

擊痛利<sup>®</sup> 200 毫克膜衣錠

**KISQALI**® 200mg Film-Coated Tablets

### 1 適應症及用法 KISOALL滴田於

- 與芳香環轉化酶抑制劑併用,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 部晚期或轉移性乳瘍的停經前/正在停經或停經後婦女之初始內分泌治療;或是 · 與 fulvestrant 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
- 線針對晚期乳癌的內分泌治療後疾病進展之病人」[請參見「臨床試驗」(13) MONALEESA-3: KISQALI 併用

# 2 用法用量

### 2.1 劑量及給藥方式

KISQALI 的建議劑量為每日一次口服 600 毫克 ( 三顆 200 毫克膜衣錠 ) 連續 21 天,之後暫停治療 7 天,一個完整療 程共計 28 天。KISOALI 可隨餐或空腹服用 / 請參見「臨床藥理學」(11.3)]。

與 KISOALI 合併使用時的芳香環轉化酶抑制劑建議劑量,請參閱芳香環轉化酶抑制劑的仿單資訊

與 KISOALI 合併使用時,在第 1、15、29 天給予 fulvestrant,此後則為每月一劑 fulvestrant,建議劑量為 500 mg。 請參閱 fulvestrant 的仿單資訊

接受 KISQALI 併用芳香環轉化酶抑制劑或 fulvestrant 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。

病人應在每天大約相同時間服用 KISQALI 和 letrozole,最好在早晨。

如果病人在服藥後嘔叶或錯過一劑,當天不需補服另一劑,應根據正常服藥時間服用下一劑。KISOALI 藥錠應整顆 吞服(吞服前不可咀嚼、壓碎或剝開藥錠)。藥錠若裂開、破碎或不完整,請勿服用

### 22劑量調整 不良反應的劑量調素

不良反應的建議劑量調整,請參見表1。

## 表 1:不良反應的建議劑量調整

等級	KISQALI	
	劑量	錠劑顆數
起始劑量	每日 600 毫克	三顆 200 毫克錠劑
第一次降低劑量	每日 400 毫克	兩顆 200 毫克錠劑
第二次降低劑量	每日 200 毫克 *	一顆 200 毫克錠劑
* 若須進一步調降劑量至每日低於 200 毫克	,請停止治療。	

關於控制特定不良反應時的中斷劑量、降低劑量或停止 KISQALI 治療建議,請參見表 2、表 3、表 4、表 5。 KISQALI 的劑量調整,建議以個別病人的安全性和耐受性為準。

### 丰 2 · 喀山州白血球湖小的剩景調敷和唐署

表 2:嗜甲性日皿球	减少的劑重調整和處直			
	第1或2級	第 3 級	第3級嗜中性白血球	第 4 級
	(ANC 1000/mm <sup>3</sup> -	(ANC 500 -	減少伴隨發燒 *	$(ANC < 500/mm^3)$
	<lln)< td=""><td><math>&lt; 1000/mm^3</math>)</td><td></td><td></td></lln)<>	$< 1000/mm^3$ )		
	不需調整劑量。	中斷劑量直到復原	中斷劑量直到嗜中性	中斷劑量直到復原
		至≤第2級。以相	白血球減少復原至	至≤第2級。將劑量
		同劑量等級重新開	≤ 第2級,將劑量降	降低一級重新開始
		始 KISQALI 治療。	低一級重新開始	KISQALI 治療。
嗜中性白血球減少		如果再度發生第3級	KISQALI 治療。	
		毒性,請中斷劑量直		
		到復原,然後將劑量		
		降低一級重新開始		
		KISQALI 治療。		
	開始 KISQALI 治療前原	應先檢驗全血球計數 (CB	BC) ·	
	CBC 的監測時間點包括	<ul><li>長:最初2個療程每2調</li></ul>	監測一次; 後續 4 個療利	早於展開治療時淮 行監

: 個撩桯每 2 週監測一次;後續 4 個撩桯於展開治療時進 行監 測;此外則視臨床需要進行監測 \*第 3 級嗜中性白血球減少伴隨單次發燒 > 38.3°C,或 38°C 以上超過 1 小時且 / 或併發感染。依據 CTCAE 第 4.03 版分級。CTCAE

ANC = 絕對嗜中性白血球數量; LLN = 正常值下降

# 表 3:肝膽毒性的劑量調整和處置

(AST) / 丙胺酸轉胺 酶 (ALT) 較基準點* 升高,但總膽紅素 增加未超過 2 倍正 常值上限 (ULN) (ULN) (XE) 中斷劑量直到復 原至 < 基準點等級, 然後以相同劑量等級 新開始治療。如果再 度發生第 3 級毒性, 則停止 KISQALI 治療。 基準點* 時為第 2 級:不需中斷劑量。					
天門冬胺酸轉胺酶 不需調整劑量。 (AST)/ 丙胺酸轉胺酶 (ALT) 較基準點* 時 < 第 2 級: 中斷劑量直到復原至 < 基準點*等級,然 6 終將劑量降低一級重新開始治療。如果再度發生第 2 級毒性,則將劑量降低一級重新開始 KISQALI 治療。					
(AST)/ 丙胺酸轉胺酶 (ALT) 較基準點* 等級,然 (B至 < 基準點等級,然 (B)		(> ULN - 3 x ULN)	(> 3 全 5 x ULN)	(> 5 全 20 x ULN)	(> 20 x ULN)
	(AST)/ 丙胺酸轉胺酶 (ALT) 較基準點*升高,但總膽紅素增加未超過2倍正	不需調整劑量。	級:中斷劑量直到復原至≤基準點等級,然後以相同劑量等級重新開始 KISQALI治療。如果再度發生第2級毒性,則將劑量降低一級重新開始 KISQALI治療。	< 基準點*等級,然 後將劑量降低一級重 新開始治療。如果再 度發生第3級毒性, 則 停止 KISQALI 治	停止 KISQALI 治療。

同時出現 AST/ALT 如果病人出現 ALT/AST > 3 x ULN 伴隨總膽紅素 > 2 x ULN (不論基準等級為何),應停 升高伴隨 總膽紅素 止 KISQALI 治療。 增加,但未出現膽

開始 KISOALI 治療前應先進行肝功能檢驗 (LFT) LFT 的監測時間點包括:最初 2 個療程每 2 週監測一次;後續 4 個療程於展開治療時進行監測;此外則視臨床需 要進行監測

如果發現 ≥ 第2級的異常,建議增加監測頻率

\* 基進點 = 開始治療前 依據 CTCAE 第 4.03 版分級

AST = 天門冬胺酸轉胺酶; ALT = 丙胺酸轉胺

## 表 4:QT 延長的劑量調整和處置

心電圖出現 QTcF > 480 msec 1. 中斷 KISQALI 治療 2. 如果 OTcF 延長恢復至 < 481 msec, 再以相同劑量等級重新開始治療 3. 如果再度發生 QTcF ≥ 481 msec,應中斷劑量直到 QTcF 恢復至 < 481 msec; 然後將劑量降低一級重新開始 KISQALI 治療

心電圖出現 QTcF > 500 msec 1. 如果在至少 2 次不同的心電圖中 (同一次返診中), QTcF 超過 500 msec, 則中

2. 如果 QTcF 延長恢復至 < 481 msec, 則將劑量降低一級重新開始治療

如果 OTcF 間期延長超過 500 msec, 或較基準點增加超過 60 msec, 日合併出現 尖端扭轉型室性心搏渦速 (Torsades de Pointes)、多型性心室心搏渦速、原因不明 的昏厥或嚴重心律不整的徵象/症狀,須永久停止 KISOALI 治療。

開始治療前應先評估心雷圖 (ECC

心電圖的評估時間點包括:第1個療程的第14天左右再評估一次;第2個療程展開治療時評估一次;此後則視臨床需要進行評估。 治療期間任何時間點發生 (QTcF) 延長的病人,建議增加心電圖的檢查頻率 QTcF = 依據 Fridericia's 公式矯正後的 QT 間期。

## 表 5: 其他毒性的劑量調整和處置 \*

· · /(104)126)71	11100000		
	第1或2級	第3級	第 4 級
	不需調整劑量。視臨床需	中斷劑量直到復原至≤第	停止 KISQALI 治療。
	要展開適當的藥物治療和	1級,然後以相同劑量等	
其他毒性	監測。	級重新開始 KISQALI 治	
共心母江		療。	
		如果再度發生第3級毒	
		性,則將劑量降低一級重	
		新開始 KISQALI 治療。	

\* 指除了嗜中性白血球減少、肝膽毒性、QT 間期延長以外的其他毒性

依據 CTCAE 第 4.03 版分級。

請參閱併用的芳香環蘸抑制劑或 fulvestrant 的仿單資訊,瞭解發生毒性時之劑量調整進則及其他相關安全性資訊 併用強效 CYP3A 抑制劑時的劑量調整

應避免同時併用 KISQALI 與強效 CYP3A 抑制劑,可考慮使用對 CYP3A 抑制效力較弱的藥物 / 請參見「藥物交互 作用」(7.1)]。如果必須併用強效 CYP3A 抑制劑,應將 KISQALI 劑量降低為每日一次 200mg。如果停用強效抑制劑, 應將 KISQALI 劑量調整 (至少經過強效 CYP3A 抑制劑的 5 個半衰期後)至開始強效 CYP3A 抑制劑治療前的劑量 [ 請參見「藥物交互作用」(7.1) 及「臨床藥理學」(11.3)]

## 肝功能不全病人的劑量調整

輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 級 ) 病人,不需要調整劑量。中度 (Child-Pugh B 級 ) 和重度 (Child-Pugh C 級 ) 肝功能 不全病人, KISQALI 建議起始劑量為每日一次 400 mg / 請參見「特定族群使用」(8.6) 及「臨床藥理學」(11.3)]。 請參閱併用的芳香環酶抑制劑或 fulvestrant 的仿單資訊,瞭解有關肝功能不全病人的劑量調整 腎功能不全時的劑量修正

在輕度至中度腎功能不全的病人身上,並不需要調整劑量。重度腎功能不全的病人之建議起始劑量為每天一劑 200 mg KISQALI[請參閱「特殊族群之使用」(8.7)及「臨床藥理學」(11.3)]。

錠劑:200 mg ribociclib (相當於 254.40 mg 的 ribociclib succinate) 淺灰紫色、圓形、邊緣呈斜的膜衣錠,一面印有 「RIC」字樣,另一面印有「NVR」字樣

# 4 禁忌

# 5 警語及注意事項

已證實 KISQALI 會隨濃度而延長 QT 間期 [ 請參見「臨床藥理學」(12.2)]。根據治療期間出現的 QT 延 長嚴重度,可能需要如表 4 所述,中斷劑量、降低劑量或停止 KISQALI 治療 / 請參見「用法用量」(2.2) 及「藥物交互作用」(7.4)]。

針對接受 KISQALI 併用芳香環酶抑制劑或 fulvestrant 治療、且罹患晚期或轉移性乳癌病人所進行的 MONALEESA-2、MONALEESA-7、及 MONALEESA-3 研究中,1054 位病人中有 14 位 (1%) 出現基期 後 QTcF 數值高於 500 ms,有 59 位病人 (6%)的 QTcF 間隔比基期值延長了超過 60 ms。 這些心電圖變化可以經由劑量中斷而回復,且大部分事件都發生在治療的首4週內。未有多型性心室性

心律不整 (Torsades de Pointes) 的涌報個案。 在 MONALEESA-2 研究中, KISQALI 併用 letrozole 治療組中有一位病人 (0.3%) 猝死,這位病人出現第 3級低鉀血症及第2級QT延長。在 MONALEESA-7或 MONALEESA-3研究中則未發生猝死的案例/請

開始治療前應先進行心電圖評估。QTcF 低於 450 msec 的病人,才可開始 KISQALI 治療。心電圖的評 估時間點包 括:第 1 個療程的第 14 天左右再評估一次;第 2 個療程展開治療時評估一次;此後則視臨

應在開始治療前、前 6 個療程每次開始治療時,以及視臨床需要,監測血清電解質,包括血鉀、血鈣 血磷、血鎂。 如有異常應先矯治,之後再開始 KISQALI 治療 / 請參見「用法用量」(2.2)]。

已經出現 QTc 延長,或發生 QTc 延長風險相當高的病人,應避免使用 KISQALI

●控制不良或嚴重的心臟疾病,包括近期曾發生心肌梗塞、鬱血性心臟衰竭、不穩定型心絞痛和緩脈心

• 雷解質異常

KISQALI 應避免併用已知會使 QTc 間期延長的藥物或強效 CYP3A 抑制劑。

# 5.2 與 Tamoxifen 併用提高了 QT 期間延長

KISQALI 不宜與 tamoxifen 合併使用。在 MONALEESA-7 的研究結果中發現,相較於非類固醇芳香環 酶抑制劑 (NSAI) 併用安慰劑的子群組,tamoxifen 併用安慰劑子群組的 QTcF 平均值與基期值相比,增 加了超過 10 ms。在安慰劑組中,以 tamoxifen 治療的 90 位病人中有 6 位 (7%) 的平均值與基期值相比, 增加了超過 60 ms, 而以 NSAI 治療的病人均無。以 KISQALI 併用 tamoxifen 治療的 87 位病人中, 有 14 位 (16%) 的 QTcF 間隔與基期值相比,增加超過 60 ms,以 KISQALI 併用 NSAI 治療的 245 位病人中, 則有 18 位 (7%) 發生上述相同案例 [請參閱「臨床藥理學」(11.2)]。

## 53 肝膽毒性

在 MONALEESA-2、MONALEESA-7 及 MONALEESA-3 研究中曾觀察到轉胺酶增加的現象。在所有這 些研究中, KISQALI 和安慰劑組皆分別通報發生第 3 或 4 級 ALT (10% 相對於 2%) 和 AST (7% 相對於 2%) 增加

KISQALI 加上 芳香環酶抑制劑或 fulvestrant 治療組中出現≥第3級 ALT/AST 升高的病人,發生時間中 位數為 85 天。KISQALI 加上芳香環酶抑制劑或 fulvestrant 治療組中,緩解至≦第 2 級所需時間中位數 為 22 天。在 MONALEESA-2 及 MONALEESA-3 研究中,有 6 位病人 (1%) 發生 ALT 或 AST 同時上升 超過 ULN 達 3 倍以上,且總膽紅素 (TBL) 超過 ULN 達 2 倍以上,但鹼性磷酸酶正常,也沒有膽汁鬱積 的現象。這些病人在停用 KISQALI 後均獲得緩解。MONALEESA-7 研究中未發生此現象。

開始 KISQALI 治療前應先進行肝功能檢驗 (LFT)。LFT 的監測時間點包括:最初 2 個療程每 2 週監測-次;後續4個療程於展開治療時進行監測;此外則視臨床需要進行監測/請參見「用法用量」(2.2)]。 根據轉胺酶升高的嚴重度,可能需要如表 3:「肝膽毒性的劑量調整和處置」所述,中斷劑量、降低劑量 或停止 KISQALI 治療 [ 請參見「用法用量」(2.2)]。關於基準點時 AST/ALT 升高≥第 3 級病人的治療建

## 5.4 嗜中性白血球減少

在 MONALEESA-2、MONALEESA-7 及 MONALEESA-3 研究中,嗜中性白血球減少症是最常見的不 良反應 (74%)。以 KISQALI 併用一種芳香環酶抑制劑或 fulvestrant 治療的病人中,有 58% 病人出現第 3/4 級嗜中性白血球數目降低(根據實驗室檢驗結果)。在出現第2、3、或4級嗜中性白血球減少症的病 人中,出現第2級或以上嗜中性白血球減少的時間中位數為16天。在KISQALI併用芳香環酶抑制劑或 fulvestrant 治療組中,第3級或以上嗜中性白血球減少症的緩解(達到正常或第3級以下)所需時間中 位數為 12 天。以 KISQALI 併用一種芳香環酶抑制劑或 fulvestrant 治療的病人中,有 1% 病人出現嗜中

性白血球減少症合併發燒。因為嗜中性白血球減少症而停止治療的比例為 0.8%。

開始 KISQALI 治療前應先檢驗全血球計數 (CBC)。CBC 的監測時間點包括:最初 2 個療程每 2 週監測 一次:後續4個春程於展閱治療時進行監測:此外則視臨床季要進行監測。 根據嗜中性白血球減少的嚴重度,可能需要如表 2 所述,中斷劑量、降低劑量或停止 KISQALI 治療 / 請

參貝「田法田量」(2.2)1c

## 5.5 胚胎 - 胎兒毒性

根據動物試驗的結果及其作用機轉,KISQALI 用於懷孕女性會對胎兒造成傷害。在動物生殖試驗中,對 懷孕大鼠和兔子在器官形成期間施用 ribociclib,依據曲線下面積 (AUC) 判定,在母體暴露量分別達到 人類臨床暴露量 0.6 倍 和 1.5 倍時,會造成胚胎 - 胎兒毒性。必須告知懷孕女性關於胎兒的可能風險。 必須告知有生育能力的女性,在 KISQALI 治療期間與使用到最後一劑後至少 3 週內,應使用有效的避孕 措施[請參見「特定族群使用」(8.1, 8.3) 及「臨床藥理學」(11.1)]

## 6 不良反應

以下的不良反應,詳細說明請參見仿單的其他各節

• QT 間期延長 / 請參見「警語及注意事項」(5.1)]

● 肝膽毒性 / 請參見「警語及注意事項」(5.3)] • 嗜中性白血球減少 / 請參見「警語及注意事項」(5.4)]

6.1 臨床試驗觀察結果

由於各項臨床試驗的條件差異很大,一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率,並不能與另一種藥物在 臨床試驗中的不良反應發生率直接比較,也未必反映實際的不良反應發生率。

# MONALEESA-2: KISQALI 與 Letrozole 併用

依據 CTCAE (不良事件常用術語標準) 第 4.03 版分級。

1 肝功能檢驗結果異常:ALT 升高、AST 升高、血中膽紅素濃度升高

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

以下安全性資料來自 MONALEESA-2 研究,試驗中收納 668 名停經後女性,接受 KISQALI 加上 letrozole 治療或安慰劑加上 letrozole 治療。KISQALI 加上 letrozole 治療的持續時間中位數為 13 個月 其中有 58% 的病人治療時間 ≥ 12 個月。以 KISQALI 併用 letrozole 治療的病人中,因為不良反應而降 低劑量的比例為 45%,以安慰劑併用 letrozole 治療的病人中因為不良反應而降低劑量的比例為 3%。以 KISQALI併用 letrozole 治療的病人中,因為不良反應而永久停用這二種藥物的病人比例為 7%,僅永久 停用 KISOAII 的比例為 7%。以安慰劑併用 letrozole 治療的病人中,因為不良反應而永久停用這二種藥 物的病人比例為2%,僅永久停用安慰劑的比例為0.9%。KISQALI加上 letrozole 治療組中,導致停止 KISQALI 治療的最常見 AR 為 ALT 升高 (4%)、AST 升高 (3%)、 嘔吐 (2%)。病人視臨床需要,使用止 叶劑和止瀉劑控制症狀。

KISQALI 加上 letrozole 治療組中,有三名病人 (0.9%) 在治療期間死亡 (不論與試驗藥物是否有因果關 係),安慰劑加上 letrozole 治療組 則有一人 (0.3%)。KISQALI 加上 letrozole 治療組病人的死亡原因包 疾病惡化、死亡(原因不明)、猝死(病人併有第3級低血鉀和第2級QT延長) 最常見的 AR (通報發生率 ≥ 20%) 為嗜中性白血球減少、噁心、倦怠、腹瀉、白血球減少、脫髮、嘔吐

最常見的第 3/4 級 AR (通報發生率 > 5%) 為嗜中性白血球減少、白血球減少、肝功能檢驗異常、淋巴 球減少、 嘔叶。

在 MONALEESA-2 研究中,KISQALI 併用 letrozole 組中有 9 位病人 (3%) 發生暈厥,安慰劑併用 letrozole 組則有 3 位 (1%)。

KISQALI + letrozole

N=334

N=330

MONALEESA-2 研究中,病人發生的 AR 和實驗室檢驗異常,分別列於表 6 和表 7

### 表 6: MONALEESA-2 研究中發生率 > 10% 且高於安慰劑組 > 2% 的不良反應(所有等級)

		N=334			N=330	
	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級	第4級
<b>藥物不良反應</b>	%	%	%	%	%	%
感染及寄生蟲						
泌尿道感染	11	1	0	8	0	0
血液及淋巴系統的異常						
嗜中性白血球減少	75	50	10	5	1	0
白血球減少	33	20	1	1	<1	0
貧血	18	1	<1	5	1	0
淋巴球減少	11	6	1	2	1	0
<b>弋謝及營養的異常</b>						
食慾減低	19	2	0	15	<1	0
申經系統的異常						
頭痛	22	<1	0	19	<1	0
失眠	12	<1	0	9	0	0
呼吸道、胸腔及縱膈的異常						
呼吸困難	12	1	0	9	1	0
<b>几肉骨骼及結締組織的異常</b>						
背痛	20	2	0	18	<1	0
胃腸道疾病						
噁心	52	2	0	29	1	0
腹瀉	35	1	0	22	1	0
嘔吐	29	4	0	16	1	0
便秘	25	1	0	19	0	0
口腔炎	12	<1	0	7	0	0
腹痛	11	1	0	8	0	0
皮膚及皮下組織的異常						
禿髮	33	0	0	16	0	0
皮疹	17	1	0	8	0	0
搔癢	14	1	0	6	0	0
- 般疾病及施用部位病症						
倦怠	37	2	<1	30	1	0
發熱	13	<1	0	6	0	0
周邊水腫	12	0	0	10	0	0
<b>實驗室檢測</b>						
肝功能檢驗結果異常 1	18	8	2	6	2	0

# 表 7: MONALEESA-2 研究中發生率 > 10% 的實驗室檢驗值異常

	KISC	ALI + letro	zole	安慰劑 + letrozole			
		N=334			N=330		
	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級	第 4 級	
實驗室檢驗參數	%	%	%	%	%	%	
血液學							
白血球計數降低	93	31	3	29	1	< 1	
嗜中性白血球計數降低	93	49	11	24	1	< 1	
血紅素減少	57	2	0	26	1	0	
淋巴球計數降低	51	12	2	22	3	1	
血小板計數降低	29	1	< 1	6	0	< 1	
血液生化學							
丙胺酸轉胺酶升高	46	8	2	36	1	0	
天門冬胺酸轉胺酶升高	44	6	1	32	2	0	
肌酸酐濃度升高	20	1	0	6	0	0	
血磷降低	13	5	1	4	1	0	
血鉀降低	11	1	1	7	1	0	

# MONALEESA-7: KISQALI 與芳香環酶抑制劑合併使用

HR 陽性、HFR2 陰性,局部晚期或轉移性到癌的停經前/正在停經女性之初始內分泌治療

MONALEESA-7 針對 672 位 HR 陽性、HER2 陰性,局部晚期或轉移性乳癌的停經前 / 正在停經的病人 進行研究,這些病人接受 KISQALI 併用非類固醇芳香環醯抑制劑 (NSAI) 或 tamoxifenr 併用 goserelin 治療,或安慰劑併用 NSAI 或 tamoxifen 併用 goserelin 治療。KISQALI 組的治療持續時間中位數為 15.2 個月,其中有 66% 病人的治療持續時間為 12 個月或以上。以下所列之安全性數據得自於 495 位以 KISQALI + NSAI + goserelin 或是安慰劑 + NSAI + goserelin 治療的停經前 / 正在停經的病人。

以 KISQALI + NSAI + goserelin 治療的病人中有 33% 病人因為不良反應而降低劑量,以安慰劑 + NSAI ▸ goserelin 治療的病人中則有 4%。以 KISQALI 併用 NSAI 治療的病人中,有 3% 的病人通報因不良反 應永久停止使用這二種藥物;有 3% 的病人則通報僅永久停止使用 KISQALI。以安慰劑併用 NSAI 治療 的病人中,有2%的病人通報因不良反應永久停止使用這二種藥物;有0.8%的病人則僅永久停止使用 安慰劑。以 KISQALI 併用 NSAI 治療的病人中,導致停止 KISQALI 治療的不良反應為 ALT 上升 ( 相較 於安慰劑組為 2% 與 0.8%)、AST 上升 (2% 與 0.8%) 以及藥物引發的肝損傷 (1% 與 0.4%)。 最堂县的不良反應 (KISQALI 組中發生率 > 20% 日高於安慰劑組 > 2%) 為嗜中性白血球減少症、感染 白血球減少症、關節痛、噁心以及掉髮。最常見的第 3/4 級不良反應 (發生率 ≥ 5%)為嗜中性白血球減

少症、白血球減少症以及肝功能檢查異常。請參閱下方之表 8。 在 MONALEESA-7 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 8 及表 9。

## 表 8: MONALEESA-7 研究中,發生率 ≥10% 且高於安慰劑組 ≥2% 的不良反應 (NSAI) (所有級別)

	KISQALI	I + NSAI + ( N = 248	goserelin	安慰劑 + NSAI + goserelin N = 247		
	所有級別	第3級	第4級	所有級別	第3級	第4級
藥物不良反應	%	%	%	%	%	%
感染與寄生蟲感染						
感染 <sup>1</sup>	35	2	0	24	< 1	0
血液與淋巴系統異常						
嗜中性白血球減少症	78	55	10	7	2	< 1
白血球減少症	29	13	< 1	3	< 1	0
貧血	19	3	0	8	1	0
呼吸道、胸廓與縱膈異常						
咳嗽	15	0	0	10	0	0
肌肉骨骼與結締組織異常						
關節痛	33	< 1	0	29	1	0
胃腸異常						
噁心	31	0	0	20	0	0
便秘	16	0	0	12	0	0
口腔炎	10	0	0	8	< 1	0
皮膚與皮下組織症狀						
掉髮	21	0	0	13	0	0
皮疹	17	< 1	0	9	0	0
皮膚搔癢	10	0	0	4	0	0
全身性異常與注射部位異常						
發熱	17	< 1	0	6	0	0
四肢疼痛	10	0	0	8	1	0
診察異常						
丙胺酸轉胺酶增加	13	5	0	9	1	0
天門冬胺酸轉胺酶增加	13	4	0	10	1	0
依據 CTCAE 4.03 (不良事件常用術	· 請語標準)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-7 研究中以 KISQALI 併用 NSAI 治療的病人的其他不良反應包括虛弱 (12%)、血小板 減少症 (9%)、皮膚乾燥 (8%)、口咽疼痛 (7%)、消化不良 (5%)、流淚增加 (4%)、眼乾 (4%)、白斑 (3%) 低鈣血症 (2%)、血中膽紅素上升 (1%) 以及量厥 (0.4%)。

# 表 9:MONALEESA-7 研究中,實驗室檢驗異常發生於 ≥10% 的病。

	KISQALI	+ NSAI + g N = 248	joserelin	安慰劑:	+ NSAI + go N = 247	oserelin
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	93	34	2	30	< 1	< 1
嗜中性白血球計數下降	92	54	9	27	2	0
血紅素下降	84	2	0	51	< 1	0
淋巴球計數下降	55	12	2	18	2	< 1

血小板計數下降 丙胺酸轉胺酶增加 天門冬胺酸轉胺酶增加 肌酸酐增加 磷酸下降 鉀下陸 < 1 < 1 14 < 1 v - 麩胺醯轉移酶增加 2 42 血清葡萄糖下降 10 < 1

### MONALEESA-3: KISQALI 併用 Fulvestrant

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 KISQALI 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。KISQALI 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 KISQALI 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 KISQALI 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 KISQALI 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 KISQALI 併用 fulvestrant 治療的病人中,導致停止 KISQALI 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 (KISQALI 組中發生率≥ 20% 且高於安慰劑組≥ 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≥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 10。 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 10 及表 11 🤈

## 表 10:MONALEESA-3 研究中,發生率 ≥10%、且高於安慰劑組 ≥2% 的不良反應 (所有級別)

	KISQ	ALI + fulve: N = 483	strant	安慰劑 + fulvestrant N = 241		
	所有級	第3級	第4級	所有級	第3級	第4級
藥物不良反應	別 %	%	%	別 %	%	%
感染與寄生蟲感染						
感染 <sup>1</sup>	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

在 MONALEESA-3 研究中,以 KISQALI 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%)、血小板减少症 (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%)

KISQALI + fulvestrant

## 表 11:在 MONALEESA-3 研究中,實驗室檢驗異常發生於 ≥10% 的病人

					.,,,			
		N = 483 N = 241			N = 483			
	所有級	第3級	第4級	所有級	第3級	第4級		
實驗室參數	別 %	%	%	別 %	%	%		
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- 麩胺醯轉移酶增加	52	6	1	49	8	2		

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

# 7 藥物交互作用

# 7.1 可能增加 Ribociclib 血漿濃度的藥物

同時併用強效 CYP3A4 抑制劑 (ritonavir),會使健康受試者的 ribociclib 暴露量增加 3.2 倍 / 請參見「臨 床藥理學」(11.3)]。應避免併用強效 CYP3A 抑制劑 (例如:boceprevir、clarithromycin、conivaptan 葡萄柚汁、indinavir、itraconazole、ketoconazole、lopinavir/ritonavir、nefazodone、nelfinavir posaconazole、ritonavir、saquinavir、voriconazole) 且考慮改用對 CYP3A 抑制效力較弱的藥物。 若無法避免併用 KISQALI 和強效 CYP3A 抑制劑,應將 KISQALI 劑量降低為每日一次 200 mg / 請參見

「用法用量」(2.2)1 應告訴病人避免食用石榴或石榴汁、葡萄柚,及所有已知會抑制細胞色素 CYP3A 酵素且可能會增加

## ribociclib 暴露量的物質。 7.2 可能降低 Ribociclib 血漿濃度的藥物

### CYP3A4 誘發劑

同時併用強效 CYP3A4 誘發劑 (rifampin),會使健康受試者 ribociclib 血漿暴露量降低 89% [請參見「臨 床藥理學」(11.3)]。應避免併用強效 CYP3A 誘發劑 (例如: phenytoin, rifampin, carbamazepine and St John's Wort (Hypericum perforatum)),且考慮改用無誘發 CYP3A 效力或效力極弱的藥物。

# 7.3 KISQALI 對其他藥物的影響

# 治療劑量範圍狹窄的 CYP3A 受質

相較於單獨使用 midazolam (一種敏感性 CYP3A4 受質),同時併用 midazolam 和多劑 KISQALI (400 mg), 曾使健康受試者的 midazolam 暴露量增為 3.8 倍 / 請參見「臨床藥理學」(11.3)]。 KISQALI 在給 與臨床使用劑量 600 mg 下,預期將使 midazolam 的 AUC 增為 5.2 倍。因此當 KISQAII 與治療指數狹 窄的 CYP3A 受質併用時應審慎。此些治療指數狹窄之敏感性 CYP3A 受質(包括但不限於 alfentanil、 cyclosporine · dihydroergotamine · ergotamine · everolimus · fentanyl · pimozide · guinidine · sirolimus 與 tacrolimus) 的劑量可能需要降低,因為 ribociclib 會增加它們的暴露量。

應避免同時併用 KISQALI與已知可能延長 QT的藥物,例如抗心律不整藥物(包括但不限於 amiodarone、disopyramide、procainamide、quinidine 和 sotalol),和其他已知會延長QT 間期 的藥物(包括但不限於chloroquine、halofantrine、clarithromycin、haloperidol、methadone、 moxifloxacin、bepridil、pimozide、ondansetron(靜脈注射)/請參見「警語及注意事項」(5.1)及「臨 床藥理學」*(11.3)]。* 

# 8 特定族群使用

# 風險摘要

根據動物試驗的結果及其作用機轉,KISQALI 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害 / 請參見「臨床藥理學」

目前並無人類的藥物相關風險資料。在動物生殖試驗中,對懷孕動物在器官形成期間施用 ribociclib,依 據 AUC 判 定,大鼠暴露量達人類最高建議劑量 ( 每日 600 mg) 的 0.6 倍時,會導致著床後流產發生率 增加,胎兒體重減輕;兔子暴露量達人類的 1.5 倍時,會導致胎兒異常發生率增加/請參見「試驗資料」/。 必須告知懷孕女性關於胎兒的 可能風險

有關特定族群發生重大先天缺陷和流產的背景風險尚不清楚,然而在美國一般族群的臨床確認懷孕中, 發生重大先天缺陷背景風險為 2-4%;流產的背景風險為 15-20%。

# 動物試驗資料

在大鼠和兔子的胚胎 - 胎兒發育試驗中,於器官形成期間喂食懷孕母鼠 1000 mg/kg/day 劑量的 ribociclib, 無食懷孕母兔 60 mg/kg/day 劑量的 ribociclib。

在大鼠中,300 mg/kg/day 會導致母體體重增幅減少,胎兒體重減輕,並伴隨與胎兒體重降低有關的骨 骼變化。50 或 300 mg/kg/day 的劑量,對胚胎 - 胎兒存活率或胎兒形態並無顯著影響。

兔子試驗發現,劑量 > 30 mg/kg/dav 時,會對胚胎 - 胎兒發育產生不良影響,包括胎兒異常(畸形和 外觀、內臟、骨骼異常 ) 及胎兒生長異常 ( 胎兒體重過低 ) 發生率增加。上述異常包括肺葉減少 / 縮小、 降主動脈上出現多餘血管、主動脈弓出現多餘血管、小眼、橫膈疝氣、缺少副肺葉或肺葉(部分)融合 副肺葉減少/縮小、多餘/殘遺第 13 對肋骨、舌骨畸形、舌骨翼彎折、大姆指的指骨數目減少。並無胚 胎 - 胎兒死亡發生率增加的證據,30 mg/kg/day 的劑量並未觀察到母體毒性。

大鼠在 300 mg/kg/day 劑量下,兔子在 30 mg/kg/day 劑量下,母體全身暴露量 (AUC) 分別約為病人使 用最高建議劑量 600 mg/day 所達暴露量的 0.6 和 1.5 倍。

Ribociclib 及其代謝物很快就會進入大鼠的乳汁。由於 KISQALI 可能對哺乳中嬰兒產生嚴重不良反應, 應告知授乳女性使用 KISQALI 期間與使用最後一劑後至少 3 週內不可哺乳。

## 

# 8.3 有生育能力的女性和男性

根據動物試驗,KISQALI 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害 [ 請參見「特定族群使用」(8.1)]。有生育能 力的女性應於開始 KISQALI 治療前驗孕。

# 根據動物試驗, KISQALI 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害 / 請參見「特定族群使用」(8.1)]。應告知有 生育能力的女性,在 KISQALI 治療期間到最後一劑後至少 3 週內,必須使用有效的避孕方法 (懷孕機率

# 根據動物試驗的結果,有生育能力的男性若使用 KISQALI,生育力可能受損 [請參見「非臨床毒理學」

8.4 兒童病人使用

安全性或療效,並無整體差異。

低於 1% 的方法)

## KISQALI 用於兒童病人的安全性和療效尚未確立。 8.5 老年病人使用

## 在 MONALEESA-2 研究接受 KISQALI 治療的 334 名病人中,有 150 位病人 (45%) 的年齡 ≥ 65 歲,有 35 位病人 (11%) 的年齡 ≥ 75 歲。在 MONALEESA-3 研究接受 KISQALI 治療的 484 名病人中,有 226 位病人 (47%) 的年齡為 $\geq$ 65 歲,有 65 位病人 (14%) 為 $\geq$ 75 歲。這些老年病人與年輕病人的 KISQALI

# 8.6 肝功能不全

級) 肝功能不全病人,起始劑量建議降低為 400 mg / 請參見「用法用量」(2.2)」。依據於肝功能不全病 人執行之藥物動力學試驗,輕度肝功能不全對 ribociclib 的暴露量並無影響。中度 (幾何平均數比 [GMR]: Cmax 為 1.44; AUCinf 為 1.28) 和重度 (GMR: Cmax 為 1.32; AUCinf 為 1.29) 肝功能不全病人, ribociclib 的平均暴露量增幅低於 2 倍 [請參見「臨床藥理學」(11.3)]。

依據族群藥物動力學分析結果,對於輕度 (60 mL/min/1.73 m $^2 \le$  腎絲球過濾率估計值 (eGFR) < 90 mL/ min/1.73 m²)或中度(30 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) 腎功能不全的病人無需調整劑量。 根據一項針對健康受試者及重度腎功能不全 (eGFR 15 至 < 30 mL/min/1.73 m²) 的非癌症受試者所進行 的腎功能不全試驗,建議以 200 mg 作為起始劑量。KISQAII 尚未於重度腎功能不全的乳癌病人進行研 究[請參見「劑量及給藥方式」(2.2)及「臨床藥理學」(11.3)]。

目前並無 KISQALI 用藥渦量的已知病例;所有用藥渦量的病例,皆應視情況進行一般的症狀和支持性治

## KISQALI (ribociclib) 是一種激酶抑制劑。

Ribociclib succinate 化學名為: Butanedioic acid—7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-{[5-(piperazin-1-yl) pyridin-2-yl]amino

Ribociclib succinate 是一種淺黃色至黃褐色結晶粉末,分子式為 C23H30NsO·C4H6O4,分子量為 552.64 g/mol ( 游離鹼

Ribociclib 的化學結構如下所示

KISOALI 膜衣錠為口服, 含有 200 mg 的 ribociclib 游離廳 (相常於 254.40 mg 的 ribociclib succinate)。錠劑也含有膠 狀二氧化形 (colloidal silicon dioxide)、交聯聚維酮 (crospovidone)、羥丙基纖維素 (hydroxypropylcellulose)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)、微晶纖維素 (microcrystalline cellulose)。膜衣錠含有黑色氧化鐵 (iron oxide black)、紅色氧化鐵 (iron oxide red)、卵磷脂 (大豆 ) ( lecithin (soya))、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol) ( 部分水解 )、滑石粉 (talc)、二氧化鈦 (titanium dioxide)、黃原膠 (xanthan gum) 等無活性成分

Ribociclib 是細胞週期蛋白依賴激酶 (CDK) 4 和 6 的抑制劑,這些激酶與 D 型細胞週期蛋白結合後就會受到活化, 並在訊息傳遞路徑扮演重要角色,引導細胞週期的進行和細胞增生。細胞週期蛋白 D-CDK4/6 複合體可將視網膜芽 細胞瘤調控蛋白 (pRb) 磷酸化,以調控細胞調期的進行。 體外試驗發現,ribociclib 會降低 nRb 的磷酸化,使細胞淵期停滯在 G1 階段,並減少到寫細胞株的細胞增生。體 內

試驗顯示,在大鼠異種移植人類腫瘤細胞的模型中,使用單一藥物 ribociclib 治療,會導致腫瘤體積縮小,且與 pRb 磷酸化的抑制相關。採用病人雌激素受體陽性乳癌異種移植模型的試驗發現,併用 ribociclib 和抗雌激素藥物(如 letrozole) 對腫瘤生長的抑制效果大於個別藥物的單一療法。此外,在雌激素陽性的乳癌異種移植模型中,ribociclib vestrant 併用可導致腫瘤牛長受到抑制

曾在單次給藥及穩定狀態下收集連續三次心電圖,評估 ribociclib 對晚期乳癌病人 QTc 間期的影響。一項藥物動力 學 - 藥效學分析共計收納 997 名接受 ribociclib 治療的病人, 劑量為 50 至 1200 mg,病人。分析結果顯示, ribociclib 所引發的 OTc 間期延長會隨濃度而增加。KISOALI 600 mg 與芳香環醯抑制或 fulvestrant 併用時,OTcF 與基期值間 差異的估算平均值分別為 22.0 ms (90% CI: 20.6, 23.4) 及 23.7 ms (90% CI: 22.3, 25.1)。 在穩定狀態目在幾何平均值 C<sub>max</sub> 時・與 tamoxifen 併用的 QTcF 與基期值間差異為 34.7 ms (90% CI: 31.6, 37. 8) [ 請参閱「警語及注意事項」(5.1,

使用單劑和多劑藥物後,在50 mg 至1200 mg 範圍之間,ribociclib 的暴露量 (最大血漿濃度 ( $C_{\max}$ ) 和時間濃度曲線 下面積 (AUC) 呈現超比例增加。每日一次 600 mg 重複用藥後,通常可在 8 天後達到穩定狀態,體內 ribociclib 幾何 平均累積比為 2.51 ( 範圍: 0.972 至 6.40)。

# m用 ribociclib 後,可在 1 到 4 小時 (Tmax) 間達到 Cmax。

食物效應: 口服 600 mg 劑量的 KISQALI 膜衣錠, 在與高脂肪、高熱量餐點 (約 800 至 1000 卡;~50% 熱量來自脂 肪,~35% 來自碳水化合物,~15% 來自蛋白質) 併用後,相較於空腹狀態,食物對 ribociclib 的吸收速率和程度並無 影響 (Cmax GMR: 1.00: 90% CI: 0.898, 1.11: AUCinf GMR: 1.06: 90% CI: 1.01, 1.12)

體外試驗顯示,ribociclib 與人類血漿蛋白的結合率約70%,而且與濃度無關 (10~10,000 ng/mL)。Ribociclib 在紅血 球和血漿的分佈相等,體內的血液對血漿比值為 1.04,依據族群藥物動力學分析 (population PK analysis),穩定狀態 下的擬似分佈體積 (Vss/F) 為 1090 L。

體外和體內試驗顯示, ribociclib 在人體內主要诱過 CYP3A4 淮行廣泛地肝臟代謝。受試者單次口服 600 mg 劑量 的放射性標記 ribociclib 後, ribociclib 的主要代謝路徑包含氧化作用 (dealkylation, C and/or N-oxygenation, oxidation (-2H)) 和前述之組合。Ribociclic 第一階段代謝物的第二階段共軛 glycosylation 與 glucuronidation 作用包括 Ncetylation, sulfation, cysteine conjugation。Ribociclib 是血漿中主要的藥物衍生物 (44%),血液循環中主要的代謝物包 括 M13 (CCI284, N-hydroxylation)、M4 (LEQ803, N-demethylation) 與 M1 (secondary glucuronide),分別佔總放射性 物質的 9%、9% 與 8%,及佔 ribociclib 暴露量的 22%、20% 與 18%。 Ribociclib 的臨床活性 ( 藥理學和安全性 ) 主要 來自原藥 (parent drug), 血液循環中的代謝物則幾乎沒有作用。

Ribociclib 經過廣泛代謝後,有17%以原態藥物經糞便排除,12%以原態藥物經尿液排出。排泄物中的主要代謝物 是 LEQ803, 其在糞便與尿液中約佔使用劑量的 14% 與 4%。在糞便和尿液中也偵測到許多其他少量的代謝物 ( 佔使 用劑量的≤3%)

服用 600 mg 劑量的晚期癌症病人,在穩定狀態下的血漿半衰期(依據累積比)為 32.0 小時(幾何平均值: 63% CV),幾何平均口服清除率 (CL/F) 為 25.5 L/hr (66% CV)。整合以健康受試者為研究對象的跨試驗結果,在 600 mg 劑量下, ribociclib 血漿終端半衰期 (T<sub>1/2</sub>) 的範圍 29.7 到 54.7 小時 ( 幾何平均值 ), CL/F 則為 39.9 到 77.5 L/hr ( 幾何

Ribociclib 主要經由糞便排除,少量經由腎臟途徑排出體外。6 名健康男性受試者口服單劑放射性標記 ribociclib 後 在22天內可回收92%的總投與放射性劑量;糞便是主要的排泄途徑(69%),另有23%的劑量自尿液回收。

# 肝功能不全病人

依據肝功能不全病人的藥物動力學試驗,輕度 (Child-Pugh A 級 ) 肝功能不全對 ribociclib 的暴露量並無影響:中度 (Child-Pugh B 級;幾何平均數比 [GMR]: Cmax 為 1.44; AUCint 為 1.28) 和重度 (Child-Pugh C 級;GMR: Cmax 為 1.32; AUC<sub>int</sub> 為 1.29) 肝功能不全的病人,ribociclib 的平均暴露量增幅小於 2 倍。依據族群藥物動力學分析 ( 包含 160 位肝 功能正常病人和 47 位輕度肝功能不全病人)的結果,輕度肝功能不全對 ribociclib 的暴露量並無影響,進一步支持 肝功能不全試驗所得結果

依據族群藥物動力學分析,輕度 (60 mL/min/1.73m² ≦ eGFR < 90 mL/min/1.73m²) 和中度 (30 mL/min/1.73m² ≦ eGFR < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 賢功能不全,對 ribociclib 的暴露量並無影響。

項腎功能不全試驗評估腎功能不全對 ribociclib 藥物動力學的影響, 試驗納入腎功能正常 (eGFR≥90 mL/min/1.73 n²)、重度腎功能不全 (eGFR 15 至 < 30 mL/min/1.73 m²) 和末期腎臟疾病 (ESRD) (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) 之非癌 症受試者。相較於腎功能正常受試者,重度腎功能不全受試者的 AUC<sub>inf</sub> 增加 1.96 倍,C<sub>max</sub> 增加 1.51 倍。 年齡、體重、性別、種族的影響

族群藥物動力學分析結果顯示,年齡、體重、性別或種族對 ribociclib 的孕身暴露量,並無具臨床意義的影響。 藥物 交互作用研究

# 影響 Ribociclib 血漿濃度的藥物

CYP3A 抑制劑: 一項併用 ritonavir (強效 CYP3A 抑制劑)於健康受試者執行的藥物交互作用試驗,投與單次 400 ng ribociclib 的劑量,相較於單獨使用 ribociclib,ritonavir (100 mg,每日兩次,連續 14 天 ) 可使 ribociclib 的 C<sub>max</sub> 增 6 1.7 倍,AUC<sub>inf</sub> 增為 3.2 倍;而 LEQ803 (ribociclib 的主要代謝物,佔原藥暴露量 10% 以下)的 C<sub>max</sub> 則降低 96%, AUC 降低 98%。併用中效 CYP3A4 抑制劑 (erythromycin) 預期會使 ribociclib 的 Cmax 增為 1.3 倍,AUC 增為 1.9 倍。 CYP3A 誘導劑:一項併用 rifampicin (強效 CYP3A4 誘導劑)於健康受試者執行的藥物交互作用試驗,投與單次 600 ng ribociclib 的劑量,相較於單獨使用 ribociclib,rifampicin (600 mg 每日一次,連續 14 天 ) 可使 ribociclib 的 Cmax 降 低 81%,AUC inf 降低 89%。 LEQ803 的 Cmax 增為 1.7 倍,AUC inf 降低 27%。 併用中效 CYP3A 誘導劑 (efavirenz) 預期 會使 ribociclib 的 Cmax 降低 37%, AUC 降低 60%。 受 KISOALI 影響的藥物

CYP3A4和CYPIA2受質:一項於健康受試者進行的藥物交互作用試驗[雞尾酒方式的試驗設計,同時使用 idazolam ( 敏感性 CYP3A4 受質 ) 和 caffeine ( 敏感性 CYP1A2 受質 )],相對於單獨使用 midazolam 和 caffeine 併用多劑 ribociclib (400 mg,每日一次,連續 8 天 ) 會使 midazolam 的 Cmax 增為 2.1 倍,AUC inf 增為 3.8 倍;而每 ∃一次 600 mg ribociclib 則預期會使 midazolam 的 C<sub>max</sub> 增為 2.4 倍,AUC 增為 5.2 倍。併用多劑 400 mg ribociclib 号 caffeine 的影響很小,caffeine 的 Cmax 降低 10%,AUC;inf 略微增加 20%;而每日一次 600 mg ribociclib 預期對 CYP1A2 受質僅有微弱抑制作用。

會使胃部 pH 值升高的整物;尚未於臨床試驗評估同時併用 ribociclib 和會使胃部 pH 值升高的整物的效果;然而旌 群藥物動力學分析和使用生理學藥物動力學模型 (physiology based PK models) 進行的預測,都未發現 ribociclib 的吸

Letrozole: 依據乳癌病人的臨床試驗及族群藥物動力學分析所得資料,併用 ribociclib 和 letrozole 後,兩種藥物之間 .nastrozole: 一項針對乳癌病人的臨床試驗所得數據顯示,ribociclib 及 anastrozole 併用後,並無具有臨床顯著意義

的藥物交互作用。 Exemestane: 依據乳癌病人的臨床試驗所得資料,併用 ribociclib 和 exemestane後,兩種藥物之間並未產生具臨床意

Fulvestrant: 一項針對乳癌病人的臨床試驗所得數據顯示, fulvestrant 及 ribociclib 併用後, fulvestrant 對於 ribociclib

藥物暴露量並無具有臨床顯著影響。 Tamoxifen:KISQALI 不適合與 tamoxifen 合併使用。一項針對乳癌病人的臨床試驗數據顯示,與 600 mg ribociclib

并用後,tamoxifen的 Cmax 及 AUC 增加大約 2 倍。 Ribociclib 對 CYP 酵素的影響:體外結果顯示,在具臨床意義的濃度下,ribociclib 是 CYP1A2、CYP2E1 與

CYP3A4/5 的可逆性抑制劑,也是 CYP3A4/5 的時間依賴抑制劑。在具臨床意義的濃度下,KISQALI 對 CYP2A6、 CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 與 CYP2D6 不具抑制活性,也不會對 CYP1A2、CYP2C9 與 CYP2D6 產生 時間依賴的抑制作用,日對 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 與 CYP3A4 不且誘導作用 Ribociclib 對轉運蛋白的影響:體外評估顯示,KISOALI 在具臨床意義的濃度下,對藥物轉運蛋白 P-gp、OATP1B1/

B3、OCT1 與 MATEK2 的活性抑制能力很低。而在具臨床意義的濃度下,KISQALI 可能會抑制 BCRP、OCT2、

轉運蛋白對 ribociclib 的影響:依據體外試驗資料,在治療劑量下,P-gp 和 BCRP 媒介轉運蛋白對 ribociclib 的口服

## 12 非臨床毒理學

## 12.1 致癌性、致突變性、指害生育能力

## 未針對 ribociclib 淮行渦致瘍性研究

Ribociclib 在體外細菌回復突變 (Ames) 試驗中,不具致突變作用,在體外人類淋巴細胞染色體異常試驗或體內大鼠 表 13:療效結果 - MONALEESA-7 (NSAI,試驗主持人評估 ) 骨髓微核試驗由,不且致畸變作田。

在生殖力及早期胚胎發育的研究中,雌大鼠在交配前 14 天到懷孕第一週持續以口服使用 ribociclib。在最高劑量為 300 mg/kg/ 天 ( 依據 AUC 來計算,大約是人類使用最高建議劑量 600 mg/ 天之臨床暴露量的 0.6 倍 ) 時,ribociclib 對生殖功能、生殖力或早期胚胎發育並無影響。

尚未以 ribociclib 進行過雄性大鼠的生育能力研究。在重複給藥毒性試驗中,以投藥 3 週 / 停藥 1 週時程每日口服施 fl ribociclib,大鼠持續 26 週,犬隻持續 39 週後,發生睪丸萎縮變化。結果包括大鼠和犬隻的睪丸曲細精管上皮退 、精子過少、副睪腔細胞碎屑,以及大鼠副睪上皮形成空泡。這些結果出現在大鼠劑量≥ 75 mg/kg、犬隻劑量 ≥ 1 ng / kg 時,依據 AUC,這些劑量的全身暴露量分別為最高建議每日劑量 600 mg/day 人類暴露量的 1.4 倍和 0.03 倍 這些作用可能與對睪丸牛殖細胞的直接抗增牛作用有關,導致曲細精管萎縮,且大鼠和犬隻在四週未投藥之後有復

## 12.2 動物憲理學戓藥理學

大隻的體內心臟安全性試驗證實,在使用與建議劑量 600 mg 相沂暴露量的劑量下,OTc 間期延長與劑量和濃度相 關。此外,在暴露量增加時(約為預期臨床 Cmax 的 5 倍),可能誘發早發性心室收縮(PVCs)

# 13 臨床試驗

### MONALEESA-2: KISQALI 與 Letrozole 併用 HR 陽性、HER2 陰性,局部晚期或轉移性乳瘍的停經後婦女之初始內分泌治療

# MONALEESA-2 研究是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多國多中心臨床試驗,收納 HR 陽性、HER2 陰性 瞭期

乳癌且先前未曾接受針對晚期治療的停經後女性,比較 KISQALI 加上 letrozole 相對於安慰劑加上 letrozole 的療效。 共有 668 名病人隨機分配接受 KISQALI 加上 letrozole 治療,(n = 334) 或安慰劑加上 letrozole 治療 (n = 334),依據是 否發生肝轉移 / 肺轉移分層。Letrozole 2.5 mg 以每日一次口服給藥 28 天,KISQALI 600 mg 或安慰劑以每日一次口 服給藥 21 天,接著停藥 7 天,直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。試驗的主要療效結果測量,為試驗主持人依實體 腫瘤治療反應評估標準 (RECIST) 1.1 版評估的無惡化存活期 (PFS)。

MONALEESA-2 研究收納的病人年齡中位數為 62 歲 (範圍 23 到 91 歲 ),45% 的病人年齡大於 65 歲。絕大多數病 人為白種人 (82%),所有病人的 ECOG 體能狀態皆為 0 或 1 分。共計有 47% 的病人曾接受化療,51% 的病人曾接受 術前輔助 (neoadjuvant) 抗荷爾蒙療法,或輔助 (adjuvant) 抗荷爾蒙療法。34% 病人初診斷即為轉移性疾病 (de novo etastatic disease), 21% 僅發牛骨轉移, 59% 發牛內臟轉移

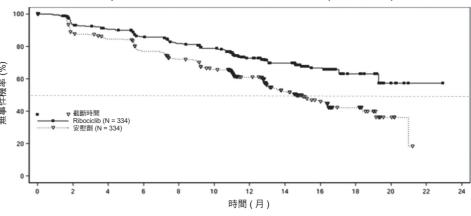
MONALEESA-2 研究的療效結果摘述於表 12 和圖 1,呈現的結果 ( 危險比為 0.556;95% 信賴區間 0.429 至 0.720) 是基於預先計畫的 PFS 期中療效分析。先前是否接受過輔助化療或術前輔助化療、是否接受過輔助荷爾蒙療法或術 前輔助荷爾蒙療法、是否侵犯肝臟 / 肺臟、是否只出現骨轉移等子群體,結果皆一致。依據盲性獨立中央放射學評 估的 PFS 評估 ( 6 險比為 0.592: 95% 信賴區間 0.412 至 0.852),與試驗主持人的評估結果一致。PFS 分析時,6.5% 的病人已死亡,整體存活期資料尚未完備。

# 表 12:療效結果 - MONALEESA-2 研究 ( 預先計畫的 PFS 期中療效分析,試驗主持人評估,意圖治療族群 )

KISOALI + letrozole

I	111040121 101102010	A/D/A) 1011 0E010		
無惡化存活期	N = 334	N = 334		
事件 (%)	93 (27.8)	150 (44.9)		
中位數 ( 月,95% CI)	NR (19.3 – NR)	14.7 (13.0 – 16.5)		
危險比 (95% CI)	0.556 (0.429 至 0.720)			
p值	< 0.0001 <sup>a</sup>			
整體治療反應率	N = 256	N = 245		
患有可測量疾病的病人 (95% CI)	52.7 (46.6, 58.9)	37.1 (31.1, 43.2)		
。 以單側對數秩檢定估計的 p 值				
NR = 未達到				





截至 2017 年 1 月 2 日更新療效資料為: Ribociclib 加上 letrozole 治療組的 PFS 中位數為 25.3 個月 (95% CI: 23.0, 30.3);安慰劑加上 letrozole 對照組的 PFS 中位數為 16.0 個月 (95% CI: 13.4, 18.2) 。在 ribociclib 加上 letrozole 治療組 中,估計第24個月無惡化病人比例為54.7%;安慰劑加上letrozole對照組則為35.9%。

本試驗依據預後因子和基準點特性,針對事先設定的子群體進行一系列 PFS 分析,藉以探討療效的內部一致性。結 果顯示, ribociclib 加上 letrozole 治療組的惡化或死亡風險減幅較大, 目所有子群體表現一致, 包括各年齡、種族 曾接受輔助化療或術前輔助化療、曾接受輔助荷爾蒙療法或術前輔助荷爾蒙療法、曾侵犯肝臟及/或肺臟、患有單 純骨轉移疾病等病人;上述現象明顯發生於兩類族群:肝臟及/或肺臟轉移病人(HR為 0.561 [95% CI: 0.424, 0.743] ociclib 加上 letrozole 治療組無惡化存活期中位數 (mPFS) 為 24.8 個月;單獨使用 letrozole 則為 13.4 個月 ) 或無肝 臟及/或肺臟轉移病人(HR 為 0.597 [95% CI: 0.426, 0.837], mPFS 為 27.6 個月相對於 18.2 個月)

isqali 加上 letrozole 治療組相對於安慰劑加上 letrozole 對照組,整體存活期 (OS) 差異未達統計顯著 (HR 0.746 [95% CI:0.517, 1.0781), OS 資料尚不完備。

## MONALEESA-7: KISQALI 併用芳香環酶抑制劑

# HR 陽性、HER2 陰性,局部睁期或轉移性到寫的停經前/正在停經婦女之初始內分泌治療

MONALEESA-7 是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗,以 KISQALI 併用非類固醇芳香環酶抑制劑 (NSAI) 或 tamoxifen 及 goserelin 治療,對比以安慰劑併用 NSAI 或 tamoxifen 及 goserelin 治療 HR 陽件、HER2 陰件、患有局部 晚期或轉移性乳癌且未曾用過晚期癌症之內分泌療法治療過的停經前/正在停經的女性。

總共有 672 位病人經過隨機分配以 KISQALI 併用 NSAI 或 tamoxifen 併用 goserelin (n = 335) 或是以安慰劑併用 NSAI t tamoxifen 併用 goserelin (n = 337) 進行治療,並根據是否有肝及 / 或肺轉移、是否曾為晚期癌症進行化療、以及併 用激素種類 (tamoxifen 及 goserelin 與 NSAI 及 goserelin) 來進行分層。NSAI (letrozole 2.5 mg 或 anastrozole 1 mg) 或 tamoxifen 20 mg 是以持續每天一劑口服方式給予, goserelin 則在每 28 天為一療稈的第 1 天以皮下注射方式給予 同時以每天一劑口服 KISOALI 600 mg 或安慰劑,持續 21 天後接著休息 7 天,直到病情惡化或毒性無法忍受。此試 驗的主要療效結果指標是由試驗主持人利用固體腫瘤療效評估標準 (RECIST) 第 1.1 版進行評估所得的無惡化存活期

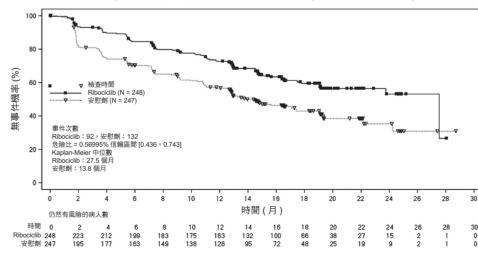
MONALEESA-7 試驗收納的病人年齡中位數為 44 歲(範圍 25 到 58 歲), 主要為白種人 (58%)、亞洲人 (29%) 或黑 人 (3%)。幾乎所有病人 (99%) 的 ECOG 日常體能狀態為 0 或 1。在 672 位病人中,在納入試驗前,33% 曾接受化療 為輔助治療,而有 18% 以化療作為術前輔助治療,40% 以內分泌治療作為輔助治療,而有 0.7% 以內分泌治療作 為術前輔助治療。40%的病人初診斷即為轉移性疾病 (de novo metastatic disease), 24% 為僅轉移至骨頭, 57% 則為 內臟轉移。在各試驗組間以及各內分泌組合間,人口統計學資料及基期疾病特徵的分佈均衡及相當。 包含 495 位以 KISQALI 或安慰劑合併 NSAI 及 goserelin 治療的病人的預設子群組分析所得的療效結果總結列於表

13 及圖 2。以疾病部位及曾因晚期疾病而進行化療作為分層因子的次族群中,得到的結果相當一致。因有 13% 死亡

率, 整體存活期的資料尚未完備。

	KISQALI + NSAI + goserelin	安慰劑 + NSAI + goserelin
無惡化存活期	N = 248	N = 247
事件數 (n,%)	92 (37.1%)	132 (53.4%)
中位數 ( 月,95% 信賴區間 )	27.5 (19.1 · NR)	13.8 (12.6 , 17.4)
危險比 (95% 信賴區間 )	0.569 (0.436 · 0.743)	
整體反應率 *	N = 192	N = 199
疾病可評估之病人 (95% CI)	50.5 (43.4 , 57.6)	36.2 (29.5 , 42.9)
NR = 未達到 * 依據已確認之反應		

## 圖 2、Kaplan-Meier 無惡化存活期曲線 - MONALEESA-7 (NSAI,試驗主持人評估)



## MONALEESA-3: KISQALI 併用 Fulvestrant

作為 HR 陽性、HER2 陰性的晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療或以內分泌治療時疾病惡化後的治療 MONALEESA-3 是一項隨機分配、雙盲、以安慰劑為對照組的試驗,以 ribociclib 併用 fulvestrant 來治療患有 HR 陽 性 HER2 陰性的晚期乳癌、且未曾進行過或僅接受過一種內分泌治療的停經後女性。在(前導性)輔助性內分泌療 法期間或完成後 12 個月之內有復發證據顯示復發,且經一線內分泌療法 ( 含抗雌激素或芳香環酶抑制劑 ) 治療轉移 性/晚期疾病後,隨後有證據顯示其惡化的病患未包括在試驗內。

共有 726 名病人以 2:1 的比例隨機分配接受 KISQALI 600 mg 合併 fulvestrant (n = 484) 或安慰劑合併 fulvestrant (n = 242) 進行治療,並根據是否有肝及 / 或肺轉移及是否曾為晚期癌症進行化療來進行分層。Fulvestrant 500 mg 在第 1、 15、29 天時以肌肉內注射給予,以後則每月一次,同時以每天一劑口服 KISOALI 600 mg 或安慰劑,持續 21 天後 接著休息7天,直到病情惡化或毒性無法忍受。此試驗的主要療效結果指標是由試驗主持人利用固體腫瘤療效評估 標準 (RECIST) 第 1.1 版進行評估所得的無惡化存活期 (PFS)。

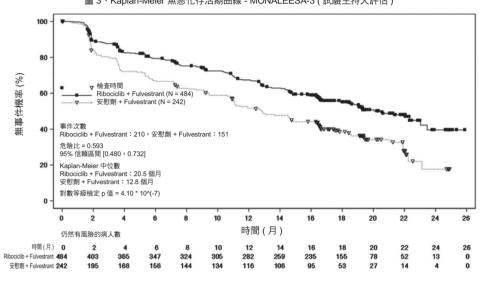
納入此試驗的病人年齡中位數為 63 歲(範圍為 31 到 89 歲)。在納入的病人中,47%的病人為 65 歲或以上,包括 14% 病人為 75 歲或以上。納入的病人主要為白種人 (85%)、亞洲人 (9%) 或黑人 (0.7%)。幾乎所有病人 (99.7%) 的 ECOG 日常體能狀態為 0 或 1。此試驗納入了第 1 線及第 2 線病人 [ 其中 19% 的病人初診斷即為轉移性疾病 (de novo metastatic disease)]。在納入試驗前,43% 曾接受化療作為輔助治療,而有 13% 以化療作為術前輔助治療,59% 以內 分泌治療作為輔助治療,而有1%以內分泌治療作為術前輔助治療。21%的病人為僅轉移至骨頭的疾病,61%則為 內臟轉移。各試驗組間的人□統計學及基期疾病特徵均衡日相當。

MONALEESA-3 的療效結果總結別於表 14 與圖 3。以疾病部位及曾因末期疾病而進行內分泌治療作為分屬因子的次 族群中,得到的結果相當一致。在進行 PFS 分析時,17% 病人已死亡,因此整體存活期的數據不完整

## 表 14:療效結果 - MONALEESA-3 (試驗主持人評估,意圖治療族群

無惡化存活期	N = 484	N = 242
事件數 (n,%)	210 (43.4%)	151 (62.4%)
中位數 ( 月,95% 信賴區間 )	20.5 (18.5 , 23.5)	12.8 (10.9 , 16.3)
危險比 (95% 信賴區間 )	0.593 (0.480 至 0.732)	
P值ª	< 0.0001	
整體反應率 *	N = 379	N = 181
疾病可評估之病人 (95% CI)	40.9 (35.9 , 45.8)	28.7 (22.1 , 35.3)
*		

# 圖 3、Kaplan-Meier 無惡化存活期曲線 - MONALEESA-3 (試驗主持人評估)



# 14 儲存與操作

\* 依據已確認之反應

架儲期為2年,儲存溫度為30°C以下。 KISQALI 若已超過盒外標示的「EXP」有效期限,請勿使用。 KISQALI 務必妥善收存,避免兒童拿取

®=註冊商標

製造廠: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd. 地 址: 10 Tuas Bay Lane, Singapore 637461

分裝及包裝廠: Novartis Pharma Produktions GmBH

地 址: Oflingerstrasse 44 D-79664 Wehr, Germany

二級包裝廠(貼標及仿單置入):裕利股份有限公司 地 址:桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

藥 商: 台灣諾華股份有限公司

地 址:台北市民生東路三段2號8樓

TWI-130919 based on US-PI-Jul 2018 corresponding to IPL-9 Jul 2018