利妥柔 “艾威群” 膜衣錠 2.5 毫克

Letrozole “Alvogen” film-coated tablets 2.5mg

Alvogen

衛部藥輸字第026206號

本藥須由醫師處方使用

非類固醇芳香化酶抑制劑(動情素合成抑制劑)；抗腫瘤劑

【組成與劑型】

主成分：4,4’ -[(1H-1,2,4-triazol-l-yl)-methylene]bis-benzonitrile(INN/USAN = Letrozole)。

每一膜衣錠含2.5毫克Letrozole。

【賦形劑】

Lactose spray dried, Microcrystalline Cellulose, Maize starch, Sodium Starch Glycolate(Type A), Silica, colloidal anhydrous, Magnesium Stearate, Opadryl yellow 02B38014

【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】依文獻記載

成人和老人 - 建議劑量為每日一次Letrozole 2.5毫克。在輔助性及延伸性輔助治療方面，Letrozole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，Letrozole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Letrozole (見「藥物動力學」)。

【禁忌症】依文獻記載

• 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】依文獻記載

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，此類病人在投予Letrozole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Letrozole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Letrozole(請詳見「藥物動力學」方面)。

對骨頭的影響

使用Letrozole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)。

【警語及注意事項】依文獻記載

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之藥物交互作用。

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 P450-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。

【警語及注意事項】依文獻記載

懷孕

懷孕期間禁止使用Letrozole(見「禁忌症」)。

少數生殖缺陷(陰唇融合、生殖器不明)的案例被通報於使用Letrozole的懷孕婦女(見「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Letrozole(見「禁忌症」)。

【對開車與操作機器的影響】依文獻記載

由於已發現使用Letrozole會造成疲勞和頭昏，並有少數病例指出會造成睏倦，所以建議患者開車或操作機械時須注意。

【副作用】依文獻記載

Letrozole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Letrozole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Letrozole 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 Letrozole 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，在治療移轉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Letrozole 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6)

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1)

神經系統疾病

常 見：頭痛、頭昏

不常見：睏倦、失眠、記憶力受損、感覺遲鈍2)、味覺干擾、腦血管意外、腕道症候群

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3)、高血壓、缺血性心臟疾病7, 8)

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4)

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

未 知(9)：板機指

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5、末稍水腫

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

*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，Letrozole 和安慰劑組(排除所有轉至Letrozole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)。

(9) 根據上市後使用經驗。分類為「未知」是由於無法得知被通報使用Letrozole的患者人數多寡而無法評估發生頻率。

【過量】

曾有被孤立的Letrozole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】依文獻記載

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和睪固酮轉化為雌素酮(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劑，其經由競爭性結合至芳香化酶細胞色素P450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生合成的情形。未發現血漿中cortisol、醛類脂醇(aldosterone)、11-deoxycortisol、17-hydroxy-progesterone及親腎上腺皮質激素(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，檢驗親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，甚至甲狀腺刺激素(TSH)、T4及T3攝取試驗評估，亦未見甲狀腺功能受影響。

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. Letrozole治療5年

• C. Tamoxifen治療2年後以Letrozole治療3年

• D. Letrozole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Letrozole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，Letrozole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 I-98試驗期中分析)

	Letrozole N=4003	Tamoxifen N=4007	危險比率 (95%CI)	P值[1]
無病存活率(主要) -案例數(按計畫定義，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

[1]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 I-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Letrozole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Letrozole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Letrozole治療，其中含極少數患者轉換藥物至其他芳香化酶抑制劑。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，Letrozole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Letrozole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Letrozole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 I-98試驗解盲後長期追蹤療效分析)

	Letrozole N=2463	Tamoxifen N=2459	危險比率 (95%CI)	P值[1]
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
全身性無病存活率(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

[1]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，均未有顯著差異性(例如：[Tamoxifen治療2年後換] Letrozole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[Letrozole治療2年後換] tamoxifen治療3年相對於Letrozole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，均未有顯著差異性(例如：tamoxifen治療2年後以Letrozole治療3年相對於Letrozole治療5年，無病存活率(DFS) HR 1.10；99% CI 0.86, 1.41；Letrozole治療2年後以tamoxifen治療3年相對於Letrozole治療5年，DFS HR 0.96; 99% CI 0.74, 1.24)。未有證據顯示Letrozole和tamoxifen循序治療優於Letrozole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，Letrozole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Letrozole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位荷爾蒙敏感性且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值為-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Letrozole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，Letrozole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Letrozole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Letrozole。轉換Letrozole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Letrozole藥物治療的，仍證實Letrozole相較於安慰劑能明顯降低乳癌風險復發風險。Letrozole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Letrozole治療組有相同的計畫書明訂4年無病存活率(DFS)，證實試驗數據穩定和Letrozole的良好長期治療功效。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Letrozole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(Letrozole 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，Letrozole可減少大約40%的任何原因引起之死亡風險(危險比率0.61；p=0.035)，但是在淋巴結陰性患者(危險比率1.36；p=0.385)及之前接受或未接受過化學治療的患者則未見明顯的差異。歸納的結果參見表4和表5：

表4：無疾病狀態及整體存活率(修正的ITT人數)

	2004分析–追蹤期中位數28個月 (MA-17試驗解盲前期中分析)			2008最新分析[1]–追蹤期中位數62個月 (MA-17試驗解盲後長期追蹤資料分析)		
	Letrozole	安慰劑	危險比率(95%CI)[2]	Letrozole	安慰劑	危險比率(95%CI)[2]
	N=2582	N=2586	P值	N=2582	N=2586	P值
無病存活率(按試驗計畫的定義)[3]						
案例數	92(3.6%)	155(6.0%)	0.58 (0.45, 0.76) 0.00003	209(8.1%)	286(11.1%)	0.75 (0.63, 0.89) 0.001
4年無病存活率	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	
無病存活率(包括任何導致死亡的原因)						
案例數	122(4.7%)	193(7.5%)	0.62 (0.49, 0.78) 0.00003	344(13.3%)	402(15.5%)	0.89 (0.77, 1.03) 0.120
5年無病存活率	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
遠處轉移						
案例數	57(2.2%)	93(3.6%)	0.61 (0.44, 0.84) 0.003	142(5.5%)	169(6.5%)	0.88 (0.70, 1.10) 0.246
整體存活率						
死亡人數	51(2.0%)	62(2.4%)	0.82 (0.56, 1.19) 0.291	236(9.1%)	232(9.0%)	1.13 (0.95, 1.36) 0.175
死亡人數[4]	-	-	-	236[5](9.1%)	170[6] (6.6%)	0.78 (0.64, 0.96)
對側乳癌						
侵略性(總計)	15(0.6%)	25(1.0%)	0.60 (0.31, 1.14) 0.117	33(1.3%)	51(2.0%)	0.64[7] (0.41, 1.00) 0.049

HR =危險比；CI =信賴區間
[1]當試驗於2003年除盲時，隨機分配至安慰劑組的1551位患者(其中60%符合轉換藥物條件－即無疾病者)於隨機分配後中位數31個月時轉換至Letrozole治療組。此處所列舉的分析，依據意向治療(ITT)原則並未包括轉換藥物治療。
[2]依接受器狀態、淋巴結狀態和先前輔助化療進行分層。
[3]計畫書定義之無病存活事件：局部區域復發、遠處轉移或對側乳癌。
[4]安慰劑組探索性分析、於轉換藥物時的設限追蹤時間(若有發生時)。
[5]追蹤期中位數62個月。
[6]至轉換藥物(若有發生時)為止的追蹤期中位數37個月。
[7]勝算比和勝算比的95%信賴區間(CI)。

表5：依接受體狀態、淋巴結狀態、先前的化學治療之無疾病狀態和整體存活率
(修正的ITT人口)

	2004分析–追蹤期中位數28個月 (MA-17試驗解盲前期中分析)		2008分析–追蹤期中位數62個月[1] (MA-17試驗解盲後長期追蹤資料分析)	
	危險比率(95%CI)[2]	P值	危險比率(95%CI)[2]	P值
無病存活率 (按計畫的定義)				
接受體狀態 陽性	0.57 (0.44, 0.75)	0.00003	0.74 (0.62, 0.89)	0.001
淋巴結狀態				
陰性	0.48 (0.30, 0.78)	0.002	0.67 (0.49, 0.93)	0.015
陽性	0.61 (0.44, 0.83)	0.002	0.78 (0.62, 0.97)	0.027
化學治療				
無	0.58 (0.40, 0.84)	0.003	0.71 (0.54, 0.92)	0.010
已接受	0.59 (0.41, 0.84)	0.003	0.79 (0.62, 1.01)	0.055
整體存活率				
淋巴結狀態				
陰性	1.36 (0.68, 2.71)	0.385	1.34 (0.99, 1.81)	0.058
陽性	0.61 (0.38, 0.97)	0.035	0.96(0.75, 1.21)	0.710

HR =危險比；CI =信賴區間
[1]包括試驗於2003年除盲後，從安慰劑組交換藥物至Letrozole組的60%符合交換藥物條件患者
[2]來自Cox迴歸模型
在更新性分析中，如表4所示，即便有60%安慰劑組患者轉換至Letrozole治療組，Letrozole相較於安慰劑顯著降低了罹患侵入性對側乳癌的機會。整體存活率則未有顯著差異。
一項設限追蹤時間於轉換藥物日期(若有發生時)的探索性分析，顯示Letrozole相較於安慰劑明顯降低所有原因造成的死亡率風險(表4)。
在<65歲和≥65歲的患者之間並沒有療效或安全性上的差異。
在更新的Letrozole安全性報告中，未顯示任何新發現的不良事件，與2004年通報項目一致。
下列不良反應不論其原因為何，與使用安慰劑時相比，Letrozole有較顯著的出現–熱潮紅(Letrozole組61%比安慰劑組51%)，關節痛/關節炎(41%比27%)，發汗(35%比30%)，高膽固醇血症(24%比15%)和肌肉痛(1.8%比94%)。這些不良事件大部分發生於治療的第一年。在轉換至Letrozole的安慰劑組患者中，觀察到的一般不良反應類似模式。在治療期間，服用Letrozole的患者，其骨質疏鬆之發生率明顯高於安慰劑組(12.2%比6.4%)。在治療期間，服用Letrozole的患者，其臨床的骨折發生率明顯高於安慰劑組(10.4%比5.8%)。在轉換至Letrozole的患者中，於使用Letrozole治療期間，5.4%的患者出現初次診斷的骨質疏鬆，而7.7%的患者出現骨折。若患者≥ 65歲，不論治療為何，均較容易發生骨折和骨質疏鬆。
來自骨骼次研究的更新結果(追蹤期中位數為61個月)，顯示在2年時，相較於基期，接受Letrozole治療的患者，髖部骨質密度(BMD)降低3.8%比例中位數，而安慰劑組為2.0%(P = 0.022)。任何時間點的治療，對於腰椎骨質密度(BMD)的改變未有顯著差異。來自脂質子研究的更新結果(追蹤期中位數為62個月)，顯示於任何時間點，Letrozole和安慰劑兩者間的任何脂質檢驗值，未有明顯差異。於更新性分析中，Letrozole組與安慰劑組於治療期至轉換藥物為止，心血管事件的發生率(包括腦血管和血栓事件)為9.8%與7.8%，具統計上顯著性差異。
於試驗治療期，原提供的不良事件名詞列表中，最常通報事件為：中風/暫時性腦缺血(Letrozole組，1.5%；轉換藥物前的安慰劑組，0.8%)；新產生或病況惡化心絞痛(Letrozole，1.4%；轉換藥物前的安慰劑組，1.0%)；心肌梗塞(Letrozole，1.0%；轉換藥物前的安慰劑組，0.7%)；血栓事件(Letrozole，0.9%；轉換藥物前的安慰劑組，0.3%)。Letrozole組相較於轉換藥物前的安慰劑組，前者血栓事件以及中風/暫時性腦缺血通報頻率明顯較高。對於安全性結果的解釋，應考慮由於約有60%安慰劑患者轉換至Letrozole治療組，造成Letrozole(60個月)與安慰劑(37個月)治療期中位數的差異。
第一線治療
有一個良好對照設計的雙盲試驗，比較Letrozole2.5毫克與tamoxifen當成第一線治療時，對於停經後罹患局部或轉移性乳癌婦女的效果差異。在受試的907位患者中，Letrozole組不論在至疾病進程所需要的時間(主要的評估項目)、整體的腫瘤主要反應、至治療失敗所需要的時間及臨床治療利益上，均優於tamoxifen組的患者：試驗結果請詳見表6。

表6：32個月之後的中位數結果

	Letrozole	Tamoxifen	P值
至疾病進程的時間(中位數)	9.4個月	6.0個月	<0.0001
整體的腫瘤客觀反應率(比率)	32%	21%	0.0002
整體的腫瘤主要反應之期間(中位數)	25個月	23個月	0.0578
至治療失敗的時間(中位數)	9.1個月	5.7個月	<0.0001
臨床治療利益(比率)	50%	38%	0.0004

Letrozole組無論是至疾病進程的時間及客觀反應率，均顯著地較tamoxifen組長/高，與接受者的狀態無關(表7)。

表7：接受器狀態

	Letrozole	Tamoxifen	P值
ER和/或PgR呈陽性反應者			
至疾病進程的時間(中位數)	9.4個月	6.0個月	<0.0001
整體的腫瘤主要反應率	33%	22%	0.0019
未知/陰性反應者			
至疾病進程的時間(中位數)	9.2個月	6.0個月	0.0402
整體的腫瘤主要反應	30%	20%	0.0309

ER：動情素接受器
PgR：黃體激素接受器

對於主要患病部位的藥效如表8所述：

表8：對主要患病部位的藥效

主要患病部位	**Letrozole N = 453**	**Tamoxifen N = 454**	**P值**
軟組織：	N = 113	N = 115	
至疾病進程的時間(中位數)	12.1個月	6.4個月	0.0456
整體的腫瘤客觀反應率	50%	34%	0.0171
骨骼：	N = 145	N = 131	
至疾病進程的時間(中位數)	9.5個月	6.2個月	0.0262
整體的腫瘤客觀反應率	23%	15%	0.0891
臟器：	N = 195	N = 208	
至疾病進程的時間(中位數)	8.3個月	4.6個月	0.0005
整體的腫瘤客觀反應率	28%	17%	0.0095
轉移至肝臟：	N = 60	N = 55	
至疾病進程的時間(中位數)	3.8個月	3.0個月	0.0232
整體的腫瘤客觀反應率	10%	11%	0.8735
整體的臨床獲益比例	28%	16%	0.1292
整體的存活(中位數)(包括交叉治療)	19個月	12個月	0.0727

注意：”轉移至肝臟”歸類於病患之主要患病部位為“臟器”的分組下。

研究設計允許患者交叉進行其他治療或自研究中退出。大約有50%的患者交叉以其他方法治療，實際上交叉在36個月內完成。交叉的中位數時間為17個月Letrozole到tamoxifen)，及13個月(tamoxifen到Letrozole)。Letrozole作為乳癌晚期患者之第一線治療，與早期存活的受益之相關性甚於tamoxifen。Letrozole的中位數存活率為34個月，tamoxifen的中位數存活率為30個月。經過前24個月的研究(重覆的經時序檢驗)，服用Letrozole而存活的患者數量上顯著地較多，見表 9。

表9：整體的存活率-患者存活、死亡、交叉治療

	Letrozole (n=458)			Tamoxifen (n=458)			經時序檢驗
月數	死亡	存活	以 **tamoxifen** 交叉治療	存活	死亡	以 **Letrozole** 交叉治療	**P值**
6	426	31	51	406	52	74	0.0167
12	378	79	129	343	114	145	0.0038
18	341	115	185	297	159	179	0.0010
24	286	166	208	263	193	198	0.0246
30	241	209	225	227	227	217	0.0826
36	156	243	233	169	251	224	0.2237
42	70	267	238	85	266	226	0.4820
48	24	277		27	272	228	0.6413
54	6	277		6	276		*0.5303

*整體經時序檢驗p值

治療的效果由共變數“之前的抗動情素療法”，分析詳列於表10。

表10：根據之前的抗動情素療法之結果

	有之前的荷爾蒙治療			無之前的荷爾蒙治療		
終點	Letrozole N=84	Tamoxifen N=83	P值	Letrozole N=369	Tamoxifen N=371	P值
至疾病進程所需的時間(中位數)	8.9個月	5.9個月	0.0033	9.5個月	6.0個月	0.0003
整體的腫瘤客觀反應率	26%	8%	0.0038	33%	24%	0.0039
臨床利益	46%	31%	0.0464	51%	40%	0.0026
	N=86	N=83		N=372	N=375	
整體存活時間(中位數) 包括交叉治療	28個月	30個月	0.6558	34個月	30個月	0.3756
	N=45	N=43		N=174	N=186	
第一線治療的存活(未進行交叉治療的患者)(中位數)	33個月	18個月		33個月	19個月	

未進行另一種相對藥物之交叉治療的患者，Letrozole的存活率中位數為35個月(n=219，95%信賴區間為29-43個月)相對tamoxifen為20個月(n = 229，95%信賴區間為16-26個月)。
Letrozole組之內泌素治療的總時間(至化療時間)顯著地較長(中位數16.3個月，95%信賴區間為15-18個月)甚於tamoxifen(中位數9.3個月，95%信賴區間為8-12個月)(經時序檢驗p=0.0047)。
Letrozole第一線治療組之卡氏評級惡化20分或以上的患者明顯地較少(19%)，而tamoxifen組較多(25%)(風險p=0.0208)。
第二線治療
有兩個良好對照設計的雙盲試驗，以停經後患有末期乳癌且之前曾接受抗動情激素治療的婦女為試驗對象，進行以兩種Letrozole的劑量(2.5毫克與0.5毫克)，分別與megestrol acetate及aminoglutethimide之間的比較試驗。
結果證實Letrozole 2.5毫克不論在整體的腫瘤主要反應率(24%比16%，p=0.04)、至治療失敗的時間(p=0.04)，都比megestrol acetate理想，且具統計上差異。至於至疾病進程的時間，則Letrozole 2.5毫克與megestrol acetate無統計上的差異(p=0.07)；兩組之間整體的存活率亦無統計上的差異(p=0.2)。
另一個試驗中，Letrozole2.5毫克組在至疾病進程所需的時間(p=0.008)、至治療失敗所需的時間(p=0.003)，及整體的存活率(p=0.002)方面，在統計上則有意義地優於aminoglutethimide組。兩組的治療反應率，統計上則無明顯的差異(p=0.06)。
手術前治療
一項為期4個月，將337位患者隨機分配至Letrozole 2.5毫克組或tamoxifen組的雙盲試驗中，根據臨床的評估，Letrozole組的整體客觀反應率為55%，而tamoxifen組僅為36%(p<0.001)。此結果是因最保守的方法評估，亦被超音波(p=0.042)及乳房放射線攝影檢查(p<0.001)所確認；證實Letrozole組比tamoxifen組有更多的患者，變成適合進行乳房保留手術(Letrozole組有45%，而tamoxifen組為35%；p=0.022)。

【藥物動力學】依文獻記載
吸收
Letrozole能很快經由胃腸道完全吸收(平均絕對生體可用率：99.9%)，食物會稍微降低吸收率(Tmax中間值：空腹時為1小時，飽餐時為2小時；平均Cmax：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。
分佈
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%。投予碳14標示的Letrozole 2.5毫克，檢測放射性，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。
代謝及排除
Letrozole主要的排除路徑為經由代謝成不具藥理活性的carbinol代謝物而清除(CLm = 2.1 L/h)，但和肝血流比較(90 L/h)，其相對代謝速率很低。細胞色素P450異酵素(Cytochrome P450 isoenzymes)3A4及2A6能將Letrozole轉化成代謝物。未確認的次要代謝物及直接由腎和糞便的排泄僅屬Letrozole排除的一小部份。健康停經後的受試者服用碳14標示的Letrozole 2.5毫克兩週後，尿中測得的放射活性為88.2 ± 7.6%，糞便中為3.8 ± 0.9%。故216小時後，至少有75%的放射活性仍能在尿中測到(劑量的84.7 ± 7.8%)是歸因於glucuronide之carbinol代謝物，約有9%為二種未確定的代謝物，6%為Letrozole原形藥。
於血漿的擬似最終清除半衰期約2天。每天口服2.5毫克後，2-6週可達穩定期。穩定期的血漿濃度較單次投予2.5毫克高約7倍，由於此濃度比以單一劑量推算的穩定期濃度高出1.5-2倍，故可得知每日投予2.5毫克Letrozole的藥物動力學稍微呈非線性狀態。因穩定期濃度能長時間維持，故得知Letrozole無連續蓄積作用。
年齡不影響Letrozole的藥物動力學。
特殊族群
在一包含不同腎功能狀態(24小時creatinine清除率9-116 ml/min)受試者的研究中，投予2.5毫克單劑，並不影響Letrozole的藥物動力學。對肝功能程度不同的受試者做類似的試驗，中度肝功能障礙受試者(Child-Pugh分級屬B級者)的AUC值比正常人高出37%，但仍在肝功能正常的受試者的AUC值範圍內。在一項以八位患有肝硬化及嚴重肝損害(Child-Pugh分級屬C級者)患者，在給予單次口服Letrozole劑量後，其曲線下面積及半衰期，皆比另外八位健康受試者各高出95%及187%。由此可見併有嚴重肝損害的乳癌患者，其體內Letrozole的濃度比沒有併發嚴重肝損害的乳癌患者高。然而，由於每天給予5毫克或10毫克的Letrozole，並不會增加其危險性；因此，對於嚴重肝損害的乳癌患者，並不須減低Letrozole的劑量，但是必須在嚴密的監控下使用Letrozole。此外，在359名末期乳癌患者的試驗，Letrozole的濃度並不受腎功能損害(creatinin清除率20-50 ml/min)或肝功能損害的影響。
【臨床前安全性資料】依文獻記載
以標準動物種類所進行之各種前臨床安全性試驗中，沒有任何全身性或目標器官毒性的證據。
將齧齒動物曝露於2000毫克/公斤的Letrozole下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個月大白鼠和狗的重覆劑量毒性試驗中，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。
在年輕大鼠的動物試驗，Letrozole藥理學作用對於骨骼、神經內分泌和生殖結果有影響，雄性於最低劑量(0.003毫克/公斤/天)開始，其骨骼生長和成熟有降低，雌性於最低劑量(0.003毫克/公斤)開始，其骨骼生長和成熟有增加。雌性於相同劑量下，骨質密度(BMD)亦有下降。在相同試驗中，所有劑量均有顯現生育力下降情形，合併腦垂體肥大、睪丸改變(包括細曲精管上皮退化)以及雌性生殖道萎縮。除了雌性的骨骼大小和雄性睪丸形態改變之外，所有作用是部份可逆的。體外和體內對Letrozole的致突變可能性的研究均沒有顯示任何基因毒性的徵兆。
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畸形發生率輕微的增加。但是，無法顯示這是藥理性質所間接造成的結果(抑制雌激素生合成)，或是Letrozole本身的直接作用(見「禁忌症」和「懷孕及授乳」)。
前臨床試驗結果限制在與已知的藥理活性相關的作用，這是在人類使用上唯一從動物試驗中獲得之安全性事項。
【配伍禁忌】
無適用者。
【儲存】
請儲存於25℃以下。
包裝上的有效期過後禁止使用。

【包裝】
2-1000錠PTP鋁箔盒裝
使用及操作指示
並無特殊之使用及操作指示。
注意：藥品必須置於兒童無法取得之處。

製造廠名稱：GENEPHARM S.A.
製造廠地址：18th KM MARATHON AVE, 153 51 PALLINI, GREECE
藥商名稱：台灣艾威群股份有限公司
藥商地址：台北市中正區新生南路一段160巷6號
電　話：02-23511932

genepharm code