

核准日期： 年 月 日

琥珀酸瑞波西利片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：琥珀酸瑞波西利片

商品名称：凯丽隆[®]； KISQALI[®]

英文名称：Ribociclib Succinate Tablets

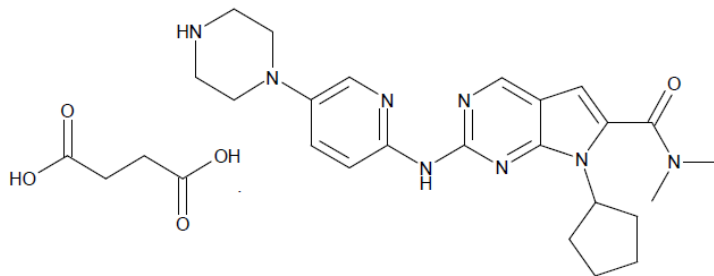
汉语拼音：Huposuan Ruiboxili Pian

【成份】

本品活性成份为琥珀酸瑞波西利。

化学名称：7-环戊基-*N,N*-二甲基-2-[[5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺琥珀酸盐（1:1）

化学结构式：



分子式：C₂₃H₃₀N₈O•C₄H₆O₄

分子量：552.64

辅料：微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、硬脂酸镁、胶态二氧化硅、包衣预混剂。

【性状】

本品为浅灰紫色、圆形、曲面、带斜边薄膜包衣片，一面凹刻 RIC，另一面凹刻 NVR，直径约 11.1 毫米。

【适应症】

本品适用于与芳香化酶抑制剂联合用药，作为激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性局部晚期或转移性乳腺癌绝经前或围绝经期女性患者的初始内分泌治疗，使用内分泌疗法治疗时应联用黄体生成素释放激素（LHRH）激动剂。

【规格】

200mg（按 C₂₃H₃₀N₈O 计）

【用法用量】

应由具备抗癌治疗经验的医生开始本品治疗。

用量

本品的推荐剂量为 600 mg（3 × 200 mg 薄膜包衣片），每日一次给药，连续服药 21 天，之后停药 7 天，28 天为一个完整治疗周期。只要患者从治疗中获得临床获益或直至发生不可接受的毒性前，应继续进行治疗。

本品应与 2.5 mg 来曲唑或其它芳香化酶抑制剂

当本品与芳香化酶抑制剂联用时，芳香化酶抑制剂应在整个 28 天周期内每日一次连续口服给药。更多详细信息请参阅芳香化酶抑制剂的完整处方信息。

根据当地临床实践，使用获批的本品联合治疗药物用于治疗绝经前和围绝经期女性时，还应使用 LHRH 激动剂。

本品可与或不与食物同服（见药物相互作用）。应鼓励患者在每日大致相同的时间服用药物，最好在早晨服用。如果患者在服药后呕吐或错过服药，则不应在当日额外服药。应按照规定时间服用下一剂处方药物。

剂量调整

重度或无法耐受的不良反应（AR）管理方法包括暂时中断给药、减量或停用本品。如果需要减量，推荐的减量指南列于表 1。

表 1 推荐的剂量调整指南

	本品	
	剂量	200 mg 片剂的数量
起始剂量	600 mg/天	3
第 1 次减量	400 mg/天	2
第 2 次减量	200 mg*/天	1

* 如果需要进一步将剂量降至 200 mg/天以下，则应永久停止治疗。

表 2、3、4、5 和 6 总结了在特定不良反应管理建议，包括中断给药、减量或永久停用本品相关信息。治疗医生基于个体获益/风险评估结果做出的临床判断应指导每例患者的管理方案（见注意事项）。

在开始本品治疗之前应进行全血细胞计数（CBC）。开始治疗后，在前 2 个周期内每 2 周监测 CBC，随后 4 个周期内在每一个周期开始时监测 CBC，之后则根据临床指征监测 CBC。

表 2 剂量调整和管理-中性粒细胞减少症

	1 级或 2 级* (ANC 1000/mm ³ - ≤ LLN)	3 级* (ANC 500 - < 1000/mm ³)	3 级*发热性中性粒细胞减少症**	4 级* (ANC < 500/mm ³)
中性粒细胞减少症	无需剂量调整。	中断给药，直至恢复至 ≤ 2 级。 以相同剂量水平重新开始本品给药。 如果 3 级毒性复发：中断给药直至恢复至 ≤ 2 级，然后恢复本品给药并降低 1 个剂量水平。	中断给药，直至恢复至 ≤ 2 级。恢复本品给药并降低 1 个剂量水平	中断给药，直至恢复至 ≤ 2 级。 恢复本品给药并降低 1 个剂量水平。
* 根据 CTCAE 版本 4.03 (CTCAE = 不良事件通用术语标准) 进行分级。 ** 3 级中性粒细胞减少症伴一次体温 > 38.3℃ 发热 (或体温持续 38℃ 以上 1 小时以上和/或并发感染)。 ANC = 绝对中性粒细胞计数; LLN = 正常下限				

在开始本品治疗之前应进行肝功能检测 (LFT)。开始治疗后，在前 2 个周期内每 2 周监测 LFT，随后 4 个周期内在每一个周期开始时监测 LFT，之后则根据临床指征监测 LFT。如果观察到 ≥ 2 级异常，建议增加监测频率。

表 3 剂量调整和管理-肝胆毒性

	1 级* (>ULN - 3 × ULN)	2 级* (>3 至 5 × ULN)	3 级* (>5 至 20 × ULN)	4 级* (>20 × ULN)
AST 和/或 ALT 相对于基线升高**，但总胆红素升高不高于 2 × ULN	无需剂量调整。	基线时 < 2 级： 中断给药，直至恢复至 ≤ 基线级别，然后以相同剂量水平重新开始本品治疗。如果 2 级事件复发，以下一个较低的剂量水平重新开始本品给药。 基线级别=2： 无需中断给药。	中断本品给药直至恢复至 ≤ 基线*级别，然后以下一个较低的剂量水平重新开始给药。 如果 3 级事件复发，停用本品。	停用本品
AST 和/或 ALT 联合升高伴总胆红素升高，但无胆汁淤积	如果患者发生 ALT 和/或 AST > 3 × ULN 伴总胆红素 > 2 × ULN，无论基线级别如何，均停用本品。			
*根据 CTCAE 版本 4.03 (CTCAE = 不良事件通用术语标准) 分级。 **基线 = 开始治疗前。 根据 CTCAE 4.03 版进行分级。 ULN = 正常上限 AST = 天冬氨酸氨基转移酶; ALT = 丙氨酸氨基转移酶				

在开始本品治疗前应评估 ECG。治疗开始后，在第 1 个周期的大约第 14 天、第 2 个周期开始时重复进行心电图评估，之后则根据临床指征检查心电图。如果在治疗期间出现了 QTcF 间期延长，建议增加 ECG 监测频率。

表 4 剂量调整和管理-QT 间期延长

ECG QTcF>480 ms	<ul style="list-style-type: none"> ● 中断本品给药 ● 如果 QTcF 间期延长缓解至< 481 ms，则以下一个较低剂量水平重新开始治疗； ● 如果再次出现 QTcF 间期 ≥ 481 ms，则中断本品给药，直至 QTcF 间期缓解至< 481 ms，然后再以下一个较低剂量水平重新开始本品给药。
ECG QTcF>500 ms	<ul style="list-style-type: none"> ● 如果 QTcF 间期>500 ms，则中断本品给药直至 QTcF 间期< 481 ms，然后再以下一个较低剂量水平重新开始给药。 <p>如果 QTcF 间期延长>500 ms 或相比基线的变化>60 ms 并伴有尖端扭转型室性心动过速或多形性室性心动过速或严重心律失常的体征/症状，则永久停用本品。</p>

表 5 剂量调整和管理-ILD/肺部炎症

ILD/肺部炎症	1 级* (无症状)	2 级* (有症状)	3 级或 4 级* (重度)
	无需剂量调整。根据临床指征，进行适当的药物治疗并进行监测。	中断本品给药，直至恢复至≤1 级，然后以下一个较低剂量水平重新开始本品给药**。	停用本品。
<p>*根据 CTCAE 版本 4.03 (CTCAE = 不良事件通用术语标准) 分级。 **考虑重新开始本品给药时，应进行个体化的获益-风险评估。 ILD=间质性肺疾病</p>			

表 6 剂量调整和管理-其他毒性*

其他毒性	1 级或 2 级**	3 级**	4 级**
	无需剂量调整。根据临床指征，进行适当的药物治疗并进行监测。	中断给药，直至恢复至≤ 1 级，然后以相同剂量水平重新开始本品给药。 如果 3 级事件复发，则以下一个较低剂量水平重新开始本品给药。	停用本品。
<p>*不包括中性粒细胞减少症、肝毒性、QT 间期延长和 ILD/肺部炎症。 **根据 CTCAE 4.03 版 (CTCAE = 不良事件通用术语标准) 分级。</p>			

有关发生毒性事件时的剂量调整指南和其他相关安全性信息，请参阅联用药物芳香化酶抑制剂、或 LHRH 的完整处方信息。

本品与强效 CYP3A 抑制剂联用时的剂量调整

应避免本品与强效 CYP3A 抑制剂联用，并考虑使用 CYP3A 抑制作用较弱的替代联用药物。如果患者需要必须联用强效 CYP3A 抑制剂，则应将本品剂量降至 400 mg 每日一次（见药物相互作用）。

在本品剂量降至 400 mg 每日一次且无法避免开始联用强效 CYP3A4 抑制剂联合给药的患者中，应将剂量进一步降至 200 mg。

在本品剂量降至 200 mg 每日一次且无法避免开始联用强效 CYP3A4 抑制剂联合给药的患者中，应中断本品治疗。

由于患者间存在差异，因此推荐的剂量调整方案可能不会适用于所有患者，因此建议密切监测毒性体征。如果停用强效抑制剂，则应在至少 5 个强效 CYP3A 抑制剂的消除半衰期后将本品剂量改为联用强效 CYP3A 抑制剂前所使用的剂量（见注意事项、药物相互作用和临床药理）。

特殊人群

肾损害患者

轻度或中度肾损害患者无需调整剂量。对于重度肾损害患者，推荐的起始剂量为本品 200 mg。尚未在重度肾损害乳腺癌患者中研究本品（见临床药理）。

肝损害患者

轻度肝损害（Child-Pugh A 级）患者无需调整剂量。本品在中度（Child-Pugh B 类）和重度肝损害（Child-Pugh C 级）患者中的暴露量可能增加（低于 2 倍），本品推荐起始剂量为 400 mg 每日一次（见临床药理）。

儿童人群

尚未确立本品在儿童与年龄不满 18 岁青少年中的安全性与疗效。没有相关数据可用。

老年患者

65 岁以上患者无需调整剂量（见临床药理）。

给药方法

本品应口服，每日一次，可伴或不伴食物服用。片剂应整片吞服，吞服前不得咀嚼、压碎或分割片剂。如果片剂出现破损、破裂或其他不完整的情况，则不得服用。

【不良反应】

安全性特征总结

下文报告的本品总体安全性特征基于双盲、安慰剂对照 III 期临床研究（MONALEESA-2, MONALEESA-7-NSAI 组, MONALEESA-3）中 1065 例接受本品联用内分泌治疗的 HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移性乳腺癌患者（联用芳香化酶抑制剂 N=582，联用氟维司群 N=483）的汇总数据集。汇总的 III 期研究数据集中本品研究治疗的中位暴露时间为 19.2 个月，61.7% 患者的暴露时间 ≥ 12 个月。

在 III 期临床研究中，本品联合任一其他药物组和安慰剂联合任一其他药物组分别有 39.5% 和 4.3% 的患者因不良事件（AE；不考虑因果关系）而减量。本品联合任一其他药物组和安慰剂联合任一其他药物组分别有 8.7% 和 3.1% 的患者因不良事件而永久停药。本品联合任一其他药物组中导致永久停药的最常见 AE 是 ALT 升高（4.5%）、AST 升高（2.5%）和呕吐（1.1%）。

在 3 项 III 期研究的汇总分析中，本品联合任一其他药物治疗组 22 例（2.1%）以及安慰剂联合任一其他药物治疗组 16 例（2.0%）患者在治疗期间死亡。除最常见的死因疾病进展之外，本品联合任一其他药物治疗组还报告了 3 种与治疗相关的死因，包括急性呼吸窘迫综合征（1 例；0.1%）、急性呼吸衰竭（2 例；0.2%）和猝死（1 例患者发生 3 级低钾血症和 2 级 QT 间期延长，并在同一天改善至 1 级，均在事件发生前 10 天报告）（1 例；0.1%）。

汇总 III 期研究中最常见的药物不良反应（ADR；发生率 $\geq 20\%$ ，且高于安慰剂组发生率）

为中性粒细胞减少症、感染、恶心、疲乏、腹泻、白细胞减少症、呕吐、头痛、便秘、脱发、咳嗽、皮疹、背痛、贫血和肝功能检查异常。

汇总数据中最常见的 3/4 级 ADR（发生率≥2%，且本品组发生率高于安慰剂组发生率）为中性粒细胞减少症、白细胞减少症、肝功能检查异常、淋巴细胞减少症、感染、背痛、贫血、疲乏、低磷酸血症和呕吐。

根据 3 项 III 期临床研究的汇总数据集列表总结的药物不良反应。

按 MedDRA 系统器官分类总结 III 期临床研究（表 7）中的 ADR。每个系统器官分类项下的药物不良反应均按发生率从高到低依次列出。每个分类项下的药物不良反应均按严重程度从重到轻依次列出。此外，根据以下常规分类方法（CIOMS III），对每种药物不良反应的发生率进行分类：非常常见（≥1/10）；常见（≥1/100 至<1/10）；不常见（≥1/1,000 至<1/100）；罕见（≥1/10,000 至<1/1,000）；非常罕见（<1/10,000）。

表 7 根据 3 项 III 期临床研究汇总数据集总结的药物不良反应

药物不良反应	Kisqali N=1065 n (%) 所有等级	安慰剂 N=818 n (%) 所有等级	Kisqali N=1065 n (%) 3/4 级	安慰剂 N=818 n (%) 3/4 级	发生率分类 所有等级
感染及侵染类疾病					
感染 ¹	502 (47.1)	282 (34.5)	49 (4.6)	12 (1.5)	非常常见
血液及淋巴系统疾病					
中性粒细胞减少症	803 (75.4)	54 (6.6)	662 (62.2)	18 (2.2)	非常常见
白细胞减少症	350 (32.9)	27 (3.3)	184 (17.3)	5 (0.6)	非常常见
贫血	228 (21.4)	69 (8.4)	41 (3.8)	18 (2.2)	非常常见
淋巴细胞减少症	124 (11.6)	21 (2.6)	67 (6.3)	8 (1.0)	非常常见
血小板减少症	105 (9.9)	15 (1.8)	9 (0.8)	2 (0.2)	常见
发热性中性粒细胞减少症	18 (1.7)	2 (0.2)	17 (1.6)	2 (0.2)	常见
眼器官疾病					
流泪增加	77 (7.2)	11 (1.3)	0	0	常见
干眼	64 (6.0)	24 (2.9)	0	0	常见
代谢及营养类疾病					
食欲下降	182 (17.1)	110 (13.4)	6 (0.6)	1 (0.1)	非常常见
低钙血症	50 (4.7)	14 (1.7)	12 (1.1)	0	常见
低钾血症	44 (4.1)	23 (2.8)	16 (1.5)	6 (0.7)	常见
低磷酸血症	35 (3.3)	12 (1.5)	22 (2.1)	7 (0.9)	常见
各类神经系统疾病					
头痛	290 (27.2)	191 (23.3)	7 (0.7)	5 (0.6)	非常常见
头晕	149 (14.0)	93 (11.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	非常常见
眩晕	64 (6.0)	14 (1.7)	2 (0.2)	0	常见
心脏器官疾病					
晕厥	25 (2.3)	13 (1.6)	18 (1.7)	8 (1.0)	常见
呼吸系统、胸及纵膈疾病					
咳嗽	258 (24.2)	152 (18.6)	0	0	非常常见
呼吸困难	155 (14.6)	95 (11.6)	20 (1.9)	8 (1.0)	非常常见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病					
背痛	256 (24.0)	180 (22.0)	23 (2.2)	11 (1.3)	非常常见
胃肠系统疾病					

药物不良反应	Kisqali N=1065 n (%) 所有等级	安慰剂 N=818 n (%) 所有等级	Kisqali N=1065 n (%) 3/4 级	安慰剂 N=818 n (%) 3/4 级	发生率分类 所有等级
恶心	496 (46.6)	242 (29.6)	18 (1.7)	5 (0.6)	非常常见
腹泻	354 (33.2)	191 (23.3)	20 (1.9)	6 (0.7)	非常常见
呕吐	307 (28.8)	143 (17.5)	23 (2.2)	3 (0.4)	非常常见
便秘	271 (25.4)	140 (17.1)	9 (0.8)	0	非常常见
腹痛 ²	208 (19.5)	121 (14.8)	16 (1.5)	5 (0.6)	非常常见
口腔黏膜炎	147 (13.8)	59 (7.2)	4 (0.4)	1 (0.1)	非常常见
消化不良	108 (10.1)	48 (5.9)	1 (0.1)	0	非常常见
味觉倒错	75 (7.0)	39 (4.8)	1 (0.1)	0	常见
肝胆系统疾病					
肝脏毒性 ³	20 (1.9)	7 (0.9)	16 (1.5)	4 (0.5)	常见
皮肤及皮下组织类疾病					
脱发	268(25.2)	102 (12.5)	0	0	非常常见
皮疹 ⁴	253 (23.8)	81 (9.9)	10 (0.9)	1 (0.1)	非常常见
瘙痒	197 (18.5)	57 (7.0)	5 (0.5)	0	非常常见
皮肤干燥	96 (9.0)	23 (2.8)	0	0	常见
红斑	55 (5.2)	13 (1.6)	2 (0.2)	1 (0.1)	常见
白癜风	30 (2.8)	0	1 (0.1)	0	常见
全身性疾病及给药部位各种反应					
疲乏	373 (35.0)	263 (32.2)	23 (2.2)	5 (0.6)	非常常见
外周水肿	171 (16.1)	83 (10.1)	2 (0.2)	0	非常常见
发热	168 (15.8)	60 (7.3)	5 (0.5)	1 (0.1)	非常常见
乏力	161 (15.1)	108 (13.2)	10 (0.9)	3 (0.4)	非常常见
口咽疼痛	87 (8.2)	46 (5.6)	0	0	常见
口干	83 (7.8)	51 (6.2)	1 (0.1)	0	常见
各类检查					
肝功能检查异常 ⁵	216 (20.3)	89 (10.9)	105 (9.9)	17 (2.1)	非常常见
血肌酐升高	84 (7.9)	20 (2.4)	7 (0.7)	0	常见
心电图 QT 间期延长	73 (6.9)	14 (1.7)	14 (1.3)	2 (0.2)	常见
¹ 感染：各种尿路感染；各类呼吸道感染；胃肠炎；脓毒症 (<1%)。					
² 腹痛：腹痛、上腹痛。					
³ 肝脏毒性：肝细胞溶解、肝细胞损伤、药物诱导的肝损伤、肝毒性、肝衰竭、自身免疫性肝炎（单个病例）。					
⁴ 皮疹：皮疹、斑丘疹、瘙痒性皮炎。					
⁵ 肝功能检查异常：ALT 升高、AST 升高、血胆红素升高。					

实验室检查异常

表 8 列出了 3 项 III 期研究汇总数据集中临床相关的常规血液学或生化实验室检查异常。

表 8 基于 III 期临床研究汇总数据集中的实验室检查异常

实验室检查异常	Kisqali N=1065 n (%) 所有等级	安慰剂 N=818 n (%) 所有等级	Kisqali N=1065 n (%) 3/4 级	安慰剂 N=818 n (%) 3/4 级	发生率分类 (所有等级)
血液学参数					
白细胞计数降低	1009 (94.7)	268 (32.8)	380 (35.7)	10 (1.2)	非常常见

实验室检查异常	Kisqali N=1065 n (%) 所有等级	安慰剂 N=818 n (%) 所有等级	Kisqali N=1065 n (%) 3/4 级	安慰剂 N=818 n (%) 3/4 级	发生率分类 (所有等级)
中性粒细胞计数降低	994 (93.3)	227 (27.8)	660 (62.0)	20 (2.4)	非常常见
血红蛋白降低	728 (68.4)	339 (41.4)	54 (5.1)	19 (2.3)	非常常见
淋巴细胞计数降低	703 (66.0)	228 (27.9)	209 (19.6)	37 (4.5)	非常常见
血小板计数降低	366 (34.4)	86 (10.5)	16 (1.5)	5 (0.6)	非常常见
生化参数					
γ-GT 升高 ¹	390 (53.4)	229 (46.9)	67 (9.2)	51 (10.5)	非常常见
ALT 升高	548 (51.5)	315 (38.5)	119 (11.2)	14 (1.7)	非常常见
肌酐升高	447 (42.0)	121 (14.8)	14 (1.3)	2 (0.2)	非常常见
血清葡萄糖降低	216 (20.3)	113 (13.8)	3 (0.3)	2 (0.2)	非常常见
磷减少	190 (17.8)	79(9.7)	46 (4.3)	8 (1.0)	非常常见
白蛋白降低	122 (11.5)	53 (6.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	非常常见
钾减少	118 (11.1)	76 (9.3)	22 (2.1)	10 (1.2)	非常常见
胆红素升高	64 (6.0)	46 (5.6)	12 (1.1)	9 (1.1)	常见

¹ 从研究 MONALEESA-3 和研究 MONALEESA-7 采集的数据。基于 ribociclib 组的样本量 N = 731 和安慰剂组 N = 488 的数据。

上市后数据

通过自发性病例报告和文献病例，从本品的上市后经验中获得以下 ADR。由于这些反应是规模不详的人群自发报告的，不能可靠地评估其发生频率，因此，归类为频率未知。

表 9 来自自发性报告和文献的药物不良反应（频率未知）

呼吸系统、胸及纵膈疾病 间质性肺疾病（ILD）/肺部炎症
皮肤及皮下组织类疾病 中毒性表皮坏死松解症（TEN）

药物不良反应选述

中性粒细胞减少症

中性粒细胞减少症是 III 期研究中最常报告的实验室检查异常。根据其严重程度，中性粒细胞减少症的管理方法包括实验室监测、中断给药和/或调整剂量。在联用本品和任一其他药物的患者中，很少出现中性粒细胞减少症导致的治疗终止（0.8%）（见用法用量及注意事项）。

肝胆毒性

在 III 期临床研究中，本品联用任一其他药物组的患者发生肝胆毒性事件的比例高于安慰剂联用任一其他药物组（分别为 27.3% 和 19.6%），本品联用任一其他药物组 3/4 级 AE 的发生率也高于安慰剂联用任一其他药物组（分别为 13.2% 和 6.1%）。本品治疗组有 12.3% 的患者因肝胆毒性事件（主要包括 ALT 升高（7.9%）和/或 AST 升高（7.3%））而中断给药和/或调整剂量。分别有 2.4% 和 0.3% 的患者因肝功能检查异常和肝脏毒性而停用本品（见注意事项）。

QT 延长

在 III 期临床研究中，本品组和安慰剂组分别有 9.3% 和 3.5% 的患者发生至少一起 QT 间期延长事件（包括 ECG QT 延长、晕厥）。本品治疗组有 2.9% 的患者因心电图 QT 间期延长和晕厥而中断给药或调整剂量。

对 ECG 数据（检查 3 次，取平均值）进行集中分析，结果显示本品治疗组和安慰剂组分别有 55 例（5.2%）和 12 例（1.5%）患者至少有一次基线 QTcF 间期 >480 ms。在 QTcF 间期延长 >480 ms 的患者中，无论联用哪种药物，其发作中位时间为 15 天，这些变化通过中断治疗和/或剂量调整后均可逆（见用法用量、注意事项及临床药理）。

【禁忌】

对本品的活性成分或任何辅料过敏的患者禁用本品。

【注意事项】

中性粒细胞减少症

在 3 项 III 期临床研究中（MONALEESA-2、MONALEESA-7 和 MONALEESA-3），中性粒细胞减少症是最常报告的药物不良反应（75.4%），且在 III 期临床研究中，本品联用任一其他药物组有 62.0% 的患者报告了 3 级或 4 级中性粒细胞计数减少（根据实验室检查结果）。

在 III 期临床研究中出现 2、3 或 4 级中性粒细胞减少症的患者中，2、3 或 4 级中性粒细胞减少症发生的中位时间为 17 天。在本品联用任一其他药物组中，≥3 级事件消退（至恢复正常或 <3 级）的中位时间为 12 天。中性粒细胞减少症的严重程度与给药浓度有关。在 III 期临床研究中暴露于本品的患者中，有 1.7% 的患者报告发热性中性粒细胞减少症。医生应告知患者需及时报告发热事件（见不良反应）。

在开始本品治疗之前应进行全血细胞计数（CBC）。前 2 个周期内应每 2 周监测一次 CBC，随后 4 个周期内在每个周期开始时监测 CBC，然后根据临床指征监测 CBC。

根据中性粒细胞减少症的严重程度，可能需要中断给药、减量或停用本品，详见表 2（见用法用量）。

肝胆毒性

在 III 期临床研究中，观察到转氨酶升高。

本品联用任一其他药物和安慰剂联用任一其他药物组报告了 3 级或 4 级 ALT（11.2% vs. 1.7%）和 AST（7.8% vs. 2.1%）升高。本品联用任一其他药物组和安慰剂联用任一其他药物组报告了 4 级 ALT（2.0% vs. 0.2%）和 AST（1.1% vs. 0.1%）升高。

在 III 期临床研究中，70.9%（90/127）的 3 级或 4 级 ALT 或 AST 升高事件发生于开始治疗后 6 个月内（见不良反应）。大多 ALT 和 AST 升高事件均未伴随胆红素升高。在 3 级或 4 级 ALT/AST 升高的患者中，本品联用任一其他药物治疗组的发作中位时间为 92 天。本品联用任一其他药物组的消退中位时间（至恢复正常或 ≤2 级）为 21 天。

6 例患者（研究 A2301 中 4 例，这些患者在停用本品后 154 天内恢复正常；研究 F2301 中 2 例，这两例患者分别在停用本品后 121 和 532 天内恢复正常。研究 E2301 中未报告此类病例）ALT 或 AST > 3 × ULN，且总胆红素 > 2 × ULN，但碱性磷酸酶水平正常，且未发生胆汁淤积。

在开始本品治疗之前应进行 LFT。前 2 个周期内应每 2 周监测一次 LFT，随后 4 个周期内在每个周期开始时监测 LFT，然后根据临床指征监测 LFT。

根据转氨酶升高的严重程度，可能需要中断给药、减量或停用本品，详见表 3（见用法用量）。尚无对基线时 AST/ALT 升高 ≥ 3 级患者的建议。

QT 间期延长

在 III 期临床研究中，在接受本品联用任一其他药物治疗的晚期或转移性乳腺癌患者中，心电图数据显示 15 例患者（1.4%）基线后 QTcF 间期值 >500 ms，61 例（5.8%）患者的 QTcF 间期较基线延长 >60 ms。未报告尖端扭转型室性心动过速病例。

在 E2301（MONALEESA-7）中，他莫昔芬联用安慰剂亚组平均 QTcF 间期相比基线的延长时间约比 NSAI 联用安慰剂亚组长 10 ms，表明他莫昔芬具有延长 QTcF 间期的作用，这可能是在本品联用他莫昔芬组中观察到 QTcF 间期延长的原因（见临床药理-心脏电生理学）。在安慰剂组中，6/90 例（6.7%）接受他莫昔芬的患者相比基线延长 >60 ms，接受 NSAI 的患者中无一例患者的 QTcF 相比基线延长 >60 ms。在接受本品联用他莫昔芬的 14/87 例（16.1%）患者和接受本品联用 NSAI 的 18/245 例（7.3%）患者中观察到 QTcF 间期相比基线延长 >60 ms。

应在开始治疗前评估 ECG。仅 QTcF 间期值 <450 ms 的患者才可启用本品治疗。在第 1 个周期第 14 天前后以及第 2 个周期开始时重复进行心电图评估，之后则根据临床指征检查心电图。

应在开始治疗前、前 6 个周期每个周期开始时以及有临床指征时对血清电解质（包括钾、钙、磷和镁）进行适当的监测，之后根据临床指征进行检查。应在本品治疗前和治疗期间纠正出现的任何异常。

如患者已经出现 QTc 间期延长或 QTc 间期延长风险较高，则应避免使用本品。具体包括存在以下情况的患者：

- 长 QT 综合征
- 控制不良的或明显的心脏疾病，包括近期心肌梗死、充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛和缓慢型心律失常
- 电解质紊乱

应避免将本品与已知可延长 QTc 间期和/或 CYP3A 强效抑制剂的药品联用，以防 QTcF 间期出现有临床意义的延长（见用法用量、药物相互作用及临床药理）。根据 MONALEESA-7（E2301）的研究结果，不建议将本品与他莫昔芬联用（见临床研究）。

根据治疗期间观察到的 QT 间期延长，可能需要中断给药、减量或停用本品，详见表 4（见用法用量、不良反应及临床药理）。

生殖毒性

根据动物实验结果及本品作用机制，妊娠女性服用本品可对胎儿造成损害。建议有生育能力的女性在本品治疗期间以及末次给药后至少 21 天内采取有效的避孕措施（见孕妇及哺乳期妇女用药）。

重度皮肤反应

本品的治疗曾报告过中毒性表皮坏死松解症（TEN）。如果出现提示重度皮肤反应（例如，进行性泛发性皮疹，常伴水泡和粘膜损害）的体征和症状，应立即并永久停用本品。

间质性肺疾病（ILD）/肺部炎症

曾有 CDK4/6 抑制剂治疗的 ILD/肺部炎症（包括致死性病例）被报告包括报告致死性病例。在 3 项 III 期临床研究（MONALEESA-2（A2301）、MONALEESA-7（E2301-NSAI）和 MONALEESA-3（F2301））中，本品治疗组报告了 ILD（0.3%为任何级别，其中 0.1%为 3 级），安慰剂治疗组无相关病例。在本品和安慰剂治疗组分别报告了肺部炎症（任何级别 0.6%，vs 0.4%），两个治疗组均未报告 3/4 级事件。在上市后观察到使用本品的其他 ILD/肺部炎症病例（见不良反应）。

根据 ILD/肺部炎症的严重程度，患者可能需要中断给药、减量或停用本品，详见表 5（见用法用量）。

应监测患者是否存在提示 ILD/肺部炎症的症状，可能包括缺氧、咳嗽和呼吸困难。发生 1 级 ILD/肺部炎症的患者，无需剂量调整。根据临床指征，进行适当的药物治疗并进行监测。发生 2 级 ILD/肺部炎症的患者，应中断本品给药，直至恢复至 ≤1 级，然后以下一个较低剂量重新启用本品给药。发生 3 级或 4 级 ILD/肺部炎症的患者，应永久停用本品（见用法用量）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

根据动物实验数据及本品作用机制，妊娠女性服用本品可对胎儿造成损害。

应告知患者在妊娠期间使用本品或患者在使用本品期间妊娠将会对胎儿带来风险。

尚未在妊娠女性中进行充分的、良好对照的研究。大鼠和家兔生殖研究表明，本品可诱导胚胎毒性、胎仔毒性和致畸性。产前暴露后，在大鼠中观察到着床后丢失和胎仔体重降低的发生率增加，在兔中观察到本品具有致畸性，证据是暴露量分别低于或 1.5 倍于人体暴露量（基于 AUC 的最高推荐剂量 600 mg/天）时，胎仔异常（畸形以及外部、内脏和骨骼异常）的发生率增加。尚无可证明存在药物相关风险的人体数据。

数据

动物数据

在大鼠和家兔胚胎-胎仔发育研究中，妊娠动物在器官形成期分别接受剂量 ≤1,000 mg/kg/天和 60 mg/kg/天的本品经口给药。

在大鼠中，1,000 mg/kg/天为母体动物致死剂量。认为在 300 mg/kg/天剂量下观察到的母体体重增长减缓以及胎仔毒性（胎仔体重减轻并伴有骨骼变化）的轻度、非不良反应趋势为一过性和/或与胎仔体重减轻相关。在 50 或 300 mg/kg/天剂量下，未观察到胚胎-胎仔死亡率受到影响，胎仔形态学也未受到不良影响。母体毒性的未观察到不良反应剂量（NOAEL）为 300 mg/kg/天。胚胎-胎仔发育的无可见作用水平（NOEL）为 50 mg/kg/天。

家兔给药剂量 ≥30 mg/kg/天时，胎仔异常（畸形以及外部、内脏和骨骼异常）和胎仔生长异常（胎仔体重减轻）发生率增加表明药物对胚胎-胎仔发育产生不良影响。这些结果包括肺

叶减少/减小，主动脉弓血管增多和膈疝，无副叶或（部分）肺叶融合，肺副叶减少/减小（30 和 60 mg/kg），出现第 13 根肋骨/有第 13 根肋骨的初步发育迹象，舌骨畸形和拇趾趾骨数减少。没有胚胎-胎仔死亡的迹象。母体毒性无可见作用水平（NOEL）至少为 30 mg/kg/天，胚胎-胎仔发育的 NOEL 为 10 mg/kg/天。

大鼠接受 300 mg/kg/天以及家兔接受 30 mg/kg/天给药时的母体全身暴露量（AUC）分别为 13,800 ng·h/mL 和 36,700 ng·h/mL，均不超过患者接受最高推荐剂量 600 mg/天时 AUC 的 1.5 倍。

哺乳

风险总结

尚不清楚人乳内是否存在本品。没有关于本品对母乳喂养婴儿的影响或本品对泌乳量影响的数据。本品及其代谢物可通过哺乳大鼠的乳汁分泌。鉴于本品有可能在哺乳婴儿中引起严重不良反应，因此必须结合药物对母亲的重要性决定停止哺乳或是停止用药。建议女性患者在最后一次服用本品后至少 21 天内不要哺乳。

数据

动物数据

在接受 50 mg/kg 单次给药的哺乳期大鼠中，乳汁中本品的暴露量是母体血浆的 3.56 倍。

具有生育能力的女性和男性

根据动物研究，妊娠女性服用本品可对胎儿造成损害（见毒理研究）。

妊娠试验

具有生育能力的女性应在开始本品治疗之前确认妊娠状态。

避孕

应将以下信息告知具有生育能力的女性：动物研究显示，本品可对发育中的胎仔造成损害。具有生育能力的女性在使用本品期间和停用本品治疗后 21 天内均应在与异性发生性行为时使用有效的避孕措施（妊娠率<1%的方法）。

不育

在雌性大鼠生育能力研究中，在≤300 mg/kg/天（暴露量≤患者接受最高推荐剂量 600 mg/天时的临床暴露量）的任一剂量下，本品均未对生殖功能、生育能力或早期胚胎发育产生影响。

尚未在雄性大鼠中进行生育能力研究，但是在大鼠和犬重复给药毒性研究（暴露量≤人接受最高推荐日剂量 600 mg/天时的暴露量）中报告了睾丸萎缩性改变（见药理毒理）。尚无关于本品影响生育能力的临床数据。根据动物研究，本品可能损害有生殖能力男性的生育能力。

【儿童用药】

儿科患者的数据有限，尚未确定本品在该人群中的安全性和疗效。

【老年用药】

65 岁以上患者无需调整剂量（见临床药理）。

【药物相互作用】

本品主要由 CYP3A 代谢，是 CYP3A 在体外的时间依赖性抑制剂。因此，可影响 CYP3A 酶活性的药品可能会改变本品的药代动力学。

可能增加本品血浆浓度的药品

与 CYP3A4 强效抑制剂（利托那韦）联用可使健康受试者体内的本品暴露量增加到 3.21 倍。应避免联用 CYP3A 强效抑制剂，包括但不限于克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、酮康唑、洛匹那韦、利托那韦、奈法唑酮、奈非那韦、泊沙康唑、利托那韦、沙奎那韦、特拉匹韦、泰利霉素、维拉帕米和伏立康唑（见注意事项）。应考虑联用对 CYP3A 抑制作用较弱的其他药物，并监测患者的 ADR（见用法用量、注意事项及临床药理）。

如果必须联用本品与 CYP3A 强效抑制剂，则应降低本品剂量至 200 mg。然而，尚无有关该剂量调整方案的临床数据（见用法用量）。如果停用强效抑制剂，则应将本品剂量恢复（至少 CYP3A 抑制剂的 5 个消除半衰期后）至启用 CYP3A 强效抑制剂之前使用的剂量。由于患者间存在差异，因此推荐的剂量调整方案可能不会适用于所有患者，因此建议密切监测 ADR。如果发生本品相关毒性，则应调整剂量（见用法用量），或中断给药直至毒性消退（见用法用量及临床药理）。

患者应避免食用葡萄柚或葡萄柚汁，已知所有这些食物均可抑制细胞色素 CYP3A 酶，并可能增加本品的暴露量。

可能降低本品血浆浓度的药品

与 CYP3A4 强效诱导剂（利福平）联用可使健康受试者体内的本品血浆暴露量降低 89%。不得联用 CYP3A 强效诱导剂，包括但不限于苯妥英、利福平、卡马西平和圣约翰草（*贯叶连翘*）。应考虑联用对 CYP3A 无诱导作用或诱导作用极弱的其他药物（见注意事项及临床药理）。

可能通过本品改变其血浆浓度的药品

与咪达唑仑（CYP3A4 底物）单独给药相比，咪达唑仑与本品（400 mg）多次联合给药可使健康受试者体内的咪达唑仑暴露量增加 280%（3.80 倍）。生理学 PK（PBPK）模型模拟结果表明，本品在 600 mg 的临床相关剂量下预计可使咪达唑仑 AUC 增加到 5.2 倍。因此，建议将本品与治疗指数窄的 CYP3A 底物联用时，需谨慎。可能需要降低治疗指数窄的敏感 CYP3A 底物的剂量，包括但不限于阿芬太尼、环孢霉素、双氢麦角胺、麦角胺、依维莫司、芬太尼、匹莫齐特、奎尼丁、西罗莫司和他克莫司，因为本品有可能增加这些药物的暴露量（见临床药理）。

与咖啡因（CYP1A2 底物）单独给药相比，咖啡因与本品（400 mg）多次联合给药时可使健康受试者体内咖啡因暴露量增加 20%（1.20 倍）。在 600 mg 的临床相关剂量下，PBPK 模型模拟结果表明，本品预计对 CYP1A2 底物仅有弱抑制作用（AUC 的增加 < 2 倍）（见临床药理）。

属于转运蛋白底物的药品

体外评价表明，本品在临床相关浓度下抑制药物转运蛋白 P-gp、OAT1/3、OATP1B1/B3、MATEK2 和 OCT1 活性的可能性较低。本品在临床相关浓度下可抑制 BCRP、OCT2、MATE1 和人 BSEP（见临床药理）。

药物-食物相互作用

本品可伴或不伴食物服用（见用法用量）。

与空腹状态相比，单次口服 600 mg 本品薄膜包衣片时同时食用高脂高热量膳食对本品的吸收速率和吸收程度没有影响（ C_{max} GMR: 1.00; 90% CI: 0.898, 1.11; AUC_{inf} GMR: 1.06; 90% CI: 1.01, 1.12（见临床药理）。

增加胃 pH 值的药物

本品在 pH 4.5 或 4.5 以下以及生物相关培养基（pH 5.0 和 6.5）中的溶解度较高。未在临床试验中评估本品与可增加胃 pH 值的药品联用时的效果；但是，在群体药代动力学分析和使用 PBPK 模型进行模拟时均未观察到本品吸收情况受到影响（见临床药理）。

预期的相互作用

抗心律失常药和其他可能延长 QT 间期的药品：应避免将已知有可能延长 QT 间期的药品（如抗心律失常药）与本品联用。应避免联用抗心律失常药（包括但不限于胺碘酮、丙吡胺、普鲁卡因胺、奎尼丁和索他洛尔）、已知可延长 QT 间期的其他药品（包括但不限于氯喹、卤泛群、克拉霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、阿奇霉素、氟哌啶醇、美沙酮、莫西沙星、苻普地尔、匹莫齐特和昂丹司琼（静脉注射））。不建议将本品与他莫昔芬联用（见注意事项）。

【药物过量】

在人群中过量使用本品的报告病例的经验有限。在所有用药过量情况下均应酌情采取一般对症和支持性治疗措施。

【临床药理】

作用机制

本品是细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）4 和 6 的选择性抑制剂。这些激酶与 D-细胞周期蛋白结合后被激活，在促进细胞周期进程和细胞增殖的信号传导通路中发挥着重要作用。细胞周期蛋白 D-CDK4/6 复合物通过视网膜母细胞瘤蛋白（pRb）的磷酸化调控细胞周期进程。

本品在体外可降低 pRb 磷酸化水平，使细胞周期 G1 期停滞并减缓乳腺癌细胞系中的细胞增殖速度。在体内，本品单独治疗可使肿瘤消退，这与在耐受性良好的剂量下对 pRb 磷酸化可产生抑制作用相关。

在使用源自患者的雌激素阳性乳腺癌异种移植瘤模型进行的体内研究中，本品和抗雌激素（即来曲唑）联用时对肿瘤生长的抑制作用强于药物单独给药。停止给药后肿瘤再生长延迟 33 天。此外，在 ZR751 ER+ 人乳腺癌异种移植瘤荷瘤免疫缺陷小鼠中评估了本品与氟维司群联用时的体内抗肿瘤活性。本品和氟维司群联用时可完全抑制肿瘤生长。

药效动力学（PD）

在生化试验中，本品可抑制 CDK4/细胞周期蛋白-D1 和 CDK6/细胞周期蛋白-D3 酶复合物，半抑制浓度（ IC_{50} ）分别为 0.01 μmol （4.3 ng/mL）和 0.039 μmol （16.9 ng/mL）。

在细胞试验中，本品可抑制 CDK4/6 依赖性 pRb 磷酸化，平均 IC_{50} 为 0.06 μmol （26 ng/mL）。根据流式细胞仪测量结果，本品可阻止细胞周期从 G1 期过渡至 S 期，平均 IC_{50} 为 0.11 μmol （47.8 ng/mL）。根据溴脱氧尿苷（BrdU）摄取量，本品还可抑制细胞增殖， IC_{50} 为

0.8 μmol (34.8 ng/mL)。靶向调控、细胞周期和细胞增殖试验所得 IC_{50} 值相似表明，本品对 pRb 磷酸化的阻断作用可直接阻止 G1 期过渡至 S 期，从而抑制细胞增殖。使用 ER 状态已知的一组乳腺癌细胞系进行试验时发现，本品在 ER+乳腺癌细胞系中的效果好于 ER-细胞系。

心脏电生理学

在单次给药后达到稳态时连续测量 3 次 ECG，以评估本品对晚期癌症患者 QTc 间期的影响。药代动力学-药效学分析中共计纳入 997 例接受本品（剂量范围为 50-1,200 mg）治疗的患者。分析结果表明，本品可使 QTc 间期出现浓度依赖性延长。本品 600 mg 联用 NSAID 或氟维司群时估计的平均 QTcF 间期相比基线的变化分别为 22.00 ms (90% CI: 20.56, 23.44) 和 23.7 ms (90% CI: 22.31, 25.08)，在稳态时的几何平均 C_{max} 下，联用他莫昔芬时为 34.7 ms (90% CI: 31.64 37.78)（见注意事项）。

药代动力学

在晚期癌症患者每日口服 50 mg 至 1,200 mg 后研究本品的药代动力学。健康受试者单次口服 400 或 600 mg 的剂量，或每日口服一次 400 mg，重复给药 8 天。

吸收

晚期实体瘤或淋巴瘤患者口服本品后 1-4 h（达峰时间， T_{max} ）血浆中的本品达到最大值（ C_{max} ）。健康受试者在单次口服本品 600 mg 后的绝对生物利用度的几何平均比率为 65.8%。在试验的 50-1,200 mg 剂量范围内，本品暴露量（ C_{max} 和 AUC）的增加比例略高于剂量增加比例。每日一次重复给药期间，一般在给药 8 天后达到稳态，本品的几何平均蓄积比为 2.51（范围：0.972-6.40）。

食物影响：

与空腹状态相比，单次口服 600 mg 本品薄膜包衣片时同时食用高脂高热量膳食对本品的吸收速率和吸收程度没有影响（ C_{max} GMR: 1.00; 90% CI: 0.898, 1.11; AUC_{inf} GMR: 1.06; 90% CI: 1.01, 1.12）（见药物相互作用）。

分布

本品在体外与人血浆蛋白的结合率约为 70%，且与浓度无关（10-10,000 ng/mL）。本品在红细胞和血浆中的分布相当，平均体内血液与血浆比为 1.04。根据群体药代动力学分析结果，稳态表观分布容积（ V_{ss}/F ）为 1,090 L。

生物转化/代谢

体外以及体内研究表明，本品在人体中主要通过 CYP3A4 进行广泛的肝脏代谢。人单次口服 600 mg [^{14}C]本品后，本品的主要代谢途径涉及氧化（脱烷基化、C 和/或 N-氧化、氧化(-2H)）及其中各种代谢途径的不同组合。本品 I 相代谢物的 II 相结合物包括 N-乙酰化、硫酸化、半胱氨酸结合、糖基化和葡萄糖醛酸化。本品原型药物是血浆中主要存在的循环中药物相关实体（43.5%）。主要循环代谢物包括代谢物 M13（CCI284，N-羟基化）、M4（LEQ803，N-去甲基化）和 M1（次级葡萄糖醛酸结合物），分别约占总放射性剂量的 9.39%、8.60% 和 7.78%，分别约占本品暴露量的 21.6%、19.8% 和 17.9%。本品的临床活性（药理学和安全性）主要来自于母体药物，循环代谢物产生的活性可忽略不计。

本品可发生广泛代谢，粪便和尿液中的原型药物分别占 17.3%和 12.1%。代谢物 LEQ803 是排泄物中的主要代谢物，在粪便和尿液中分别约占给药剂量的 13.9%和 3.74%。在粪便和尿液中均检出多种含量较少的其他代谢物（≤给药剂量的 2.78%）。

消除

在晚期癌症患者中，600 mg 剂量下的稳态时本品的几何平均血浆有效半衰期（基于蓄积比）为 32.0 h（63% CV），几何平均表观口服清除率（CL/F）为 25.5 L/h（66% CV）。在健康受试者研究中，600 mg 剂量下的本品的几何平均血浆终末半衰期（ $T_{1/2}$ ）范围为 29.7-54.7 h，本品的几何平均 CL/F 范围为 39.9-77.5 L/h。

本品主要通过粪便消除，肾脏消除量很少。6 例健康男性受试者单次口服¹⁴C本品后，在 21 天内回收到的剂量占总放射性剂量的 91.7%；粪便是主要的排泄途径（69.1%），在尿液中回收到的剂量占 22.6%。

线性/非线性

在试验的 50-1,200 mg 剂量范围内单次和多次给药后，本品暴露量（ C_{max} 和 AUC）的增加比例略高于剂量增加比例。但是这个分析有局限性，因大部分数据来自于 600 mg 剂量组，其他剂量组的样本量小。

特殊人群

肾损害

还在一项 14 例肾功能正常（绝对肾小球滤过率（aGFR）≥90 mL/min）、8 例轻度肾损害（aGFR 60 至<90 mL/min）、6 例中度肾损害（aGFR 30 至<60 mL/min）、7 例重度肾损害（aGFR 15 至<30 mL/min）和 3 例终末期肾脏疾病（ESRD；aGFR<15 mL/min）非癌症受试者接受 400 mg/天本品单次口服给药的肾损害研究中，评估了肾功能对本品药代动力学的影响。

与肾功能正常受试者相比，轻度、中度和重度肾损害受试者的 AUC_{inf} 分别增加到 1.62 倍、1.94 倍和 2.67 倍， C_{max} 分别增加到 1.80 倍、1.79 倍和 2.30 倍。ESRD 受试者的数量较少，因此未计算其倍数差值（见用法用量）。

轻度或中度肾损害患者无需调整剂量。也在癌症患者中评估了肾功能对本品药代动力学的影响。根据对 438 例肾功能正常（eGFR≥90 mL/min/1.73 m²）、488 例轻度肾损害（eGFR 60 至<90 mL/min/1.73 m²）和 113 例中度肾损害（eGFR 30 至<60 mL/min/1.73 m²）患者进行的群体药代动力学分析结果，轻度和中度肾损害对本品的暴露量没有影响。另外，在对多项癌症患者接受本品 600 mg 单次口服给药或多次口服给药研究（MONALEESA-7、CLEE011X2101 和 CLEE011X2107）获得的 PK 数据进行的亚组分析中，将轻度或中度肾损害患者接受本品单次给药或在稳态下的 AUC 和 C_{max} 与肾功能正常患者进行了对比，表明轻度或中度肾损害对本品的暴露量不存在有临床意义的影响（见用法用量）。

肝损害

轻度肝损害（Child-Pugh A 级）患者无需调整剂量；中度（Child-Pugh B 级）和重度（Child-Pugh C 级）肝损害患者需调整剂量，推荐的起始剂量为 400 mg。根据在肝损害患者中进行的药代动力学试验，轻度肝损害对本品的暴露量没有影响。在中度肝损害（几何平均比： C_{max} : 1.44； AUC_{inf} : 1.28）和重度肝损害（GMR: C_{max} : 1.32； AUC_{inf} : 1.29）患者中，本品

的平均暴露量增幅小于 2 倍。对 160 例肝功能正常患者和 47 例轻度肝损害患者进行群体药代动力学分析，结果表明，轻度肝损害对本品的暴露量没有影响，这进一步支持了专项肝损害研究的结果（见用法用量）。

年龄、体重、性别和人种的影响

群体药代动力学分析显示，年龄、体重、性别或人种对本品的全身暴露量没有临床相关影响，无需调整给药剂量。

老年患者

在 III 期研究中接受本品给药的 334 例患者（MONALEESA 2，本品+来曲唑组）中，150 例患者（44.9%）的年龄 \geq 65 岁，35 例患者（10.5%） \geq 75 岁。在 III 期研究中接受本品给药的 483 例患者（MONALEESA 3，本品+氟维司群组）中，226 例患者（46.8%）的年龄 \geq 65 岁，65 例患者（13.5%） \geq 75 岁。总体而言，没有观察到本品在这些老年患者与年轻患者之间存在安全性或有效性差异（见用法用量）。

相互作用

CYP3A 强效抑制剂：在健康受试者中使用利托那韦（CYP3A 强效抑制剂）进行一项药物相互作用研究。与本品单独给药相比，在单次使用 400 mg 本品后联用利托那韦（100 mg b.i.d，持续给药 14 天）时可使本品 C_{max} 和 AUC_{inf} 分别增加到 1.7 倍和 3.2 倍。LEQ803（本品的主要代谢物，不足母体暴露量的 10%）的 C_{max} 和 AUC_{last} 分别下降 96% 和 98%。基于 PBPK 模拟结果表明，联用 CYP3A4 中效抑制剂（红霉素）可能会使本品 400 mg 单次给药后的 C_{max} 和 AUC 分别增加 1.3 倍和 1.9 倍（见用法用量、注意事项及药物相互作用）。

CYP3A 强效诱导剂：在健康受试者中使用利福平（CYP3A4 强效诱导剂）进行了一项药物相互作用研究。与本品单独给药相比，在单次使用 600 mg 本品后联用利福平（600 mg 每日 1 次，持续给药 14 天）可使本品 C_{max} 和 AUC_{inf} 分别降低 81% 和 89%。LEQ803 C_{max} 增加到 1.7 倍， AUC_{inf} 降低 27%。PBPK 模拟结果表明，CYP3A 中效诱导剂（依法韦仑）可能会使本品单次给药后的 C_{max} 和 AUC 分别下降 37% 和 60%（见药物相互作用）。

细胞色素 P450 酶（CYP3A4 和 CYP1A2 底物）：在健康受试者中使用咪达唑仑（敏感的 CYP3A4 底物）和咖啡因（敏感的 CYP1A2 底物）进行了一项药物鸡尾酒药物相互作用研究。与咪达唑仑和咖啡因单独给药相比，本品多次给药（400 mg 每日一次，持续给药 8 天）可分别使咪达唑仑 C_{max} 和 AUC_{inf} 增加到 2.1 倍和 3.8 倍。PBPK 模拟结果表明，本品在 600 mg 剂量下可使咪达唑仑 C_{max} 和 AUC 分别增加到 2.4 倍和 5.2 倍。

本品多次给药对咖啡因的影响很小：咖啡因 C_{max} 下降 10%， AUC_{inf} 仅增加 20%。PBPK 模拟结果表明，本品在 600 mg 的剂量下对 CYP1A2 底物仅有弱抑制作用（见药物相互作用）。

本品在临床相关浓度下对 CYP2E1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 没有抑制作用，对 CYP1A2、CYP2C9 和 CYP2D6 也没有明显的时间依赖性抑制作用。在体外，本品在临床相关浓度下对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 或 CYP3A4 没有诱导作用（见药物相互作用）。

增加胃 pH 值的药物：本品在 pH 4.5 或 4.5 以下以及生物相关培养基（pH 5.0 和 6.5）中的溶解度较高。未在临床试验中评估本品与可增加胃 pH 值的药品联用时的效果；但是，在群体药代动力学分析和使用 PBPK 模型进行模拟时均未观察到本品吸收情况受到影响（见用法用量及药

物相互作用)。

来曲唑：乳腺癌患者临床试验数据和群体 PK 分析表明，本品和来曲唑联用后没有产生药物相互作用。

阿那曲唑：乳腺癌患者临床试验数据表明，本品和阿那曲唑联用后没有产生具有临床相关性的药物相互作用。

氟维司群：乳腺癌患者临床试验数据表明，与本品联用后，氟维司群对本品暴露量没有产生具有临床相关性的影响。

他莫昔芬：乳腺癌患者临床试验数据表明，与本品联用后，他莫昔芬暴露量约增加到 2 倍。

本品对转运蛋白的影响：体外评价表明，本品在临床相关浓度下抑制药物转运蛋白 P-gp、OATP1B1/B3、OCT1 和 MATE2K 活性的可能性较低。本品在临床相关浓度下可抑制 BCRP、OCT2、MATE1 和人类 BSEP (见药物相互作用)。

转运蛋白对本品的影响：根据体外数据，P-gp 和 BCRP 介导的转运不太可能影响本品在治疗剂量下的口服吸收程度。本品在体外不是肝摄取转运蛋白 OATP1B1/1B3 或 OCT-1 的底物 (见药物相互作用)。

【临床试验】

研究 CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

在一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床的研究中，通过联用本品或安慰剂与他莫昔芬和戈舍瑞林或非甾体芳香化酶抑制剂 (NSAI) 和戈舍瑞林治疗 HR 阳性、HER2 阴性的晚期乳腺癌绝经前和围绝经期女性，对本品进行评价。

共计 672 例患者随机接受本品 600 mg+他莫昔芬或 NSAI+戈舍瑞林 (n=335) 或安慰剂+他莫昔芬或 NSAI+戈舍瑞林 (n=337) 治疗，并根据是否存在肝脏和/或肺部转移 (是 vs.否)、既往是否接受过晚期疾病化疗 (是 vs.否) 和内分泌联用药物类别 (NSAI 和戈舍瑞林 vs.他莫昔芬和戈舍瑞林) 对受试者进行分层。两个研究组的人口统计学和基线疾病特征均衡且相当。

他莫昔芬 20 mg 或 NSAI (来曲唑 2.5 mg 或阿那曲唑 1 mg) 每日一次持续口服，戈舍瑞林 3.6 mg 在每个周期 (为期 28 天) 第 1 天皮下注射，联用本品 600 mg 或安慰剂每日一次持续口服 21 天，之后停药 7 天，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。安慰剂组患者在研究期间或疾病进展后不得交叉接受本品。患者不得变更内分泌治疗方案。

入组研究患者的中位年龄为 44 岁 (范围：25-58 岁)，27.7% 患者的年龄小于 40 岁。大多数患者为高加索人 (57.7%)、亚洲人 (29.5%) 或黑人 (2.8%)，几乎所有患者 (99.0%) 的 ECOG 体能状态评分均为 0 或 1 分。在这 672 例患者中，加入研究前有 32.6% 的患者曾接受过辅助化疗，18.0% 的患者曾接受过新辅助化疗，39.6% 的患者曾接受过辅助内分泌治疗，0.7% 的患者曾接受过新辅助内分泌治疗；40.2% 的患者存在新发转移性疾病，23.7% 的患者仅有骨病灶，56.7% 的患者有内脏疾病。

主要分析

使用 RECIST v1.1，根据研究者对全分析集 (所有接受随机化的患者) 的评估，并在随机选择的约 40% 的接受随机化的患者 (BIRC) 中得到盲态独立中心影像学评估的确认后，在观察到 318 起无进展生存期 (PFS) 事件后，达到了研究的主要终点。进行主要 PFS 分析时的中位随访时间为 19.2 个月。

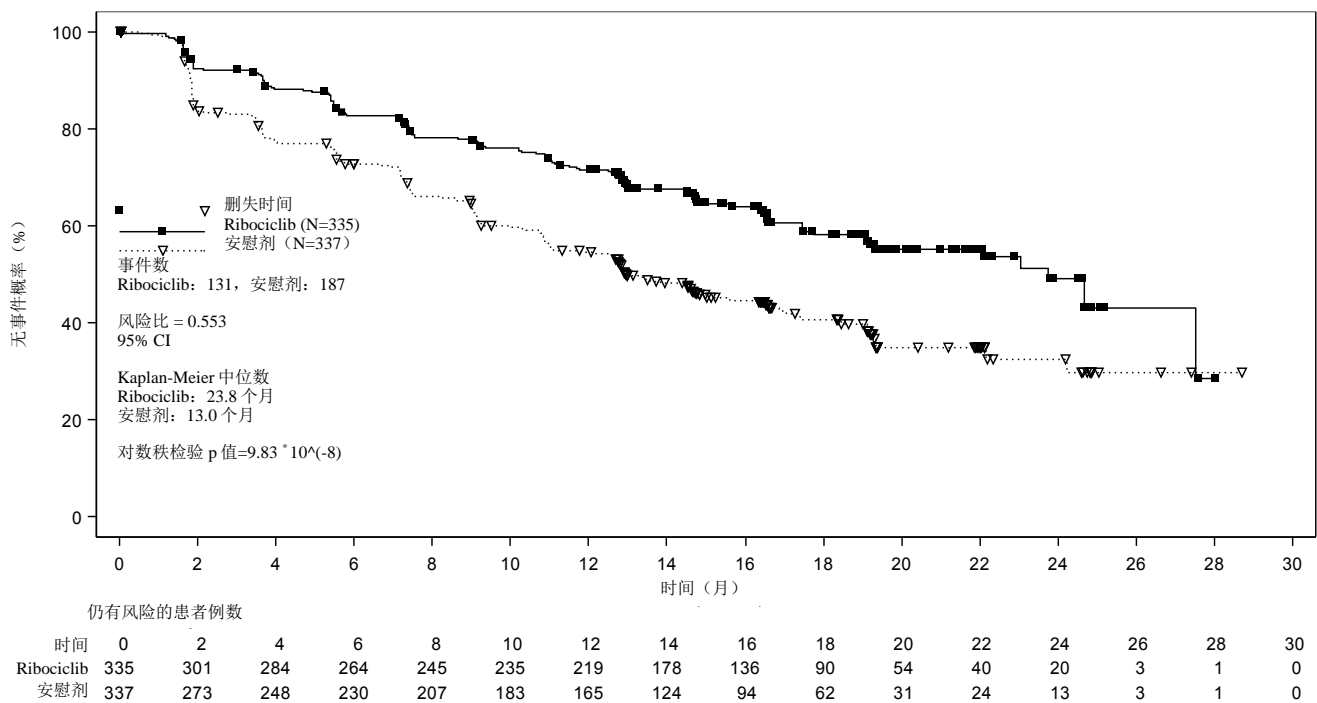
在总体研究人群中，本品+他莫昔芬或 NSAI 组和安慰剂+他莫昔芬或 NSAI 组中位 PFS（95%CI）分别为 23.8 个月（19.2, NE）和 13.0 个月（11.0, 16.4；HR: 0.553；单侧分层对数秩检验的 p 值： 9.83×10^{-8} ）。疗效结果见图 4 的 PFS Kaplan-Meier 曲线。

基于 BIRC 获得的结果可用于支持根据研究者评估得出的主要疗效结果（HR: 0.427；95% CI: 0.288, 0.633）。

本品组研究者根据 RECISTv1.1 评估的总缓解率（ORR）（40.9%；95%CI: 35.6, 46.2）高于安慰剂组（29.7%；95%CI: 24.8, 34.6；p = 0.00098）（见表 16）。

预先指定的主要 QoL 指标为至总体健康状况恶化的时间（TTD）。明确恶化 10% 的定义为 EORTC QLQ-C30 总体健康量表评分相比基线至少恶化 10%，后续治疗期间评分相比此阈值也未曾改善，或因任何原因导致死亡。本品+他莫昔芬或 NSAI 组可至 EORTC QLQ-C30 总体健康量表评分恶化时间长于安慰剂+他莫昔芬或 NSAI 组（中位数：不可估计 vs. 21.2 个月；HR: 0.699；[95% CI: 0.533, 0.916]；p=0.004）。

图 4 MONALEESA-7 (E2301) 中基于研究者评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 图 (FAS; 截止日期 2017 年 8 月 20 日)



对 495 例接受本品或安慰剂联合 NSAI+戈舍瑞林的患者进行预先指定的亚组分析后发现，本品+NSAI 亚组和安慰剂+NSAI 亚组的中位 PFS（95%CI）分别为 27.5 个月（19.1, NE）和 13.8 个月（12.6, 17.4；HR: 0.569）。疗效结果总结见表 15，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 5。由于存在 QTc 间期延长的风险，不建议将本品与他莫昔芬联用（见注意事项）。在本品+NSAI 亚组中，年龄、人种、既往是否接受过辅助/新辅助化疗或激素治疗、是否累及肝脏和/或肺部以及是否仅有骨转移亚组间的结果一致。

在 NSAI 亚组中，本品组或安慰剂组均未达到中位至缓解时间（TTR），本品组和安慰剂组 6 个月时的缓解概率分别为 34.7%（95%CI: 29.0, 41.1）和 23.7%（95%CI: 18.8, 29.6），表明本品组早期获益患者比例高于安慰剂组。

在NSAI亚组中，本品组未达到中位缓解持续时间（DOR；95%CI：18.3个月，NE），安慰剂组DOR为17.5个月（95%CI：12.0，NE）。在确认完全缓解或部分缓解的患者中，12个月时本品组和安慰剂组后续进展概率分别为23.5%（95%CI：15.6，34.5）和36.4%（95%CI：25.6，49.8）。

表 15 MONALEESA-7 (E2301) 接受NSAI治疗患者中基于研究者评估的主要疗效结果 (PFS; 截止日期2017年8月20日)

	本品+NSAI+戈舍瑞林 N=248	安慰剂+NSAI+戈舍瑞林 N=247
无进展生存期 ^a		
中位PFS (95% CI)	27.5 (19.1, NE)	13.8 (12.6, 17.4)
风险比 (95% CI)	0.569 (0.436, 0.743)	

CI=置信区间; N=患者例数; NE=不可估计。
^a -基于研究者影像学评估的PFS

图 5 基于研究者评估的PFS的Kaplan-Meier图-研究MONALEESA-7 (E2301) 接受NSAI治疗的患者 (截止日期2017年8月20日)

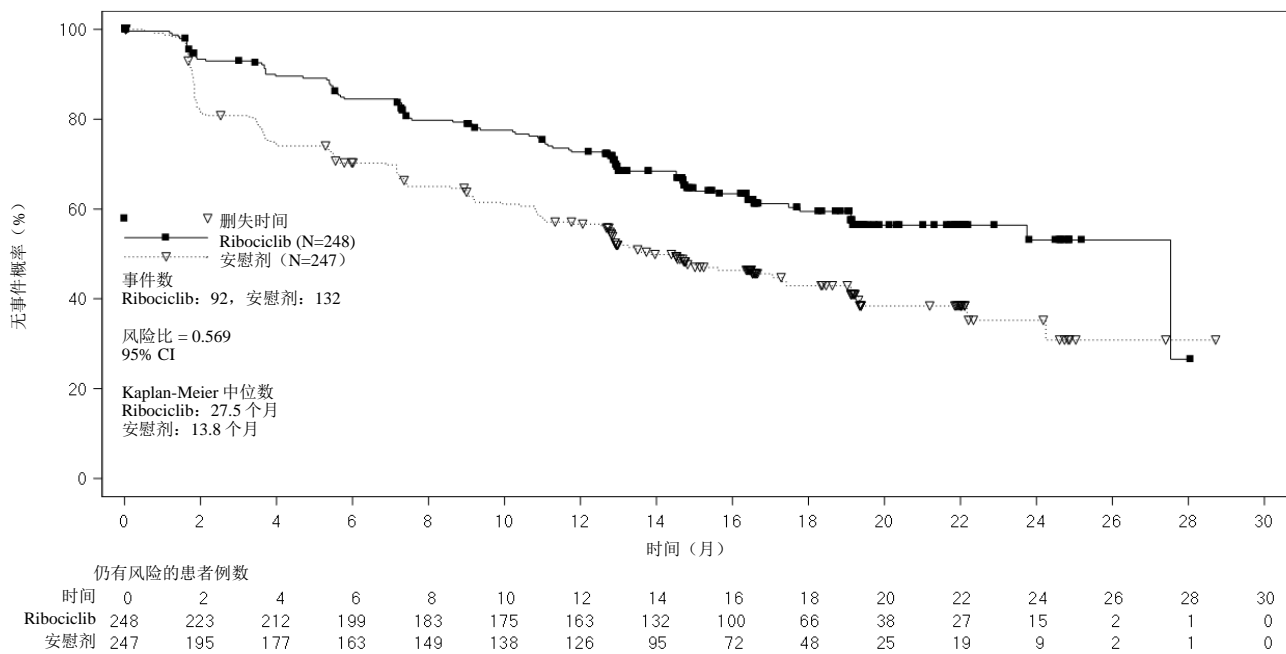


表 16 MONALEESA-7 (E2301) 接受NSAI治疗患者中基于研究者评估的的疗效结果 (ORR, CBR) (截止日期2017年8月20日)

分析	本品+NSAI+戈舍瑞林 (%, 95% CI)	安慰剂+NSAI+戈舍瑞林 (%, 95% CI)
全分析集	N=248	N=247
总缓解率 ^a	39.1 (33.0, 45.2)	29.1 (23.5, 34.8)
临床获益率 ^b	80.2 (75.3, 85.2)	67.2 (61.4, 73.1)
有可测量病灶的患者	N=192	N=199
总缓解率 ^a	50.5 (43.4, 57.6)	36.2 (29.5, 42.9)
临床获益率 ^b	81.8 (76.3, 87.2)	63.8 (57.1, 70.5)

^oORR: 完全缓解+部分缓解的患者比例

^pCBR: 完全缓解+部分缓解+ (疾病稳定或未完全缓解/疾病无进展时间 \geq 24周) 的患者比例

最终 OS 分析

在第二次 OS 分析时 (截止日期 2018 年 11 月 30 日), 该研究满足了关键次要终点, OS 显示出有统计学意义的改善。

经证实的 OS 获益在各探索性亚组中保持一致, 且两个治疗组的安全性特征仍然与主要分析结果一致。

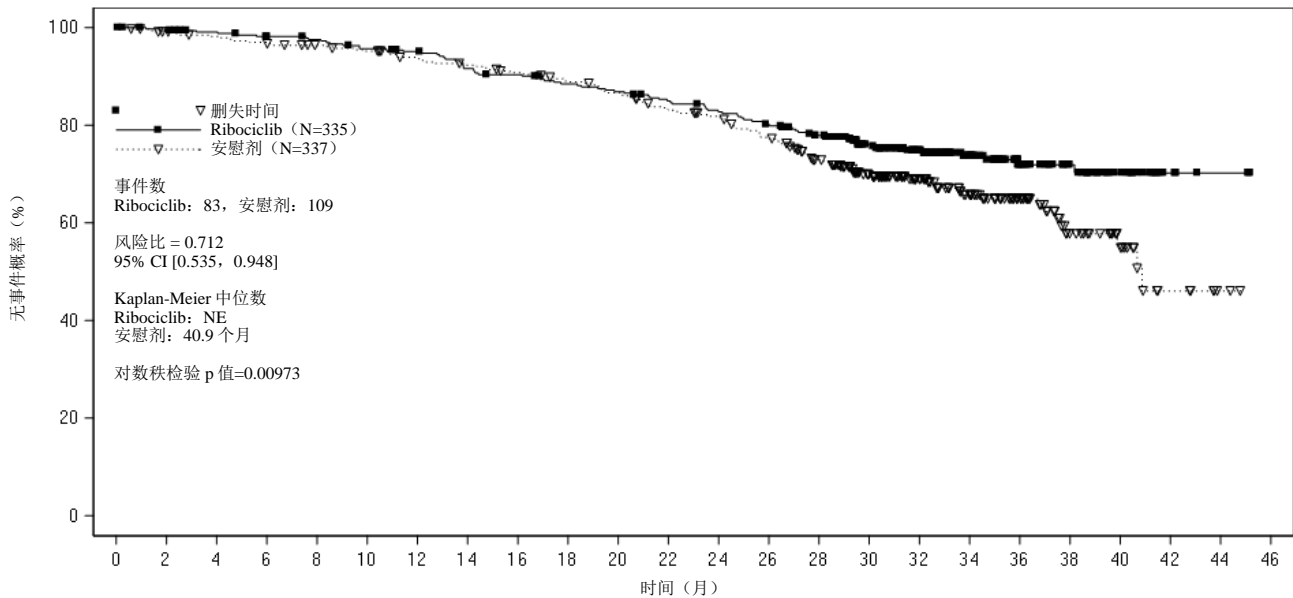
表 17 以及图 6 和 7 提供了更为成熟的总生存期数据更新 (截止日期 2018 年 11 月 30 日)。

表 17 MONALEESA-7 (E2301) 的疗效结果 (OS; 截止日期 2018 年 11 月 30 日)

总生存期, 总体研究人群	Ribociclib 600 mg N=335	安慰剂 N=337
事件数 - n [%]	83 (24.8)	109 (32.3)
中位 OS [月] (95% CI)	NE (NE, NE)	40.9 (37.8, NE)
HR (95% CI)	0.712 (0.535, 0.948)	
p 值 ^a	0.00973	
总生存期, NSAI 亚组	Ribociclib 600 mg N=248	安慰剂 N=247
事件数 - n [%]	61 (24.6)	80 (32.4)
中位 OS [月] (95% CI)	NE (NE, NE)	40.7 (37.4, NE)
HR (95% CI)	0.699 (0.501, 0.976)	

CI=置信区间, NE=不可估计, N=患者例数, NSAI =非甾体芳香化酶抑制剂
a 按照肺和/或肝转移、晚期疾病的既往化疗和基于 IRT 的激素联合治疗分层的对数秩检验中获得单侧 p 值。

图 6 MONALEESA-7 (E2301) 中 OS (FAS) 的 Kaplan Meier 图 (截止日期 2018 年 11 月 30 日)

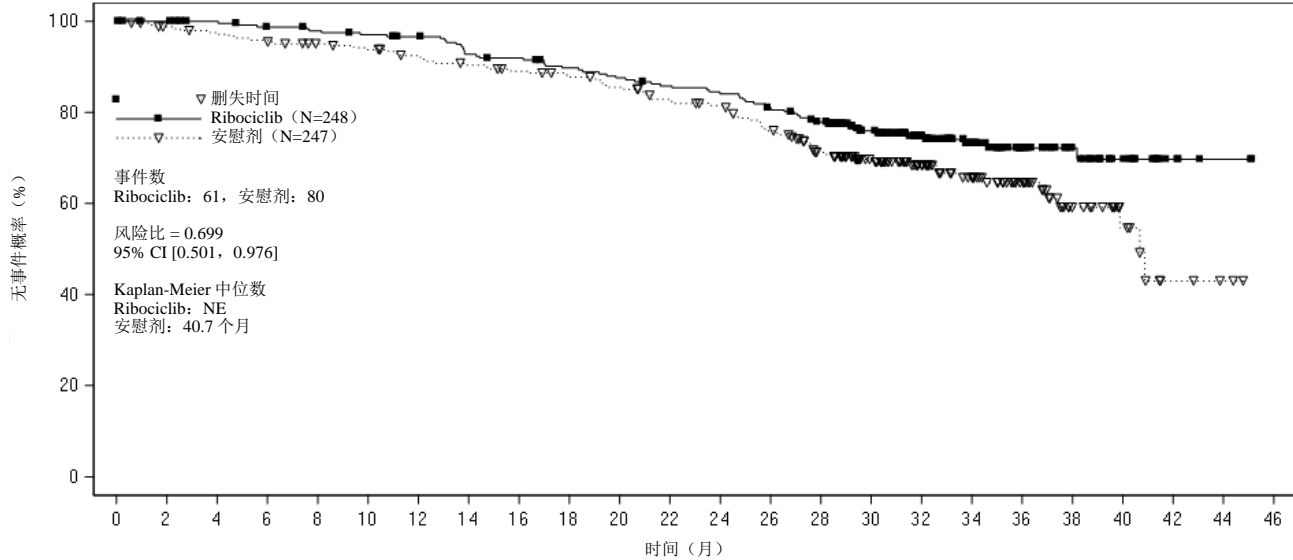


仍有风险的患者例数

时间	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Ribociclib	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	266	258	249	236	193	155	110	68	43	25	7	3	0
安慰剂	337	330	325	321	314	309	301	295	288	280	272	258	251	235	210	166	122	92	62	33	19	7	2	0

对数秩检验和 Cox 模型均按照肺部和/或肝脏转移、晚期疾病的既往化疗和基于 IRT 的激素联合治疗分层

图 7 MONALEESA-7 (E2301) 接受 NSAI 治疗患者的 OS 的 Kaplan Meier 图 (截止日期 2018 年 11 月 30 日)



仍有风险的患者例数

时间	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Ribociclib	248	245	241	236	233	230	226	216	213	206	201	196	192	184	174	142	113	80	49	29	16	5	2	0
安慰剂	247	240	236	232	225	221	215	209	204	199	193	183	179	165	145	116	87	67	46	24	12	4	2	0

基于未分层 Cox 模型得到风险比。

此外，总体研究人群中，Kisqali 组患者在下一个治疗中的至疾病进展时间或至死亡时间（PFS2）长于安慰剂组的患者（HR：0.692（95% CI：0.548，0.875））。安慰剂组的中位 PFS2 为 32.3 个月（95% CI：27.6，38.3），Kisqali 组未达到中位 PFS2（95% CI：39.4，NE）。NSAI 亚组观察到类似结果（HR：0.660（95% CI：0.503，0.868）；中位 PFS2：安慰组为 32.3 个月（95% CI：26.9，38.3），ribociclib 组未达到（95% CI：39.4，NE）。

【药理毒理】

药理作用

瑞波西利是细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）4 和 6 的选择性抑制剂。这些激酶与细胞周期蛋白 D 结合后被激活，在促进细胞周期进程和细胞增殖的信号传导通路中发挥着重要作用。细胞周期蛋白 D-CDK4/6 复合物通过视网膜母细胞瘤蛋白（pRb）的磷酸化调控细胞周期进程。

在体外，瑞波西利可降低 pRb 磷酸化水平，导致细胞周期 G1 期停滞并抑制乳腺癌细胞系的增殖。在体内，异种移植人肿瘤细胞的大鼠单药给予瑞波西利可见肿瘤体积减少，这与抑制 pRb 磷酸化相关。在患者来源的雌激素受体阳性乳腺癌异种移植模型中，与单药相比，瑞波西利和雌激素抑制剂（例如来曲唑）联合给药可导致肿瘤生长抑制增加。此外，在雌激素受体阳性乳腺癌异种移植模型中，瑞波西利和氟维司群联合给药可抑制肿瘤生长。

毒理研究

遗传毒性：

瑞波西利的 Ames 试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠自交配前 14 天至妊娠后第 1 周，经口给予瑞波西利，在剂量高达 300mg/kg/天[以药物暴露量（AUC）计，约为最高推荐剂量 600mg/天的 0.6 倍]时，未见对生殖功能、生育力和早期胚胎发育的影响。

尚未在雄性大鼠体内进行瑞波西利的生育力研究。在大鼠 26 周和犬 39 周（每个周期给药 3 周，每天给药，停药 1 周）重复经口给药毒性试验中，可见睾丸萎缩性变化，包括大鼠和犬的睾丸生精小管上皮退化、精子减少和管腔细胞碎片，以及大鼠附睾上皮空泡化。在大鼠中剂量 ≥ 75 mg/kg 和犬中剂量 ≥ 1 mg/kg 时可见上述变化，以 AUC 计，分别为最高推荐每日剂量 600 mg/天的 1.4 和 0.03 倍。这些变化与瑞波西利直接抑制睾丸生殖细胞的增殖有关，导致曲细精管萎缩，在 4 周停药期后，在大鼠和犬中可见恢复趋势。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于 GD6~GD17 每天一次经口给予瑞波西利 50、300 和 1000 mg/kg/天。给药剂量为 300mg/kg/天（以 AUC 计，约为最高推荐剂量 600mg/天的 0.6 倍）时，可见母体体重增重减少和胎仔体重下降，伴随因胎仔体重降低导致的骨骼变化。50 与 300mg/kg/天，未引起胚胎-胎仔的变异与畸形。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔于 GD7~GD20 每天一次经口给予瑞波西利 10、30 和 60 mg/kg/天。给药剂量 ≥ 30 mg/kg/天（以 AUC 计，约为最高推荐剂量 600mg/天的 1.5 倍）时，可见胎仔异常（畸形以及外表、内脏和骨骼变异）和胎仔生长异常（胎仔体重降低）发生

率增加，包括肺叶减少/变小、降主动脉与主动脉弓上出现额外血管、小眼、膈疝、副叶缺失或（部分）肺叶融合、肺副叶减少/变小、额外/退化的第 13 肋骨、舌骨畸形、舌骨翼弯曲、拇指中的趾骨数量减少。没有证据表明胚胎-胎仔的死亡率增加。给药剂量 ≤ 30 mg/kg/天时，未见母体毒性。

哺乳期大鼠经口给予瑞波西利 50mg/kg，瑞波西利在乳汁中的暴露量比母体血浆中的暴露量高 3.56 倍。

致癌性：

在一项为期 2 年的大鼠研究中评估了瑞波西利的致癌性。

雌雄大鼠经口给予瑞波西利 2 年， ≥ 300 mg/kg/天剂量组雌性大鼠可见子宫/宫颈的内膜上皮肿瘤和腺体及鳞状上皮增生的发生率增加，50 mg/kg/天剂量组雄性大鼠可见甲状腺滤泡性肿瘤的发生率增加。观察到肿瘤变化的雌性和雄性大鼠的稳态平均暴露量（AUC_{0-24h}）分别是接受推荐剂量 600 mg/天剂量组患者暴露量的 1.2 倍和 1.4 倍，是 400 mg/天剂量组患者暴露量的 2.2 倍和 2.5 倍。

其他非肿瘤性增生性变化包括 ≥ 5 mg/kg/天和 50 mg/kg/天剂量组雄性大鼠的肝脏改变（嗜碱性和透明细胞）增加和睾丸间质（Leydig）细胞增生。

对子宫/子宫颈和睾丸间质（Leydig）细胞的影响可能与 CDK4 抑制垂体催乳素细胞功能、改变下丘脑-垂体-性腺轴从而引起的长期低催乳素血症有关。

雄性动物中甲状腺改变的潜在机制包括肝脏中啮齿类动物特异性微粒体酶诱导和/或继发于持续性靶向低催乳素血症的下丘脑-垂体-睾丸-甲状腺轴失调。

该机制引起的人体内雌激素/孕激素比值的任何潜在增加将通过伴随抗雌激素治疗对雌激素合成的抑制作用进行抵消，如在人体中，瑞波西利适用于与抗雌激素药物联合使用。

考虑到啮齿类动物和人类在催乳素合成和作用方面存在重大差异，预期该作用方式不会对人类产生影响。

其他毒性：

犬心血管安全药理学试验结果显示，引起 QTc 间期延长的剂量和浓度与患者接受 600mg 推荐剂量的暴露相似。暴露量增加（大约为预期临床 C_{max} 的 5 倍）时，有可能诱发室性早搏（PVC）发生。

【贮藏】

不超过 30℃ 保存。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

聚氯乙烯/聚三氟氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装

21 片/盒；42 片/盒；63 片/盒。

【有效期】

36 个月

24/25

【执行标准】

【批准文号】

【上市许可持有人】

名称：Novartis Pharma Schweiz AG

注册地址：6343 Risch, Switzerland

【生产企业】

企业名称：Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.

生产地址：10 Tuas Bay Lane, 637461 Singapore, Singapore

包装企业名称：Novartis Pharma Stein AG

包装地址：Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

【境内联系人】

名称：北京诺华制药有限公司

注册地址：北京市昌平区永安路 31 号

邮政编码：102200

电话号码：400 818 0600

800 990 0016（仅供座机拨打）

传真号码：010-65057099

网址：www.novartis.com.cn