
危險比(HR) (95% CI) <sup>c</sup>	0.730 (0.530, 1.004)	

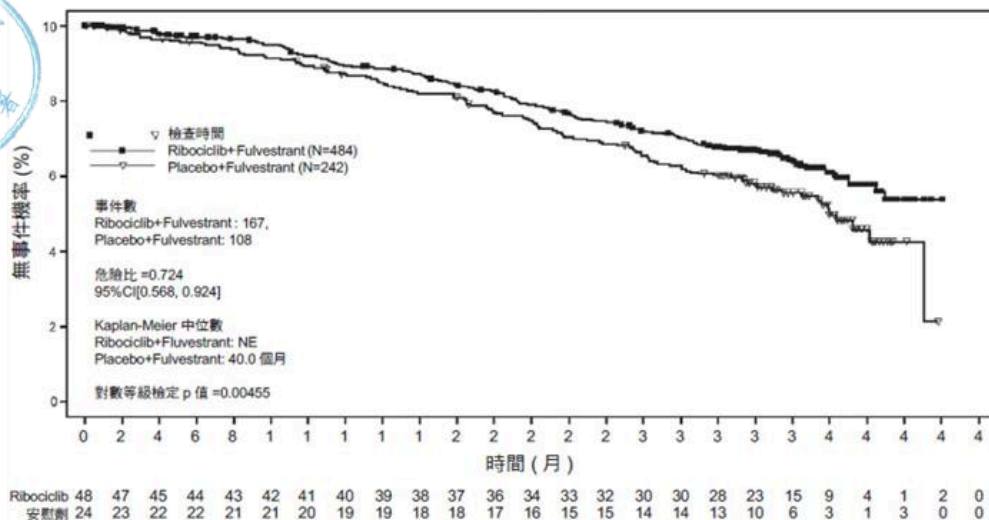
NE = 無法評估

<sup>a</sup> 危險比是透過Cox 比例風險模式取得，依據肺/肝轉移、曾接受過的內分泌治療分層。

<sup>b</sup> 單邊p值是透過對數檢定取得，依據肺/肝轉移、曾接受過的內分泌治療分層。與Lan-DeMets alpha消耗函數決定之0.01129閥值做比較，整體顯著水準為0.025。

<sup>c</sup> 危險比是透過未分層之Cox比例風險模式取得。

**圖8. MONALEESA-3(F2301) Kaplan-Meier整體存活曲線(完整群體分析[FAS])(資料截止日：2019年6月3日)**



對數檢定及Cox模式皆依照肺/肝轉移、試驗前曾接受過的晚期化療、內分泌併用藥分層。

在整體試驗族群中，比起安慰劑組，Kisqali組疾病惡化至需要下一線治療或是死亡(PFS2)的時間較長(HR: 0.670 [95% CI: 0.542, 0.830])。Kisqali組的中位數PFS2是39.8個月(95% CI: 32.5, NE)，安慰劑組則是29.4個月(95% CI: 24.1, 33.1)。

### 對停經婦女子宮內膜的影響

臨床前的資料未顯示fulvestrant對停經後子宮內膜有刺激作用(見10.3臨床前安全性資料)。一項在接受ethinylestradiol每天20 µg治療的停經婦女自願者進行的2週研究顯示，用超音波測量子宮內膜厚度判斷，與事先以安慰劑治療相比，事先以fulvestrant 250 mg治療可以顯著減少ethinylestradiol對停經子宮內膜的刺激作用。

接受16週fulvestrant 500 mg或fulvestrant 250 mg術前輔助性治療的乳癌病人，不會導致子宮內膜厚度出現臨床上顯著變化，顯示其不具致效劑作用。並無證據顯示對乳癌受試者的子宮內膜具有不良影響，亦無有關子宮內膜形態學的資料。

兩項對罹患良性婦科疾病之停經前婦女的短期研究(1週與12週)顯示，用超音波測量，fulvestrant組和安慰劑組的子宮內膜厚度沒有顯著差異。

### 對骨骼的影響

目前尚無fulvestrant對骨骼影響的長期資料。接受16週fulvestrant 500 mg或fulvestrant 250 mg術前輔助性治療的乳癌病人，不會導致骨代謝指標(bone turnover marker, BTM)出現臨床上顯著變化。

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

即用型(ready to use, RTU)玻璃小瓶(尺寸為10R)，塞上20mm灰色注射用膠塞及蓋上20mm鋁塑蓋。

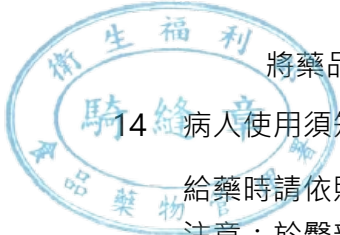
### 13.2 效期

請參閱外包裝上之有效期限。

### 13.3 儲存條件

2-8°C儲存(置於冰箱冷藏)。

### 13.4 儲存注意事項



將藥品儲存於原始包裝內避光。

14 病人使用須知

給藥時請依照大量肌肉注射(large volume intramuscular injections)指南執行。

注意：於臀部注射部位投與Fulvestrant時應注意鄰近下方的坐骨神經(見5.警語及注意事項)。

15 其他

**處理**

本藥品只供單次使用。

未使用的藥品或廢料應根據當地的規定處理。

**修訂日期**

2025年8月

16 藥商電話：0800-086-288

**製造廠**

霖揚生技製藥股份有限公司

新竹科學園區苗栗縣竹南鎮科研路50-3號4樓、50-5號4樓、  
50-8號3樓、50-8號4樓、50-8號5樓、50-9號5樓

**藥商**

台灣東洋藥品工業股份有限公司

11503台北市南港區園區街3-1號3樓