弗瑞斯 錠 60毫克
Fareston Tablets 60mg

衛署藥輸字第022310號
本藥須由醫師處方使用

成　　分：每錠含 60 mg Toremifene(as citrate)。

賦 形 劑：Lactose(30mg/table) 請參閱"賦形劑清單"。

劑　　型：錠劑。白色、圓型、扁平狀、其中一面刻有TO 60字樣。

適 應 症：轉移性乳癌之治療。說明：1.停經後轉移性乳癌第一線用藥。 2.女性荷爾蒙接受體為陰性者則不建議使用。

用法用量：1.劑量：每日劑量為60mg，一天一錠。
2.腎臟功能不全：腎功能不全之病患使用本藥品不需作劑量調整。
3.肝臟功能障礙：肝功能障礙之病患應謹慎使用本品（請參閱藥物動力學特性）。
4.小孩使用：未有使用於治療小孩之相關適應症。

禁　　忌：1.曾患有子宮內膜增生及嚴重肝功能衰竭者避免長期使用Toremifene。
2.對Toremifene或本品之賦形劑過敏者。
3.在臨床前研究與人體心臟電生理學的發現，Toremifene會造成QT間隔的延長。因此，為用藥安全因素， Toremifene禁止使用在病患有：
- 先天或已被證明患有QT間隔延長。
- 電解質異常者，特別未矯正的低血鉀症。
- 臨床上心搏過慢者。
- 臨床上相關有左心室排出率降低之心臟衰竭者。
- 患有心律不整症狀者。

4.Toremifene不應和其他會延長QT間隔的藥物併用。（請參閱交互作用）。

注意事項：1.使用本品前應先檢查病患是否有子宮內膜不正常之情況，往後每年至少做一次婦科學的檢查，子宮內膜癌病患如有額外罹患如高血壓、糖尿病、高BMI值(＞30)或曾接受荷爾蒙取代性治療，用本品時應該嚴密的監控(請參閱副作用)。
2.患有嚴重血栓性栓塞症之病患一般不宜給予Toremifene治療(請參閱副作用)。
3.本品在某些病患心電圖已被證明對QTc interval的延長與劑量有相關性。下列資訊對QT延長是特別重要(請參閱禁忌)。
4.臨床研究上，用5個平行設計(placebo, moxifloxacin 400mg, toremifene 20mg, 80mg和300mg)在250位男病患以描繪出Toremifene在QTc間隔期間(QTc interval duration)的副作用，研究結果顯示toremifene在80mg群組有統計意義平均延長21-26ms。在20mg群組方面也明顯延長的效果，超過ICH定義的正常值上底(10-12ms)，此結果表示QT延長的嚴重度與劑量呈明顯正相關。女性相較於男性傾向有較長QTc interval，她們也許對QTc延長藥物治療較敏感。年長病患也可能易受QT interval的藥物相關反應的影響。
5.本藥需小心使用在可能會有心律不整(proarrhythmic)的病患（特別是年長病患）如心肌缺血或QT延長因會導致心律不整(Torsade de pointes）和心跳停止的危險性增加（請參閱禁忌）。如果在使用本產品治療期間，有心律不整的症狀出現，應停止給藥並照ECG心電圖。
6.如果QTc interval＞500ms，不應該使用本產品。
7.患有非代償性心臟功能不全或嚴重心絞痛使用本品應嚴密的監控。
8.併有骨髓移轉之患者在開始使用Toremifene治療時可能會產生高血鈣，故應嚴密監控。
9.目前尚無患有不穩定糖尿病、劇烈改變疾病狀況或心臟衰竭病患使用本品之系統資料。
10.本品有含乳糖(30mg/tablet)，患有少見之遺傳性乳糖不耐症、乳糖酸缺乏症或葡萄糖－半乳糖吸收不良之病患若有其他治療方式，宜考慮避免使用本品。

交互作用：1.在本品和下列藥品之加成作用會延長QT interval，而增加Torsade de pointes的風險。因此，不可和下列藥品一起服用(請參閱禁忌)。
- Class IA抗心律不整藥物 (guindine, hydroquinidine, disopyramide)
- Class III抗心律不整藥物 (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- 抗精神分裂病藥物 (phenothiazines, pimozide, sertindole, haloperidol, sultopride)
- 特定抗微生物劑 (moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidine, antimalarials particularly halofantrine)
- 特定抗組織胺藥物 (terfenadine, astemizole, mizolastine)
- 其他 (cisapride, vincamine IV, bepridil, diphemanil)

2.本品與減少腎臟對鈣的排除的藥品如thiazide類利尿劑合併使用，會有增加高血鈣症的風險。
3.酵素誘導物如phenobarbital、phenytoin及carbamazepine會增加Toremifene的代謝，因此血液中藥品穩定期的濃度會降低，在這樣的狀況下每日的劑量增加至雙倍有可能是必須的。
4.目前已經知道本品與anti-estrogens及warfarin類的抗凝血劑有交互作用導致嚴重延長出血時間，因此，應避免與本品合併使用。
5.理論上Toremifene的主要代謝路徑為CYP3A酵素系統，其代謝受抑制CYP3A酵素之藥物如ketoconazole、antimycotic類似品、紅黴素及troleandomycin所影響，因此當Toremifene與上述藥品合併使用時應特別注意。

懷孕授乳：1.建議Toremifene使用於停經後的婦女。
2.懷孕中孕婦使用本品之狀況目前無足夠的資料，但在動物實驗中顯示有生殖毒性(請參閱臨床前安全資料)，於人體潛在的風險則未知。
3.本品應避免用於懷孕中的孕婦
4.在實驗的老鼠中發現哺乳期的子代有體重減輕的狀況。
5.本品應避免用於授乳中的孕婦。

對開車及操作機器能力的影響：本品對開車及操作機器能力不會有影響。

副 作 用：熱潮紅、盜汗、子宮出血、白帶、疲倦、噁心、發疹、皮膚癢、昏眩與沮喪為最常發生的副作用。這些症狀通常為輕微的反應主要由於Toremifene的荷爾蒙反應。

下列術語被用來定義副作用的主要發生頻率：
極常見(≧10%)；常見(≧1%,＜10%)；不常見(≧0.1%,＜1%)；罕見(≧0.01%,0.1%)；極少見（＜0.01%)；無法得知(無法藉由可用的資料作爲評估)

系統器官分類	極常見	常見	不常見	罕見	極少見
腫瘤良性；惡性與非特異性(包含囊腫及息肉)					子宮內膜癌
代謝與營養狀況異常			食慾降低		
精神狀況異常		沮喪	失眠		
神經系統異常		昏眩	頭痛		
眼睛異常					短暫的角膜混濁
耳朵及內耳迷路異常				眩暈	
血管異常	熱潮紅		血管栓篩		
呼吸、咽喉與橫隔膜異常			呼吸困難		
腸胃系統異常		噁心、嘔吐	便秘		
肝臟、胆異常				轉氨酶增加	黃疸
皮膚及皮下組織異常	盜汗	發疹及皮膚癢			禿頭
生殖系統及哺乳異常		子宮出血、白帶	子宮內膜肥大	子宮內膜息肉	子宮內膜增生
整體狀況及投與位置異常		疲倦、水腫	體重增加		

1.血管栓塞包含深層靜脈栓塞、血栓性靜脈炎及肺栓塞(請參閱注意事項)。
2.肝臟酵素濃度的改變(轉氨酶增加)及鮮少發生的嚴重肝功能異常(黃疸)已被認爲與接受Toremifene治療有關。
3.使用本品治療初期有少數有骨移轉病患產生高血鈣症之案例被報導。
4.在Toremifene之局部雌性激素影響下可能造成子宮內膜肥大。這些造成子宮內膜改變的風險包含子宮內膜增生、瘜肉與致癌，可能是因基本作用機轉雌性激素的刺激下所產生。(請參閱注意事項)
5.本品延長QTc inverval的嚴重度與劑量相關。(請參閱注意事項)

過量誤食：於臨床試驗中健康受試者接受680毫克/天劑量時產生眩暈、頭痛及頭暈之症狀。過量時，應同時考慮本藥潛在會延長QTc interval且與劑量呈正相關會造成的效應。目前並無專一的解毒劑，發生過量情形請給予症狀治療。

藥理性質：藥物藥效學：

藥物治療分組：抗雌性激素。

治療分類：L02BA02

1.Toremifene為nonsteriodal triphenylethylene類之衍生物，如其他同類藥物tamoxifen和clomifene一樣，Toremifene與雌性激素接受體結合後依治療期長短、動物種屬、性別、作用器官，而產生雌性激素、抗雌性激素或二者兼具的作用。一般來說，nonsteriodal triphenylethylene類之衍生物其對大老鼠(Rat)和人有明顯之抗雌性激素作用，於小老鼠(Mice)鼠體內則為雌性激素作用。
2.在停經後乳癌患者發現血清總膽固醇及低密度酯蛋白適度減少與使用Toremifene治療有關聯性。
3.Toremifene會與Oestradiol競爭雌性激素接受體結合，並抑制DNA的合成及細胞複製。在某些實驗中，也發現本品的抗癌作用並非是雌性激素依賴型相關的。
4.Toremifene於乳癌中之抗癌作用為抗雌性激素作用，雖然另有其他的機制(如改變致癌基因的表現、生長因子分泌、細胞凋亡的誘發與影響細胞週期動力學)亦牽涉的抗癌的效果。

藥物動力學：1.吸收：口服投予後，吸收迅速，3小時(2～5小時)達血中最高濃度；食物並不影響其吸收範圍，但延後1.5～2小時達血中最高濃度。食物影響在臨床上並不明顯。
2.分佈：血中濃度曲線可以二次方程式表示之。分佈半衰期(第一期)約4小時(2～12小時)，排除半衰期(第二期)約5天(2～10天)；因無靜脈給藥之研究，基礎的身體排除參數(清除率和分佈體積)就無得估算。本品大部分和血清蛋白質結合(>99.5%)，其主要是與白蛋白結合。本品在每日11～680 mg口服劑量下，乃依循血清線性動力學關係。每日60 mg建議劑量下，在steady-state時，平均血中濃度為0.9 (0.6～1.3)g/ml。
3.代謝：本品廣泛地被代謝，主要代謝物為N-demethyltoremifene，其代謝半衰期為11(4～20)天，在steady-state時的濃度為原化合物的兩倍，雖然此代謝物有類似之抗雌性激素作用但其抗癌活性較原化合物低。
代謝物與蛋白質結合的能力較本品強(>99.9%)。另外尚有(deaminohydroxy)toremifene、4-hydroxytoremifene、N,N-didemethyltoremifene三代謝物。理論上雖然它們有荷爾蒙的作用，但因濃度太低而無生物重要性。
4.排泄：本品代謝物主要經糞便排出；肝腸循環可被預期。約10%的給藥劑量經尿液以代謝物方式排除。由於排除速度慢，其在血中穩定狀態濃度可達4～6週。
5.本品於病患的特性：
A) 每日 60 mg 建議劑量下，臨床抗癌效用與血中濃度並無正向關係。
B) 尚無其有關多形態代謝之資料。已知本品在人體是由 cytochrome P450-dependent hepatic mixed function oxidase 代謝；主要代謝途徑 N-demethylation 是經由 CYP 3A4/3A 作用。
C) 一開放性藥動學試驗，分為之四組每組十位受試者：正常健康者、肝功能障礙(平均之 AST 57 U/L、ALT 76 U/L、GAMMA GT 329 U/L)或活性化的肝功能(平均 AST 25 U/L、ALT 30 U/L、GAMMA GT 91 U/L 接受抗癲癇藥物之患者)和腎功能障礙者(creatinine:176mol/L)。結果發現本品對腎功能障礙者之動力學與正常健康者無明顯差異；但本品與其代謝物之排除，對活性化的肝功能患者而言，明顯地增加，對肝功能障礙者則顯著降低。

臨床試驗前之安全性資料：
1.由鼠類研究數據(2000 mg/kg)得知本品之急性毒性LD_{50}甚低。重覆毒性研究發現老鼠致死原因為胃擴張。在多數急、慢性毒性研究中發現其與荷爾蒙之作用有關。同時並無其他不物學上的發現，在其他的研究中，並未有顯示任何基因毒性或致癌性。在小鼠中，女性荷爾蒙是會引發卵巢、睪丸腫瘤、骨肥大和骨癌。本品對小鼠是有種屬專一性的女性荷爾蒙作用而誘發相似之腫瘤，但此發現對人體安全性之關連性很小。本品主要作用為對抗女性荷爾蒙。
2.無體內體外臨床報告證明toremifene可能和它的代謝造成hERC通道阻塞，而延長心臟再極化。
3.猴子體內高血漿濃度度造成24% QTc延長，與人體發現一致。
4.也觀測到在每天60mg的劑量下，猴子C_{max}(1800ng/ml) 是人體的二倍。
5.在體外試驗中，兔子心臟的電生理在約等於人體建議劑量的血中濃度的10倍時開始產生動作電位的變化。

賦形劑清單：Maize starch、Lactose、Povidone、Sodium starch glycolate、Magnesium stearate、Cellulose microcrystalline、Silica colloidal anhydrous

有效期限：3年　　儲存條件：請儲存於25℃以下　　包　　裝：30錠/盒；100錠/盒

製 造 廠：Orion Corporation,Turku Plant　　廠　　址：Tengströminkatu 8, 20360 Turku, Finland
分包裝廠：Orion Corporation　　廠　　址：Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland
藥　　商：台灣美強股份有限公司　　地　　址：台北市南京東路二段66號4樓
貼 標 廠：台灣美強股份有限公司　　廠　　址：新北市深坑區北深路 3 段 155 巷 5 號,