

"西班牙禮來" 鈣穩 膜衣錠 60公絲

EVISTA[®]

60 mg

film coated tablets
raloxifene hydrochloride

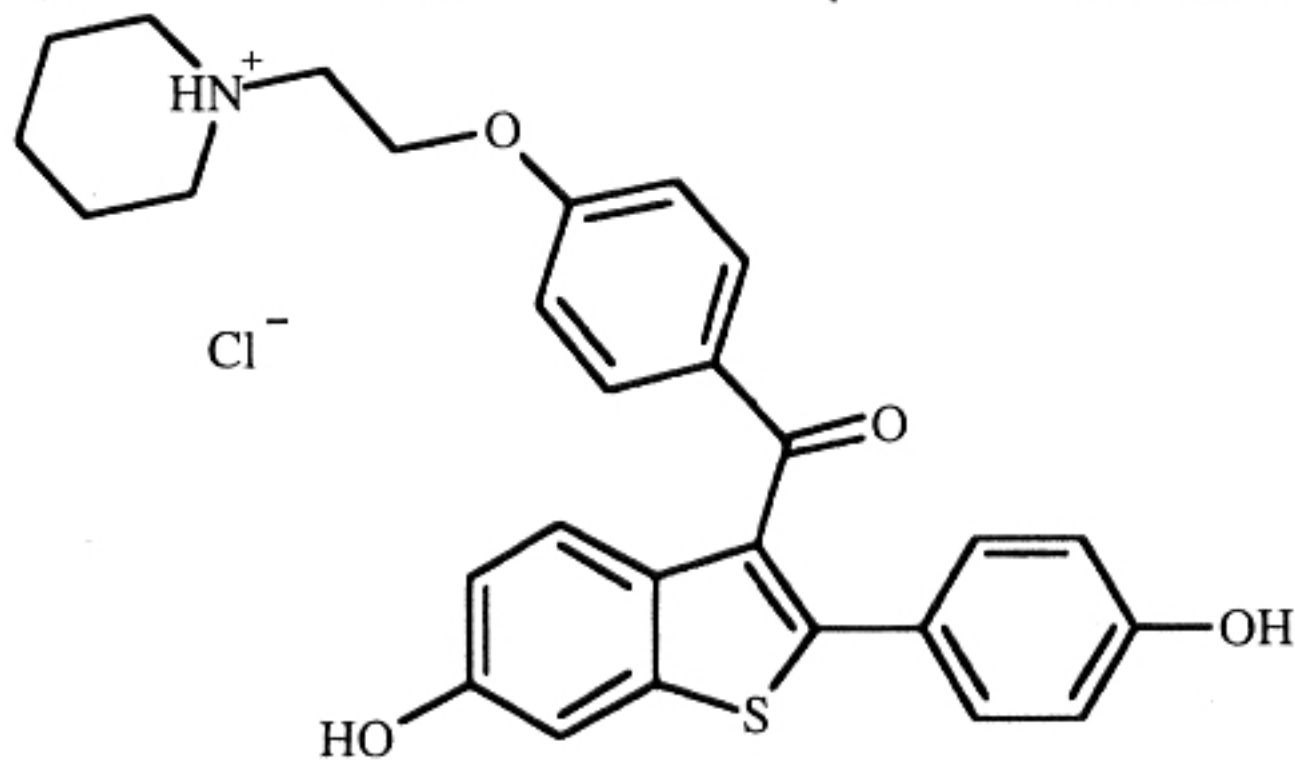
Lilly

"西班牙禮來" 鈣 穩 膜 衣 錠 60 公 絲

EVISTA 60 mg film coated tablets

(Raloxifene)

EVISTA (raloxifene hydrochloride) 是一種具有選擇性的雌激 素 接 受 體 調 節 劑 (SERM)， 屬 benzothiophene 類 化 合 物。 化 學 結 構 式 如 下：



化學命名為 methanone, [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) benzo[b]thien-3-yl]-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-, hydrochloride。化學式為 $C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$, 分子量為 510.05。Raloxifene HCl 為灰白色至淺黃色固體，極微溶於水中。EVISTA 劑型為口服錠劑。每個膜衣錠含 60 mg raloxifene HCl 分子含量相當於 55.71 mg free base。賦形劑含：anhydrous lactose、carnauba wax、crospovidone、Color Mixture White YS-1-18027-A、Edible Blue Ink、lactose monohydrate、magnesium stearate、polysorbate 80、povidone。

臨床藥理 作用機轉

卵巢切除後或停經後雌激素降低，導致骨質吸收增高、加速骨質流失和骨折的危險性大大增加。由於代償性增加的造骨作用不足以補償吸收的流失，初期骨質流失快速。除雌激素減低外

，與年齡相關的成骨細胞或其前驅物功能不全，可能導致吸收與造骨間的不均衡。這些變化可能導致有些婦女的骨質大量流失，骨質疏鬆症，增加骨折的危險性，特別是在脊椎、髖骨、腕部。停經後婦女最常發生的骨質疏鬆症骨折是脊椎骨折。

Raloxifene 的生理作用，主要經由與雌激素接受體的結合調控，結合後造成一些雌激素途徑的活化或阻斷。由此，raloxifene 是一種具有選擇性的雌激素接受體調節劑 (SERM)。

Raloxifene 降低骨骼的吸收作用，並且減少骨骼替換至停經前的生化指標。此效果表現在血清和尿液中骨骼替換指標的減少，根據放射性鈣的動力學研究，骨骼吸收作用的降低，可增加骨密度及降低骨折的發生率。Raloxifene 亦在脂質代謝產生效應。Raloxifene 降低總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇，並不會增加三酸甘油脂(見注意事項)。沒有改變高密度脂蛋白膽固醇總值。臨床前資料顯示raloxifene 是子宮與乳房組織的雌激素拮抗

老年人 - Raloxifene 藥動學在老年族群中並不受年齡(42至84歲)影響。

小兒科 - 目前尚未評估 raloxifene 在小兒族群的藥動學。

性別 - 在年齡相近的自願參加女性及男性中，以 lean body weight 做調整的全身暴露量與清除率，並無明顯差異。

人種 - 在 1712 名婦女包括 97.5 % 白人、1.0 % 亞洲人、0.7 % 西班牙裔人和 0.5 % 黑人的骨質疏鬆症治療試驗，以及 1053 名婦女包括 93.5 % 白人、4.3 % 西班牙裔人、1.2 % 亞洲人和 0.5 % 黑人的預防試驗中，研究因不同人種的藥動差異。這些族群中，raloxifene 的血漿濃度無明顯差異；然而，人種的影響仍無法確定。

腎功能不全 - 極微量的 raloxifene 從尿中排除，因此並未進行腎功能不全病人的研究。在骨質疏鬆症治療及預防的試驗中，低 creatinine 清除率(21 mL/min)與正常清除率值的婦女，raloxifene 與代謝物的濃度相類似。

劑。經由42個月的臨床試驗數據，顯示 EVISTA 對於子宮與乳房組織沒有雌激素類似效應。

藥物動力學

在超過 3000 名停經後婦女的選擇性 raloxifene 骨質疏鬆治療及族群的預防試驗中，評估 raloxifene 因素。一般的藥理學研究 (292 名停經後婦女)，亦可獲得藥物動力學數據。Raloxifene 顯示多數藥動參數在受試者個人的數據中高變化性(約 30 % 變化係數)。表1簡述 raloxifene 的藥動參數。

吸收：

Raloxifene 口服後迅速被吸收，單次口服劑量的大約 60 % 被吸收。進入全身系統前廣泛的被葡萄糖苷酸化。絕對生體可用率是 2.0 %。達到平均最高血漿濃度的時間及生體可用率決定於 raloxifene 及其葡萄糖苷酸代謝物的全身性互換及腸肝循環。

Raloxifene HCl 與標準高熱量食物併用，會增加 raloxifene 的吸

收 (C_{max} 28 %，AUC 16%)，但並不引致全身暴露量有臨床上的顯著變化。服用 EVISTA 不受食物影響。

分佈：

Raloxifene HCl 單次口服劑量範圍從 30 至 150 mg，擬似分佈體積為 2348 L/kg，與劑量無關。

Raloxifene 和 monoglucuronide conjugates 與血漿蛋白的結合率很高 (95%)。Raloxifene 亦與 albumin 及 α 1-acid glycoprotein 結合，但不與 sex-steroid 結合 globulin。

代謝：

經由口服 C^{14} -labeled raloxifene 確定人體內 raloxifene 的生物轉化與分佈動向現象。Raloxifene 經過大量的 first-pass 代謝成 glucuronide conjugates : raloxifene-4'-glucuronide、raloxifene-6-glucuronide 和 raloxifene-6, 4'-diglucuronide。目前未測到有其他代謝物，證明 raloxifene 不會由 cytochrome P450 pathway 代謝。未被 conjugation 的原型 raloxifene 低於血漿中

radiolabeled 總量的1%。Raloxifene 與 glucuronide 在血漿濃度曲線的最終對數線性部份大體上是平行的，此結果與 raloxifene 和 glucuronide 代謝物的互換現象一致。

靜脈用法後，raloxifene 以近似肝臟血管流速清除。表面口服清除率為 44.1 L/kg · hr。Raloxifene 和其 glucuronide conjugates 藉可逆性全身代謝與腸肝循環互換，使血漿排除半衰期在口服後延長至 27.7 小時。

從單次口服劑量的結果可預測重覆投予後的藥物動力學。長期服用後，清除率範圍為 40-60 L/kg · hr。增加 raloxifene HCl 劑量 (30-150 mg) 的結果使血漿的時間-濃度曲線下面積 (AUC) 成幾乎正比增加。

排泄：

Raloxifene 主要由糞便排泄，少於 0.2% 原型由尿中排泄。少於 6% 以 glucuronide conjugates 從尿中排除。

表1 健康停經後婦女的 raloxifene 藥動參數

	C_{max}^a (ng/mL)/ (mg/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}^a$ (ng·hr/mL)/ (mg/kg)	CL/F (L/kg·hr)	V/F (L/kg)
單次劑量					
平均	0.50	27.7	27.2	44.1	2348
CV (%)	52	10.7 - 273 ^b	44	46	52
多次劑量					
平均	1.36	32.5	24.2	47.4	2583
CV (%)	37	15.8 - 86.6 ^b	36	41	56

C_{max} =最高血漿濃度， $t_{1/2}$ =半衰期， AUC =線下面積， CL =清除率，
 V =分佈體積， F =生體可用率， CV =變化係數

^a 依劑量(mg)及體重(kg)調整

^b 半衰期範圍

特殊族群：

老年人 - Raloxifene 藥動學在老年族群中並不受年齡(42至84歲)影響。

小兒科 - 目前尚未評估 raloxifene 在小兒族群的藥動學。

性別 - 在年齡相近的自願參加女性及男性中，以 lean body weight 做調整的全身暴露量與清除率，並無明顯差異。

人種 - 在 1712 名婦女包括 97.5 % 白人、1.0 % 亞洲人、0.7 % 西班牙裔人和 0.5 % 黑人的骨質疏鬆症治療試驗，以及 1053 名婦女包括 93.5 % 白人、4.3 % 西班牙裔人、1.2 % 亞洲人和 0.5 % 黑人的預防試驗中，研究因不同人種的藥動差異。這些族群中，raloxifene 的血漿濃度無明顯差異；然而，人種的影響仍無法確定。

腎功能不全 - 極微量的 raloxifene 從尿中排除，因此並未進行腎功能不全病人的研究。在骨質疏鬆症治療及預防的試驗中，低 creatinine 清除率(21 mL/min)與正常清除率值的婦女，raloxifene 與代謝物的濃度相類似。

肝功能不良 - 有肝硬化和總血清膽紅素量範圍由 0.6 至 2.0 的肝功能不良(Child-Pugh Class A) 病患，研究單次劑量的藥物動力學。Raloxifene 的血漿濃度約比控制組高 2.5 倍，而且與膽紅素的濃度有關。肝功能不良患者的安全性與療效目前尚未有進一步的評估(見警語)。

藥物交互作用

臨床上重大的藥物交互作用於注意事項中討論。

Ampicillin 與 Amoxicillin - 與 ampicillin 併用，raloxifene 的最高濃度降低 28%，總吸收量降低 14%。與因抗生素減少發生的腸肝循環降低相符合。全身暴露量和排除速率並不受影響，所以 raloxifene 可與 ampicillin 併用。在骨質疏鬆症治療試驗中，與 amoxicillin 併用，raloxifene 的血漿濃度無明顯差異。

Antacids - 同時服用含有碳酸鈣或氫氧化鋁及氫氧化鎂的制酸劑不會影響 raloxifene 的全身暴露量。

Corticosteroids - 停經後婦女長期服用 raloxifene 不會影響單一口服劑量 methylprednisolone 的藥物動力學。

Cholestyramine - 見注意事項。

Cyclosporine - 目前尚未評估 EVISTA 與 cyclosporine 併用。

Digoxin - Raloxifene 不會影響 digoxin 的藥物動力學。

Warfarin - 見注意事項。

動物藥理學

對於卵巢切除的老鼠和猴子曾檢查 raloxifene 治療的骨骼作用。Raloxifene 預防老鼠卵巢切除後，骨質吸收和骨質流失的加速。Raloxifene 於骨骼強度的作用雖確定，但會因時間改變。獼猴以 raloxifene 治療或併用雌激素2年，就骨骼週期論，約相當人類6年。Raloxifene 和雌激素抑制骨骼替換，增加腰椎及脛骨內側鬆質骨的骨密度(BMD)。動物試驗顯示脊椎壓迫性斷裂力與腰椎BMD有確實關聯性。

老鼠和猴子骨骼組織形態檢查，沒有發現礦物質化缺損、不規則骨(woven bone)或骨髓纖維化。

結果和放射鈣動力學與骨骼代謝指標的人類研究數據相符，且與 EVISTA 當骨骼抗吸收劑的作用符合。

臨床研究

EVISTA 減低患骨質疏鬆症停經後婦女發生脊椎骨折的危險性。並且 EVISTA 增加髖骨、脊椎及全身的 BMD。無骨質疏鬆症的初期停經後婦女(正常或低 BMD 無骨折)，相對於只服用鈣質 24個月，EVISTA 增加髖骨、脊椎及全身的骨密度。在髖骨骨密度的作用和脊椎類似。

骨質疏鬆症的治療

在一為期3年大型的隨機、安慰劑對照、雙盲、多國的治療骨質疏鬆症的試驗中，調查 EVISTA 對骨折發生率與患骨質疏鬆症停經後婦女的 BMD。所有脊椎骨折全以X射線診察；有些骨折

有相連症狀(臨床骨折)。研究包含 7705 名患骨質疏鬆症停經後婦女，分爲：a) 低 BMD (脊椎或髖骨 BMD 較正常年輕婦女平均值低 2.5 SD) 無脊椎骨折，或 b) 一個或更多的脊椎骨折。參與研究的婦女平均年齡 67 歲 (31 至 80 歲)，平均停經 19 年。每天服用一次 EVISTA 60 mg，增加脊椎和髖骨 BMD 2-3 %。EVISTA 減少首次脊椎骨折的發生率，安慰劑組 4.3%，EVISTA 組 1.9% (相對的危險減低率 = 55%)；之後的脊椎骨折發生率，安慰劑組 20.2%，EVISTA 組 14.1% (相對的危險減低率 = 30%) (表 2)。所有參與研究的婦女均服用鈣 (500 mg/day) 及維生素 D (400-600 IU/day)。EVISTA 減少脊椎骨折發生率不論病患在試驗中是否發生骨折。脊椎骨折發生率的減少量更大於 BMD 的增加。

表 2 EVISTA 對脊椎骨折危險性的作用

病患人數		絕對危險 減低率	相對的危險減 低率 (95% CI)
EVISTA	安慰劑		

X射線診察骨折^a

無骨折病患 ^a	n=1401	n=1457		
一個以上新脊椎骨折的病患(%)	27 (1.9%)	62 (4.3%)	2.4%	55% (29%, 71%)
一個以上骨折的病患 ^a	n=858	n=835		
一個以上新脊椎骨折的病患	121 (14.1%)	169 (20.2%)	6.1%	30% (14%, 44%)

全身性脊椎骨折

全部病患	n=2557	n=2576		
一個以上新臨床性(疼痛)脊椎骨折的病患	47 (1.8%)	81 (3.1%)	1.3%	41% (17%, 59%)

^a 病患包括基線與至少一次的追加X射線

BMD 在每一骨骼部位的平均百分比改變，EVISTA 組統計上顯著高於安慰劑組(表3)。

表3 治療骨質疏鬆症試驗中，EVISTA (每天一次 60 mg) 與安慰劑比較之 BMD 相對增加率 (平均增加百分比)^{a b}

部位	時間		
	12個月 %	24個月 %	36個月 %
腰椎	2.0	2.6	2.6
股骨頸	1.3	1.9	2.1
超末梢橈骨	ND	2.2	ND
末梢橈骨	ND	0.9	ND
全身	ND	1.1	ND

所有 BMD 增加率顯著 ($p < 0.001$)。

^a 意向治療分析 (intent-to-treat analysis)；持續最後觀察。

^b 所有參與研究的婦女均服用鈣及維生素D。

ND = not done (全身及橈骨 BMD 僅測量 24 個月)。

骨質過度流失或發生多重脊椎骨折時，應停止試驗。安慰劑組

的中止比率(3.7%)統計上明顯高於EVISTA組(1.1%)。

骨質疏鬆症的預防

三個隨機、安慰劑對照、雙盲的預防試驗，調查EVISTA在停經後婦女的BMD作用，包含(1)北美洲，544名婦女；(2)歐洲，601名婦女；(3)國際性，619名已進行過子宮切除術的婦女。所有參與研究的婦女均補充鈣(400-600 mg/day)，平均年齡54歲，平均停經5年(停經1年內至15年以上)。多數參與研究的婦女為白人(93.5%)。包括脊椎BMD介於正常年青族群平均值的2.5 SD和2 SD之間的婦女。三個試驗的平均T scores(高或低於正常年青族群平均值SD數)為-1.01至-0.74脊椎BMD，包含正常和低BMD的婦女。以dual-energy x-ray absorptiometric (DXA)測量髖骨、脊椎及全身BMD，相對於僅補充鈣，EVISTA(每天一次60 mg)明顯增加骨質。與安慰劑組比較，三個試驗中每一個BMD的增加率統計上在12個月顯著，24個月時保持(表4)。

安慰劑組24個月期間約降低1% BMD。

表4 三個預防骨質疏鬆症試驗中，EVISTA(每天一次60 mg)與安慰劑^a在24個月^b時比較之 BMD 相對增加率(平均增加百分比)

部位	試驗		
	北美洲 (NA) %	歐洲 (EU) %	國際性 (INT) ^c %
全髖骨	2.0	2.4	1.3
股骨頸	2.1	2.5	1.6
粗隆 (Trochanter)	2.2	2.7	1.3
粗隆間 (Intertrochanter)	2.3	2.4	1.3
腰椎	2.0	2.4	1.8

所有 BMD 增加率顯著 ($p \leq 0.001$)

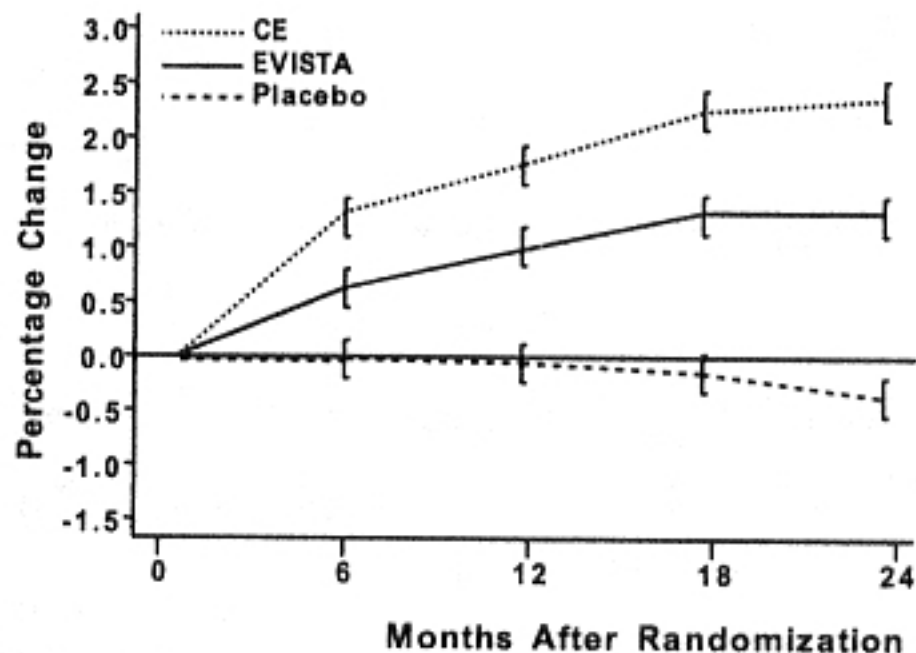
^a 所有參與研究的婦女均服用鈣。

^b 意向治療分析 (intent-to-treat analysis)；持續最後觀察。

^c 所有參與研究的婦女已進行過子宮切除術。

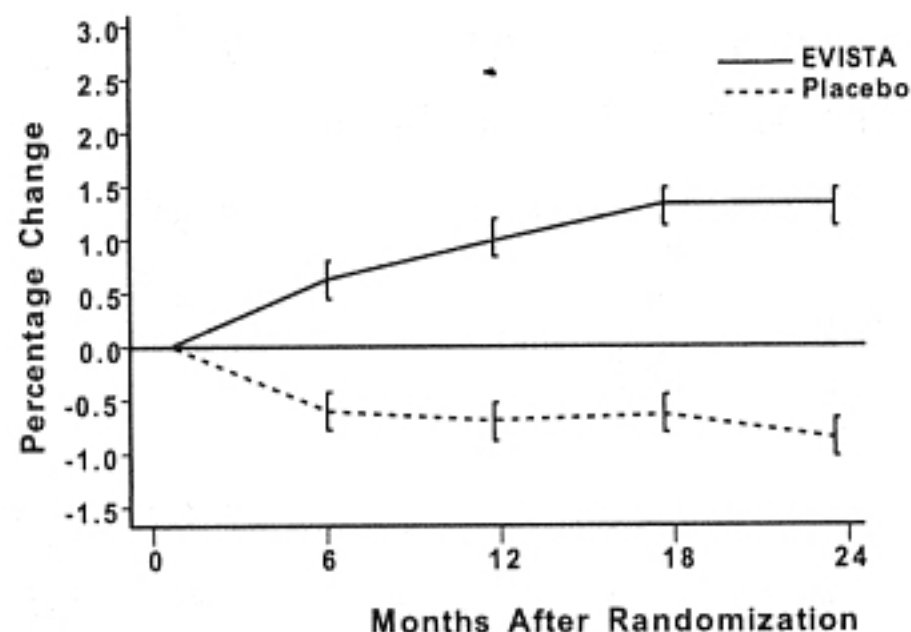
與安慰劑組比較，EVISTA增加全身BMD1.3%-2.0%，及Ward's Triangle (髖骨) 3.1%-4.0%。EVISTA 在前臂 BMD 作用，三個試驗並沒有一致性。歐洲(EU)試驗中，EVISTA 可預防超末梢橈骨的骨質流失，然北美洲(NA)試驗中卻不會。

由基準點計算而得之全髖骨平均百分比變化
安慰劑與 EVISTA 在 NA 及 EU 試驗的24個月數據^a



^a 意向治療分析 (intent-to-treat analysis)；持續最後觀察

由基準點計算而得之全髖骨平均百分比變化
安慰劑，EVISTA與CE受試者在INT試驗(子宮切除的婦女)
的24個月數據^a



CE = 每日服用 0.625 mg 雌激素

^a 意向治療分析 (intent-to-treat analysis)；持續最後觀察

骨骼替換的評估

在一31週、開放式標籤 (open-label)、放射性鈣的動力學研究

中，33位初期停經後婦女隨機分組以治療 EVISTA 每天一次60 mg，週期性雌激素/黃體素(每月的前2週每日服用 0.625 mg 雌激素與 5 mg medroxyprogesterone acetate [荷爾蒙補充療法 HRT])，或是不治療。EVISTA 或 HRT 療法皆減少骨骼的吸收作用且使鈣平衡朝正向移動 (EVISTA 組為 -82 mg Ca/day 和 +60 mg Ca/day，HRT 組為 -162 mg Ca/day 和 +91 mg Ca/day)。在骨質疏鬆症治療及預防的試驗中，EVISTA 療法持續且統計上顯著抑制骨質吸收和造骨作用；此效果表現在血清和尿液中骨骼替換指標的變化(如 bone-specific alkaline phosphatase、osteocalcin 和 collagen breakdown products)。在3個月明顯可見骨骼替換指標的抑制，且在36個月及24個月期間亦可持續觀察到。

骨骼的組織形態測量

治療試驗中，獲得骨骼切片在基礎點和2年療程後的定性及定量

組織形態測量。共有56對切片可供所有指數評估。EVISTA治療的病患中，每組織容積的造骨作用率統計上明顯降低，與骨骼替換降低一致。維持正常骨骼品質，特別是2年療程後，沒有發現軟骨病、骨髓纖維化、細胞毒性或不規則骨(woven bone)。在礦質化骨骼給予 fluorochrome 質後，進行人類骨脊 (iliac crest) 切片組織形態評量，測定 raloxifene 在組織及細胞的作用。在一6個月試驗中，停經後白人婦女給予每天一次60 mg EVISTA 或 0.625 mg 雌激素，測量治療前與治療後的骨骼切片，確定 EVISTA 在骨骼組織形態的作用。在基礎點和6個月療程後，採取10名 EVISTA 組和8名雌激素組可評估的骨骼切片。雖然在統計學上差異性並不顯著，雌激素比EVISTA 減低較多的造骨作用率/骨骼容積和活化頻率的最初療效參數。以 EVISTA 和雌激素治療婦女的骨骼，皆沒有發現礦物質化缺損、不規則骨(woven bone)或骨髓纖維化。

對脂質代謝的影響

在一6個月，390 位停經後婦女評估 EVISTA 對選定脂質部位和凝血因子的影響。EVISTA 和連續口服混合的雌激素/黃體素 (0.625 mg 雌激素與 2.5 mg medroxyprogesterone acetate [HRT]) 與安慰劑相比較 (表5)，EVISTA 降低血清總膽固醇及低密度脂蛋白 (LDL) 膽固醇，對血清高密度脂蛋白 (HDL) 膽固醇或三酸甘油酯沒有效果。此外，EVISTA 統計上明顯降低血清纖維蛋白元和脂蛋白類。

表5 EVISTA (每天一次 60 mg) 與口服 HRT 對選定脂質部位和凝血因子的影響 (共6個月) - 平均百分比變化

	治療組別		
	EVISTA (N=95)	HRT (N=96)	安慰劑 (N=98)
終點	%	%	%
總膽固醇	-6.6 ^a	-4.4 ^a	0.9
LDL膽固醇	-10.9 ^a	-12.7 ^a	1.0

HDL膽固醇	0.7 ^b	10.6 ^a	0.9
HDL-2膽固醇	15.4 ^b	33.3 ^a	0.0
HDL-3膽固醇	- 2.5 ^{a b}	2.7	0.0
纖維蛋白元	-12.2 ^{a b}	- 2.8	-2.1
脂蛋白類	- 4.1 ^{a b}	- 16.3 ^a	3.3
三酸甘油脂	- 4.1 ^b	- 20.0 ^a	- 0.3
胞漿素原活化抑制劑-1	- 2.1 ^b	- 29.0 ^a	- 9.4

HRT = 持續雌激素/黃體素 (0.625 mg 雌激素與 2.5 mg medroxyprogesterone acetate)

^a 明顯差別於安慰劑組 (p<0.05)

^b 明顯差別於 HRT 組 (p<0.05)

骨質疏鬆症治療 (36個月) 及預防 (24個月) 的試驗，和6個月試驗結果一致，與安慰劑相比，EVISTA 統計上明顯降低血清總膽固醇 (5-6%) 及低密度脂蛋白 (LDL) 膽固醇 (8-10%)，對高密度脂蛋白 (HDL) 膽固醇或三酸甘油脂沒影響。因 EVISTA 降低總膽

醇及低密度脂蛋白膽固醇而引發心血管疾病的影響，目前正研究中。

對子宮的影響

在治療骨質疏鬆症的試驗中，每年對試驗族群 (1781 位病人) 評估一次子宮內膜厚度達3年。安慰劑組在治療3年後，子宮內膜厚度平均減少 0.27 mm，EVISTA 治療的婦女，平均增加 0.06 mm。參與病患並無排除已患子宮內膜或子宮疾病者。此試驗沒有特地設計檢測子宮內膜息肉。36個月後，1999 位安慰劑組中有17位，1948 位 EVISTA 組中有37位，以及 2010 位 raloxifene HCl (120mg/day) 組中有31位，曾有臨床或組織性良性子宮內膜息肉報告。

在 EVISTA 組和安慰劑組間，子宮內膜癌、陰道出血或陰道分泌物增加的發生率沒有差別。

安慰劑對照組的預防試驗中，每6個月(至24個月)以陰道超音波

(TVU) 檢查子宮內膜厚度。在所有劑量的試驗組中，從 831 位婦女，2978 個陰道超音波檢查，發現安慰劑組 2 年後平均增加 0.04 mm，EVISTA 治療的婦女，平均增加 0.09 mm。Raloxifene 治療的婦女其子宮內膜厚度測量與安慰劑組沒有明顯分別。在陰道出血的發生率中，raloxifene 和安慰劑組之間並無差別。

在一 6 個月，18 位停經後婦女的試驗中，比較 EVISTA 和雌激素 (0.625 mg/day [ERT])。ERT 組發現對子宮內膜息肉有終點刺激性作用，在 EVISTA 組未觀察到。所有 EVISTA 組婦女的樣品均測試到非增生子宮內膜。

在一 12 個月對子宮影響的試驗中，比較高劑量 raloxifene HCl (150 mg/day) 和 HRT。基線上，43 位 raloxifene 治療組婦女及 37 位 HRT 組發現有非增生子宮內膜。試驗完成後，所有 raloxifene 治療組婦女維持非增生子宮內膜，13 位 HRT 組發展成增生性改變。而且，HRT 顯著增加子宮體積，raloxifene 沒有子宮體積增加的現象。因此，以 2 倍以上的 raloxifene 建議劑量治療，並無

測試到對子宮內膜有終點刺激性作用。

與安慰劑比較，EVISTA 並未增加卵巢癌的危險性。

對乳房的影響

綜觀所有以安慰劑做對照組的臨床試驗，EVISTA 發生乳房疼痛或壓痛的頻率和嚴重度與安慰劑組沒有差別。與單獨服用雌激素或併服黃體素比較，EVISTA 明顯產生較少乳房疼痛或壓痛(見副作用及表6)。

所有至少12個月以安慰劑做對照組的臨床試驗中，定期每年或每2年執行一次乳房X光攝影。獨立再審查決定出25個(raloxifene 和安慰劑混合)代表新診斷的侵入性乳癌病例。7108位隨機給予 raloxifene 婦女中，發現每 19381 隨訪病患-年中有10個侵入性乳癌病例(每 1000 有 0.52)。3467 位隨機給予安慰劑婦女中，發現每 9250 隨訪病患-年中有15個侵入性乳癌病例(每 1000 有 1.62)。Raloxifene 對減輕乳癌危險性的作用尚未建立。

適應症:預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症。

說明:

婦女不論接受骨質疏鬆症預防或治療，若自食物中攝取鈣質和/或維生素D的量不足，必須補充鈣質和維生素D。

停經後骨質疏鬆症的診斷，可根據病史或骨鬆骨折的X射線診察資料，骨質密度測量，或脊椎壓碎性骨折的身體徵狀(如身高降低，背部駝彎)。

尚無單一臨床發現或試驗結果可確定符合骨鬆骨折的危險性。臨床評估仍有助於確認危險性的增加。普遍被接受的危險因素包括白人或亞洲血統、瘦的人、早期缺乏雌激素、吸煙、喝酒、低鈣飲食、久坐的生活型式和有骨質疏鬆家族史。血清和尿液中升高的骨骼替換，骨質密度測量技術測得的低骨質(比正常成年婦女至少低1SD)，亦是可預估的跡象。越多臨床危險因素，越可能發展成停經後骨質疏鬆症。

禁忌

授乳婦女或已懷孕或有可能懷孕的婦女禁用 EVISTA。孕婦服用 EVISTA 可能對胎兒造成傷害。兔子試驗中，投予劑量 ≥ 0.1 mg/kg (≥ 0.04 倍的人類劑量, mg/m²) 發生流產、低速率的胎兒心跳異常(心室中隔缺損)，胎兒投予劑量 ≥ 10 mg/kg (≥ 4 倍的人類劑量, mg/m²) 觀察到水腦。老鼠試驗中，投予劑量 ≥ 1 mg/kg (≥ 0.2 倍的人類劑量, mg/m²) 發生胎兒生長遲緩和異常(波浪肋骨、腎臟氣穴現象)。給予妊娠與授乳期間的老鼠 0.1 - 10 mg/kg (0.02 - 1.6 倍的人類劑量, mg/m²) 的劑量，產生分娩延遲及中斷，新生兒存活率降低，身體生長變化，成長中依性別與年齡而減緩，腦下腺荷爾蒙含量改變，後代的淋巴區隔空間縮小。在 10 mg/kg 的劑量，raloxifene 會中斷分娩，導致母親與子女的死亡及不健全。對成年後代(4個月大)的影響有子宮發育不全和繁殖力降低；沒有觀察到卵巢或陰道病理學。如病患在懷孕期間服用此藥或服藥期間懷孕，應告知病患胎兒可能受到

傷害。

現患有或曾有靜脈血栓性栓塞 (VTE) 的婦女禁用 EVISTA，包括深部靜脈血栓、肺栓塞及視網膜靜脈血栓。

EVISTA 禁用於已知對 raloxifene 或錠劑其他成份過敏的病人。

警語

靜脈血栓性栓塞 - 臨床試驗中，EVISTA 治療的婦女有增加靜脈血栓性栓塞 (深部靜脈血栓和肺栓塞) 的危險性。其他靜脈血栓性栓塞也可能發生。也曾有頻繁的報告較不嚴重的淺部血栓靜脈炎。在治療的第一個4個月內，深部靜脈血栓和肺栓塞的危險性最大。其危險性與荷爾蒙補充療法相當。無法行走會增加靜脈血栓性栓塞危險性，應在至少72小時前或長時間無法行走時(如手術後恢復、長期臥床)停用 EVISTA。要一直到病患行動能力完全恢復後才可繼續使用。另外，應告知服用 EVISTA 的婦女，長期旅行之間定期的活動。當病患由任何原因引起的靜脈

可逆性的。另一個大白鼠研究，在著床期給與 $\geq 0.1 \text{ mg/kg}$ (≥ 0.02 倍的人類劑量, mg/m^2)，raloxifene 延遲並中斷胚胎著床，導致孕期延長和每胎的胎數降低。繁殖及發展影響的動物觀察結果與raloxifene 的雌激素接受體活性一致。

懷孕級數 X (Pregnancy Category X)

已懷孕或有可能懷孕的婦女不應服用 EVISTA (見禁忌)。

授乳

授乳婦女不應服用 EVISTA (見禁忌)。Raloxifene 是否會分泌至乳汁中尚不清楚。

小兒科

小兒科病患不應服用 EVISTA。

老年人

在 7705 位停經後婦女的骨質疏鬆症治療試驗中，4621 位認定為老年人(65 歲以上)，其中 845 個大於 75 歲。年老及年輕停經後婦

血栓性栓塞危險性時，如充血性心衰竭、淺部血栓靜脈炎和惡性腫瘤，應考慮危險及獲益的平衡。

停經前使用 -EVISTA 不適用於停經前。停經前婦女使用 EVISTA 的安全性尚未建立，不建議使用(見禁忌)。

肝功能不良 - 有肝硬化和總血清膽紅素量範圍由 0.6 至 2.0 mg/dL 的肝功能不良 (Child-Pugh Class A) 病患，研究單次劑量的藥物動力學。Raloxifene 的血漿濃度約比控制組高 2.5 倍，而且與膽紅素的濃度有關。肝功能不良患者的安全性與療效目前尚未有進一步的評估。

注意事項

一般

同時服用雌激素療法 - 未來的臨床試驗並不研究 EVISTA 與全身性雌激素或荷爾蒙補充療法 (ERT 或 HRT) 併用，因此不建議同時服用全身性雌激素。

脂質代謝 - EVISTA 降低血清總膽固醇及低密度脂蛋白(LDL)膽固醇 6-11 %，對高密度脂蛋白 (HDL) 膽固醇或三酸甘油脂的血清濃度沒影響。對於可能需治療高脂質血症的病患，醫師應考慮此影響以決定治療方式。

部份的臨床數據顯示，曾因口服雌激素或雌激素加黃體素導致高三酸甘油脂血症 (>5.6 mmol/L 或 >500 mg/dL) 的婦女，服用 EVISTA 也可能出現高三酸甘油脂反應。因此，有此病史的婦女服用 EVISTA 必須監測其三酸甘油脂濃度。

尚未研究 EVISTA 與降脂藥物併用。

子宮內膜 - EVISTA 不會造成子宮內膜增生(見臨床研究及副作用)。不明原因的子宮出血，應有臨床檢查治療。

乳房 - EVISTA 與乳房擴大、乳房疼痛或乳癌的危險性升高無關(見臨床研究及副作用)。必須檢查任何在 EVISTA 治療期間發生的不明原因乳房異常。

乳癌病史 - 尚未充分研究 EVISTA 使用於先有乳癌病史的婦女。

男性的使用 - 安全性與療效尚未評估。

病人須知

安全與有效的服用 EVISTA，醫師應告知病患以下：

無法行走 - 應在至少72小時前或長時間無法行走時(如手術後恢復、長期臥床)停用 EVISTA，且應告知病患避免旅行時長期的活動限制，因會增加靜脈血栓性栓塞危險性。

熱潮紅 - EVISTA 可能加快熱潮紅的發生，對雌激素缺乏所引起的熱潮紅無效。有些無症狀的病患可能在剛開始EVISTA療程時產生熱潮紅。

其他骨質疏鬆症預防和治療的測量 - 若病患自食物中攝取鈣質和/或維生素 D 的量不足，必須補充鈣質和維生素 D。亦須考慮體重相關的運動以及某些行為因素(如果存在)的修正，如吸煙和/或喝酒。

醫師應告知病患在開始 EVISTA 療程及重新給予處方時需詳讀包裝內之仿單。

藥物交互作用

Cholestyramine - Cholestyramine 是一陰離子交換樹脂，減少單一劑量 raloxifene 60% 的吸收及腸肝循環。不建議與 EVISTA 併用。即使無特定研究，其他陰離子交換樹脂預期有相似效果。

Wafarin - 體外試驗中，raloxifene 不會與 warfarin 結合。單一劑量研究中，評估 EVISTA 與 warfarin (coumarin 衍生物) 併用。Raloxifene 不會影響 warfarin 的藥動學。然而，單一劑量研究中觀察到凝血酵素原時間降低10%。若 EVISTA 與 warfarin 或其他 coumarin 衍生物併用，在開始或停止 EVISTA 療程時，必須更嚴密監測凝血酵素原時間。骨質疏鬆治療試驗中，與 warfarin 併用對 raloxifene 血漿中濃度並無臨床相關影響。其他與蛋白高度結合的藥物 - 95 % 以上 Raloxifene 與血漿蛋白結合。其他與蛋白高度結合的藥物應不引起 EVISTA 在血漿中濃度的臨床相關變化。此外，骨質疏鬆治療試驗中，發現與其他

蛋白高度結合的藥物 (如 gemfibrozil) 併服，對 raloxifene 血漿中濃度並無臨床相關影響。體外試驗中，raloxifene 不會與 phenytoin，tamoxifen 及 warfarin 結合。雖然沒有檢查報告，EVISTA 可能影響其他藥物與蛋白的結合，且與一些蛋白高度結合的藥物，如 diazepam, diazoxide 及 lidocaine 併服時，須謹慎。

致癌性、突變性及生育傷害

致癌性 - 在一個 21 個月的小白鼠致癌性研究中，母鼠投藥 9 到 242 mg/kg 卵巢腫瘤發生率增加，包括源自顆粒細胞／卵囊膜細胞的良性及惡性腫瘤，及源自上皮細胞的良性腫瘤。在此組的 raloxifene 全身暴露量 (AUC) 為停經後婦女服用 60 mg 的 0.3 到 34 倍。公鼠投與 41 或 210 mg/kg (4.7 或 24 倍的人類 AUC) 時，睪丸間質細胞腫瘤及前列腺腺瘤及腺癌的發生率增加；若公鼠投與 210 mg/kg 時，前列腺平滑肌母細胞瘤的發生率增加。在 2 年的大白鼠致癌性研究中，母鼠投與 279 mg/kg (400 倍的

人類 AUC) 發生源自顆粒細胞／卵囊膜細胞的卵巢腫瘤增加。在這些試驗中的母嚙齒類動物都是在有生育力的期間接受治療，其卵巢功能正常且對荷爾蒙的刺激具有高度反應。

突變性 - Raloxifene HCl 對於以下試驗並無基因毒性：有/無代謝刺激的細菌突變性 Ames test、大白鼠肝細胞的非排定 DNA 合成測定法、哺乳類細胞突變的小白鼠淋巴瘤分析、中國倉鼠卵巢細胞的染色體像差分析、中國倉鼠的體內染色體絲交換分析、小白鼠體內小核分析(in vivo micronucleus test)。

生育傷害 - 公鼠及母鼠在交配期前及之間投與每日劑量 ≥ 5 mg/kg (≥ 0.8 倍的人類劑量, mg/m²)，沒有發生懷孕。公鼠投與每日劑量高至 100 mg/kg (16 倍的人類劑量, mg/m²) 至少 2 星期，對於精子的製造或品質或其繁殖能力並無影響。母鼠投與 raloxifene 0.1 到 10 mg/kg/day (0.02 到 1.6 倍的人類劑量, mg/m²)，會中斷動情週期及抑制排卵。這些 raloxifene 影響是

可逆性的。另一個大白鼠研究，在著床期給與 ≥ 0.1 mg/kg (≥ 0.02 倍的人類劑量, mg/m²)，raloxifene 延遲並中斷胚胎著床，導致孕期延長和每胎的胎數降低。繁殖及發展影響的動物觀察結果與raloxifene 的雌激素接受體活性一致。

懷孕級數 X (Pregnancy Category X)

已懷孕或有可能懷孕的婦女不應服用 EVISTA (見禁忌)。

授乳

授乳婦女不應服用 EVISTA (見禁忌)。Raloxifene 是否會分泌至乳汁中尚不清楚。

小兒科

小兒科病患不應服用 EVISTA。

老年人

在 7705 位停經後婦女的骨質疏鬆症治療試驗中，4621 位認定為老年人(65 歲以上)，其中 845 個大於 75 歲。年老及年輕停經後婦

女在治療試驗中的安全性與療效是可相比的。

副作用

骨質疏鬆症治療臨床試驗中

在一大型(7705 個病患)、多國、安慰劑對照的骨質疏鬆症治療試驗中，評估 raloxifene 安全性。36 個月治療期間，5129 位婦女投與 raloxifene (2557 位 60 mg/kg 及 2572 位 120 mg/kg)。

多數發生在研究中的副作用輕微，通常不須中斷治療。

EVISTA 治療的婦女有 10.9 % 和安慰劑治療的婦女有 8.8 % 因副作用而中斷治療。常見與 EVISTA 療法有關的副作用為熱潮紅及腿部痙攣。前 6 個月治療常見熱潮紅的報告，與之後的安慰劑治療並無不同。

支持骨質疏鬆症預防的安慰劑對照臨床試驗中

在 12 個 Phase 2 和 Phase 3 與安慰劑、雌激素及雌激素/黃體素補充療法(HRT)對照組的試驗中，主要調查 raloxifene 安全性。

療程範圍2至30個月，共2036位婦女投與 raloxifene (371位 10-50 mg/kg，828位 60 mg/kg 及 837位 120-600 mg/kg)。

多數發生在研究中的副作用輕微，一般不須中斷治療。

581位 EVISTA 治療的婦女有 11.4% 和 584位安慰劑治療的婦女有 12.2% 因副作用而中斷治療。常見與 EVISTA 療法有關的副作用為熱潮紅及腿部痙攣(表6)。前6個月治療常見熱潮紅的報告。因熱潮紅引起的中斷率在 EVISTA 及安慰劑組間，並無明顯不同(分別為 1.7% 及 2.2%)。

表6中列出副作用發生於骨質疏鬆症治療或預防安慰劑對照臨床試驗中，頻率 $\geq 2.0\%$ 且 EVISTA 治療的婦女多於安慰劑治療的婦女。副作用的記錄無原因歸屬。

表6 副作用發生於骨質疏鬆症治療或預防安慰劑對照臨床試驗中，頻率 $\geq 2.0\%$ 且 EVISTA 治療 (每日 60 mg) 的婦女多於安慰劑治療的婦女

治療

預防

身體系統	EVISTA	安慰劑	EVISTA	安慰劑
	N=2557(%)	N=2576(%)	N=581(%)	N=584(%)
全身系統				
感染	A	A	15.1	14.6
流行性感冒症狀	13.5	11.4	14.6	13.5
頭痛	9.2	8.5	A	A
腿部痙攣	7.0	3.7	5.9	1.9
胸痛	A	A	4.0	3.6
發燒	3.9	3.8	3.1	2.6
心臟血管系統				
熱潮紅	9.7	6.4	24.6	18.3
偏頭痛	A	A	2.4	2.1
暈厥	2.3	2.1	B	B
靜脈曲張	2.2	1.5	A	A
消化系統				
噁心	8.3	7.8	8.8	8.6

腹瀉	7.2	6.9	A	A
消化不良	A	A	5.9	5.8
嘔吐	4.8	4.3	3.4	3.3
氣脹	A	A	3.1	2.4
胃腸疾病	A	A	3.3	2.1
胃腸炎	B	B	2.6	2.1
代謝及營養				
體重增加	A	A	8.8	6.8
週邊水腫	5.2	4.4	3.3	1.9
肌肉骨骼系統				
關節痛	15.5	14.0	10.7	10.1
肌風濕病	A	A	7.7	6.2
關節炎	A	A	4.0	3.6
肌腱疾病	3.6	3.1	A	A
神經系統				
抑鬱	A	A	6.4	6.0
失眠	A	A	5.5	4.3

眩暈	4.1	3.7	A	A
神經痛	2.4	1.9	B	B
感覺遲鈍	2.1	2.0	B	B
呼吸系統				
竇炎	7.9	7.5	10.3	6.5
鼻炎	10.2	10.1	A	A
支氣管炎	9.5	8.6	A	A
咽炎	5.3	5.1	7.6	7.2
咳嗽增加	9.3	9.2	6.0	5.7
肺炎	A	A	2.6	1.5
喉炎	B	B	2.2	1.4
皮膚及四肢				
紅疹	A	A	5.5	3.8
出汗	2.5	2.0	3.1	1.7
特定感官				
結合膜炎	2.2	1.7	A	A
泌尿生殖系統				

陰道炎	A	A	4.3	3.6
尿道感染	A	A	4.0	3.9
膀胱炎	4.6	4.5	3.3	3.1
白帶	A	A	3.3	1.7
子宮疾病 ^{a,b}	3.3	2.3	A	A
子宮內膜疾病 ^a	B	B	3.1	1.9
陰道出血	2.5	2.4	A	A
尿道疾病	2.5	2.1	A	A

A 安慰劑發生率高於或等於 EVISTA 發生率

B 發生率低於2%，而 EVISTA 頻率較高。

^a 包含子宮完好的病患在臨床試驗中，與子宮有關的副作用：

預防試驗：EVISTA，n=354，安慰劑，n=364；

治療試驗：EVISTA，n=1948，安慰劑，n=1999。

^b 實際名詞與子宮內膜液更為有關。

EVISTA 與荷爾蒙補充療法的副作用比較

3個預防骨質疏鬆症的臨床試驗中，比較EVISTA與荷爾蒙(雌激

素與黃體素)補充療法(HRT)的副作用。表7所示副作用在其中一治療組中較常發生，任何一組的發生率 $\geq 2.0\%$ 。副作用的記錄無原因歸屬。

表7 在EVISTA的預防骨質疏鬆症臨床試驗(每日60mg)及連續性或週期性的荷爾蒙補充療法中的副作用報告，任何一組的發生率 $\geq 2.0\%$ ^a

副作用	EVISTA (N=317) %	HRT-連續性 (N=96) %	HRT-週期性 (N=219) %
泌尿生殖			
乳房疼痛	4.4	37.5	29.7
陰道出血 ^b	6.2	64.2	88.5
消化			
氣脹	1.6	12.5	6.4
心臟血管			
熱潮紅	28.7	3.1	5.9

全身系統

感染	11.0	0	6.8
腹痛	6.6	10.4	18.7
胸痛	2.8	0	0.5

^a 數據出自雙盲和開放式標籤 (open-label)

^b 包含子宮完好的病患在臨床試驗中，與子宮有關的副作用：

EVISTA，n=290；HRT-連續性，n=67；HRT-週期性，n=217。
連續性 HRT = 0.625 mg 雌激素與 2.5 mg medroxyprogesterone acetate

週期性 HRT = 每日 0.625 mg 雌激素與 5 mg medroxyprogesterone acetate 併服 28 天，或在第 1 天至 14 天或第 17 天至 28 天與 0.15 mg norgestrel 併服。

實驗變化

EVISTA 治療期間觀察到以下的分析濃度變化：增加的 apolipoprotein A1；減低的血清總膽固醇，LDL 膽固醇，纖維

蛋白元 (fibrinogen) , apolipoprotein B 和脂蛋白類(a) 。 EVISTA會稍微增加荷爾蒙結合球蛋白的濃度，包括sex steroid 結合球蛋白、thyroxine 結合球蛋白和 corticosteroid 結合球蛋白，即荷爾蒙總濃度增加。目前沒有發現這些荷爾蒙結合球蛋白的濃度改變會影響游離態 hormones 的濃度。稍微減少的總血清鈣、無機磷酸鹽、總蛋白質和蛋白素較少於 ERT/HRT 減少的量。血小板數目輕微減少與 ERT 並無不同。

安全性資料

包含 17151 個病患，其中至少 10850 位婦女服用至少一劑量 raloxifene 的所有已完成及進行中的臨床試驗中，評估與雌激素有關的子宮內膜癌和乳房癌發生率。這些試驗含有超過 21000 病患-年的 raloxifene 暴露量及 58 個月的最高暴露量。

子宮內膜 - 相較於安慰劑組，raloxifene 並未增加子宮內膜癌的危險性。

乳房 - 相較於安慰劑組，raloxifene 並未增加乳房癌的危險性(

見臨床研究，對乳房的影響)。

上市後報告

在上市後的副作用報告中，包括：極少-視網膜靜脈閉塞。

過量

尚未有人類服用過量的報告。在一個為期8週、63位停經後婦女每天服用劑量600 mg的試驗中，有安全的耐受度。大白鼠和小白鼠投與單一口服劑量5000 mg/kg (大白鼠為人類的810倍，小白鼠為人類的405倍, mg/m²)，或猴子投與1000 mg/kg (80倍的人類AUC)，沒有發現死亡率。Raloxifene沒有特別的解毒劑。

用法用量

建議劑量為每天口服一錠，任何時間均可，不受食物影響。

包裝規格

鈣穩60 mg為白色、橢圓形的膜衣錠劑。印有藍色LILLY及錠

劑號碼4165。

包裝:2-1000錠鋁箔盒裝

儲存期: 2年

儲存時注意事項:

貯存於 20°-25°C (68°-77°F) (見美國藥典(USP)之控制室溫)。短途運送至藥局、醫院和倉儲間，溫度可為 15°-30°C (59°-86°F)。

衛署藥輸字第024023號

本藥須由醫師處方使用

製造廠: Eli Lilly S.A.

Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid,
Spain

藥 商: 台灣禮來股份有限公司

台北市復興北路365號11樓