

擊癌利200毫克膜衣錠

KISQALI® 200mg Film-Coated Tablets

衛部藥輸字 第 027320 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-03-05

1 性狀

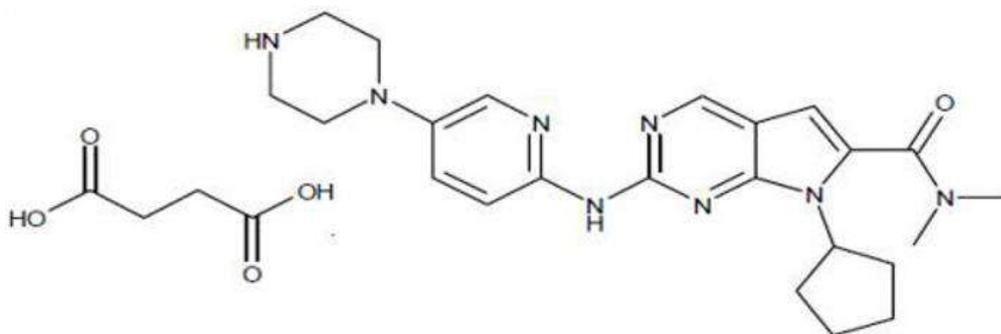
1.1 有效成分及含量

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]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide(1/1)。

Ribociclib succinate 是一種淺黃色至黃褐色結晶粉末，分子式為 $C_{23}H_{30}N_8O \cdot C_4H_6O_4$ ，分子量為 552.64 g/mol (游離鹼：434.55g/mol)。

Ribociclib 的化學結構如下所示：



KISQALI 膜衣錠為口服，含有 200 mg 的 ribociclib 游離鹼 (相當於 254.40 mg 的 ribociclib succinate)。

1.2 賦形劑

錠劑也含有膠狀二氧化矽 (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。

1.3 劑型

膜衣錠：200 mg ribociclib (相當於 254.40 mg 的 ribociclib succinate)

1.4 藥品外觀

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。

2 適應症

KISQALI適用於：

- 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癌的男性或停經前/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男性或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一線針對晚期乳癌的內分泌治療後疾病進展之病人」[請參見「12臨床試驗資料」MONALEESA-3: KISQALI 併用Fulvestrant]。

3 用法及用量

3.1 用法用量

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。KISQALI 可隨餐或空腹服用 [請參見「11藥物動力學特性」]。與KISQALI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KISQALI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治療的男性或停經前/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。

接受 KISQALI 併用 fulvestrant 治療的男性，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吐或錯過一劑，當天不需補服另一劑，應根據正常服藥時間服用下一劑。

KISQALI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。

劑量調整

不良反應的劑量調整

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。每日600毫克		

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至表 6。KISQALI 的劑量調整，建議以個別病人的安全性和耐受性為準。

表 2：嗜中性白血球減少的劑量調整和處置

	第1或2級	第3級	第3級嗜中性白血球減少伴隨發燒*	第4級
嗜中性白血球減少	(ANC 1000/mm ³ - <LLN)	(ANC 500-<1000/mm ³)		(ANC<500/mm ³)
	不需調整劑量。	中斷劑量直到復原至≤第2級。以相同劑量等級重新開始 KISQALI 治療。如果再度發生第3級毒性，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。	中斷劑量直到嗜中性白血球減少復原至≤第2級，將劑量降低一級重新開始 KISQALI 治療。	中斷劑量直到復原至≤第2級。將劑量降低一級重新開始 KISQALI 治療。
	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個療程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 = 不良事件常用術語標準。ANC = 絕對嗜中性白血球數量；LLN = 正常值下限				

表 3：肝膽毒性的劑量調整和處置

	第1級	第2級	第3級	第4級
	(>ULN-3×ULN)	(>3 至 5 × ULN)	(>5 至 20 × ULN)	(> 20 × ULN)
天門冬胺酸轉胺酶(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)	不需調整劑量。	基準點*時<第2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*時為第2級：不需中斷劑量。	中斷劑量直到復原至≤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 治療。	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)，應停止KISQALI 治療。			

升高伴隨總膽紅素增加，但未出現膽汁鬱積。	
<p>開始 KISQALI 治療前應先進行肝功能檢驗 (LFT)。</p> <p>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。</p> <p>如果發現 ≥ 第 2 級的異常，建議增加監測頻率。</p>	
<p>*基準點 = 開始治療前。</p> <p>依據 CTCAE 第 4.03 版分級。</p> <p>ULN = 正常值上限</p> <p>AST = 天門冬胺酸轉胺酶；ALT = 丙胺酸轉胺酶</p>	

表 4：QT 延長的劑量調整和處置

心電圖出現 QTcF > 480 msec	<ol style="list-style-type: none"> 1. 中斷 KISQALI 治療 2. 如果 QTcF 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	<ol style="list-style-type: none"> 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，則中斷 KISQALI 治療。 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。 <p>如果 QTcF 間期延長超過 500 msec，或較基準點增加超過 60 msec，且合併出現尖端扭轉型室性心搏過速(Torsades de Pointes)、多型性室心搏過速、原因不明的昏厥或嚴重心律不整的徵象/症狀，須永久停止 KISQALI 治療。</p>
<p>開始治療前應先評估心電圖 (ECG)。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>QTcF = 依據Fridericia's公式矯正後的QT間期。</p>	

表5：間質性肺病(interstitial lung disease, ILD)/肺炎的劑量調整和處置

間質性肺病/肺炎	第1級*	第2級*	第3或4級*
	(無症狀)	(有症狀)	(嚴重)
	不需調整劑量。採取適當醫療處置或監測。	中斷KISQALI直到症狀回復至≤第1級，接著將劑量降低一級重新開始治療。 **	停止KISQALI治療。

*依據CTCAE 第4.03版分級。(CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)

**在恢復KISQALI治療前，應針對個別病人進行風險-效益評估。

表 6：其他毒性的劑量調整和處置*

	第1或2級	第3級	第4級
其他 毒性	不需調整劑量。視臨床需要展開適當的藥物治療和監測。	中斷劑量直到復原至≤第1級，然後以相同劑量等級重新開始KISQALI治療。 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。	停止 KISQALI 治療。

*指除了嗜中性白血球減少、肝膽毒性、QT 間期延長及ILD/肺炎以外的其他毒性。依據 CTCAE 第 4.03 版分級。

請參閱併用的芳香環酶抑制劑或fulvestrant的仿單資訊，瞭解發生毒性時之劑量調整準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「7交互作用」]。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「7交互作用」及「11藥物動力學特性」]。

3.3 特殊族群用法用量

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「6特殊族群注意事項」及「11藥物動力學特性」]。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「6特殊族群注意事項」及「11藥物動力學特性」]。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

QT間期延長

已證實KISQALI會隨濃度而延長QT間期 [請參見「10藥理特性」]。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「3用法及用量」及「7交互作用」]。

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15位

(1%)出現基期後QTcF數值高於500 ms，有61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)的通報個案。

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[請參閱「8副作用/不良反應」]。

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；此後則視臨床需要進行評估。

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「3用法及用量」]。

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。

- QT延長症候群
- 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律不整
- 電解質異常

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。

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「10藥理特性」]。

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(11%相對於2%)和AST(8%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92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21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[請參見「

3用法及用量」]。

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「3用法及用量」]。關於基準點時AST/ALT升高 \geq 第3級病人的治療建議尚未確立。

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(75%)。以KISQALI併用一種芳香環酶抑制劑或fulvestrant治療的病人中，有62%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17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2%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1%。

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個療程於展開治療時進行監測；此外則視臨床需要進行監測。

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[請參見「3用法及用量」]。

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「6特殊族群注意事項」及「10藥理特性」]。

嚴重皮膚反應

接受KISQALI治療的病人曾有發生毒性表皮溶解症(Toxic epidermal necrolysis, TEN)的案例。若發現任何疑似嚴重皮膚反應的徵兆(例如：進程性擴散且伴隨水泡或黏膜潰瘍的皮膚紅腫)，應立即停止使用KISQALI。

間質性肺病(ILD)/肺炎

CDK4/6抑制劑都曾有間質性肺病或肺炎的通報案例，包括通報致命案例。在三個第三期臨床試驗中(MONALEESA-2 (A2301)、MONALEESA-7 (E2301-NSAI)及MONALEESA-3 (F2301))中，KISQALI治療組曾有ILD的案例(各級別綜合發生率為0.3%，其中有0.1%是第3級)，安慰劑組則沒有。兩組別則都曾有肺炎的通報案例(各級別綜合發生率為KISQALI治療組0.6%相對於安慰劑組0.4%)，兩組皆沒有第3或4級的案例。KISQALI的上市後監測中，曾觀察到ILD/肺炎之其他個案[請參見「8副作用/不良反應」]。

根據間質性肺病/肺炎的嚴重程度，病人可能需依表5中斷治療、調整劑量或停用KISQALI[請參見「3用法及用量」]。

應針對缺氧、咳嗽或呼吸困難等間質性肺病及肺炎的可能症狀，對接受治療的病人進行監測

，並依照表5進行劑量調整 [請參見「3用法及用量」]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

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「10藥理特性」]。

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%。

試驗資料

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，餵食懷孕母兔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/day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。

6.2 哺乳

風險摘要

目前尚不清楚ribociclib是否會排入人類乳汁，亦無ribociclib對哺乳中嬰兒或乳汁分泌的影響資料。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。

試驗資料

泌乳大鼠使用單劑50 mg/kg後，乳汁中的ribociclib暴露量較母鼠血漿高3.56倍。

6.3 有生育能力的女性與男性

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「6特殊族群注意事項」]。有生育能力的女性應於開始KISQALI治療前驗孕。

避孕

女性

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「6特殊族群注意事項」]。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(懷孕機率低於1%的方法)。

不孕

男性

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「10藥理特性」]。

6.4 小兒

KISQALI用於兒童病人的安全性和療效尚未確立。

6.5 老年人

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 ≥ 65 歲，有65位病人(14%)為 ≥ 75 歲。這些老年病人與年輕病人的KISQALI安全性或療效，並無整體差異。

6.6 肝功能不全

輕度肝功能不全(Child-Pugh A級)病人不需調整劑量。中度(Child-Pugh B級)和重度(Child-Pugh C級)肝功能不全病人，起始劑量建議降低為400 mg [請參見「3用法及用量」]。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]： C_{max} 為1.44； AUC_{inf} 為1.28)和重度(GMR： C_{max} 為1.32； AUC_{inf} 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「11藥物動力學特性」]。

6.7 腎功能不全

依據族群藥物動力學分析結果，對於輕度($60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{腎絲球過濾率估計值(eGFR)} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)或中度($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)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($\text{eGFR} 15 \text{ 至} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)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。KISQALI尚未於重度腎功能不全的乳癌病人進行研究[請參見「3用法及用量」及「11藥物動力學特性」]。

7 交互作用

7.1 可能增加Ribociclib血漿濃度的藥物

CYP3A4抑制劑

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「11藥物動力學特性」]。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「3用法及用量」]。

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「11藥物動力學特性」]。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「11藥物動力學特性」]。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KISQALI與治療指數狹窄的CYP3A受質併用時應審慎。這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、quinidine、sirolimus與tacrolimus)的劑量可能需要降低，因為ribociclib會增加它們的暴露量。

7.4 延長QT間期的藥物

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「5警語及注意事項」及「11藥物動力學特性」]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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「5警語及注意事項」]
- 肝膽毒性 [請參見「5警語及注意事項」]
- 嗜中性白血球減少 [請參見「5警語及注意事項」]

8.2 臨床試驗經驗

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

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20個月，其中有63%的病人治療時間 \geq 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49%，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11%，僅永久停用KISQALI的比例為9%。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3%，僅永久停用安慰劑的比例為2%。KISQALI加上letrozole治療組中，導致停止KISQALI治療的最常見AR為ALT升高(5%)、AST升高(3%)、嘔吐(2%)。病人視臨床需要，使用止吐劑和止瀉劑控制症狀。KISQALI加上letrozole治療組中，有八名病人(2%)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治療組中則有三名病人(0.9%)。KISQALI加上letrozole治療組病人的死亡原因包括兩名病人疾病惡化(0.6%)、兩名病人急性呼吸衰竭(0.6%)及以下原因各一例(0.1%)：猝死(病人併有第3級低血鉀和第2級QT延長，在同一天改善為第1級，均在死亡事件發生前10日通報)、不明原因死亡、急性心肌梗塞及肺炎。安慰劑加上letrozole治療組病人的死亡原因包括兩名病人疾病惡化(0.6%)及一名病人硬腦膜下血腫(0.3%，與試驗治療無關)。

最常見的AR(通報發生率 \geq 20%)為嗜中性白血球減少、噁心、感染、倦怠、腹瀉、脫髮、白血球減少、嘔吐、便秘、頭痛、背痛、咳嗽、貧血、皮疹、肝功能檢驗異常、食慾減低及腹痛。

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

在MONALEESA-2研究中，KISQALI併用letrozole組中有15位病人(5%)發生暈厥，安慰劑併用letrozole組則有9位(3%)。

MONALEESA-2研究中，病人發生的AR和實驗室檢驗異常，分別列於表7和表8。

表 7：MONALEESA-2研究中發生率 \geq 10%且高於安慰劑組 \geq 2%的不良反應(所有等級)

	KISQALI+letrozole			安慰劑+letrozole		
	N=334			N=330		
藥物不良反應	所有等級	第3級	第4級	所有等級	第3級	第4級
	%	%	%	%	%	%
感染及寄生蟲						
感染 ¹	49	4	< 1	36	< 1	< 1
血液及淋巴系統的異常						

嗜中性白血球減少	77	54	10	6	1	0
白血球減少	35	21	1	5	< 1	0
貧血	24	3	< 1	8	2	0
淋巴球減少	13	7	1	3	1	0
血小板減少	11	< 1	0	< 1	< 1	0
代謝及營養的異常						
食慾減低	22	1	0	18	< 1	0
神經系統的異常						
頭痛	29	< 1	0	23	< 1	0
失眠	16	0	0	14	0	0
呼吸道、胸腔及縱膈的異常						
呼吸困難	16	2	0	13	< 1	0
肌肉骨骼及結締組織的異常						
背痛	27	3	0	23	< 1	0
眼睛異常						
流淚增加	12	0	0	2	0	0
胃腸道疾病						
噁心	55	3	0	32	< 1	0
腹瀉	41	2	0	26	< 1	0
嘔吐	35	4	0	19	< 1	0
便秘	30	1	0	22	0	0
腹痛 ²	21	1	0	14	< 1	0
口腔炎	12	< 1	0	7	0	0

口乾	14	< 1	0	11	< 1	0
消化不良	11	< 1	0	8	0	0
味覺障礙	10	< 1	0	7	0	0
皮膚及皮下組織的異常						
禿髮	35	0	0	17	0	0
皮疹 ³	24	1	0	11	< 1	0
搔癢	18	< 1	0	8	0	0
皮膚乾燥	10	0	0	4	0	0
一般疾病及施用部位病症						
倦怠	43	3	< 1	35	< 1	0
肝功能檢驗結果異常 ⁴	23	10	2	9	2	0
周邊水腫	19	< 1	0	13	0	0
發熱	15	< 1	0	7	0	0
實驗室檢測						
血液肌酸酐增加	11	< 1	0	3	0	0
依據 CTCAE (不良事件常用術語標準) 第4.03版分級						
¹ 感染:泌尿道感染、呼吸道感染、腸胃炎、敗血症(<1%)						
² 腹痛:腹痛、上腹痛						
³ 皮疹:皮疹、丘疹及皮膚搔癢						
⁴ 肝功能檢驗結果異常:ALT升高、AST升高、血中膽紅素濃度升高						

在MONALEESA-2研究中以KISQALI加上letrozole治療的病人的其他不良反應包括眩暈(8%)、眼乾(8%)、低鉀血症(8%)、口咽疼痛(7%)、紅斑(7%)、低鈣血症(7%)、心電圖QT延長(5%)、暈厥(4%)、低磷血症(4%)、白斑(3%)、肝毒性(2%)、嗜中性白血球低下合併發燒(1%)、肺纖維化(0.9%)、間質性肺病(0.3%)、肺浸潤(0.3%)以及肺炎(0.3%)。

表8：MONALEESA-2研究中發生率≥10%的實驗室檢驗值異常

	KISQALI+letrozole	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	95	37	3	34	1	< 1
嗜中性白血球計數降低	94	53	11	28	1	< 1
血紅素減少	63	5	0	33	2	0
淋巴球計數降低	58	16	2	26	4	< 1
血小板計數降低	35	< 1	0	9	< 1	< 1
血液生化學						
丙胺酸轉胺酶升高	59	11	2	42	1	0
天門冬胺酸轉胺酶升高	57	7	1	39	2	0
肌酸酐濃度升高	27	< 1	< 1	8	< 1	0
血磷降低	15	6	0	6	1	0
血鉀降低	16	2	2	8	2	0

MONALEESA-7：KISQALI與芳香環酶抑制劑合併使用

HR陽性、HER2陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經前/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酶抑制劑(NSAI)或tamoxifen併用goserelin治療，或安慰劑併用NSAI或tamoxifen併用goserelin治療。KISQALI併用NSAI組的治療持續時間中位數為24.6個月，其中有67.3%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36%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5%。以KISQALI併用NSAI治療的病人中，有4%的病人通報因不良反應永久停止使用這二種藥物；有6%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3%的病人通報因不良反應永久停止使用這二種藥物；有1%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3%與0.8%)、AST上升(2%與1%)以及嗜中性白血球減少(2%與0)。

最常見的不良反應(KISQALI組中發生率 $\geq 20\%$ 且高於安慰劑組 $\geq 2\%$)為嗜中性白血球減少症、感染、噁心、白血球減少症、頭痛、倦怠、背痛、腹瀉、肝功能檢查異常、嘔吐、掉髮以及貧血。最常見的第3/4級不良反應(發生率 $\geq 5\%$)為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、肝功能檢查異常以及淋巴球減少。請參閱下方之表9。

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9及表10。

表9：MONALEESA-7研究中，發生率 $\geq 10\%$ 且高於安慰劑組 $\geq 2\%$ 的不良反應 (NSAI) (所有級別)

	KISQALI + NSAI + goserelin			安慰劑 + NSAI + goserelin		
	N = 248			N = 247		
藥物不良反應	所有級別	第3級	第4級	所有級別	第3級	第4級
	%	%	%	%	%	%
感染與寄生蟲感染						
感染 ¹	43	2	0	32	< 1	0
血液與淋巴系統異常						
嗜中性白血球減少症	80	57	12	10	4	< 1
白血球減少症	33	15	< 1	4	< 1	0
貧血	20	4	0	9	2	0
淋巴球減少	13	5	< 1	3	1	< 1
血小板減少	10	0	< 1	2	0	< 1
神經系統異常						
頭痛	29	0	0	26	< 1	0
呼吸道、胸廓與縱膈異常						
咳嗽	20	0	0	11	0	0
肌肉骨骼與結締組織異常						
關節痛	43	< 1	0	38	1	0

背痛	24	< 1	0	21	2	0
胃腸異常						
噁心	33	0	0	25	0	0
腹瀉	23	2	0	21	0	0
嘔吐	21	< 1	0	19	0	0
腹痛 ²	19	1	0	16	< 1	0
便秘	18	0	0	14	0	0
口腔炎	14	0	0	9	< 1	0
皮膚與皮下組織症狀						
掉髮	21	0	0	14	0	0
皮疹 ³	20	< 1	0	10	0	0
皮膚搔癢	12	0	0	6	0	0
全身性異常與注射部位異常						
肝功能檢查異常 ⁴	21	7	0	15	3	0
發熱	17	< 1	0	8	< 1	0
四肢疼痛	17	0	0	11	1	0
虛弱	15	< 1	0	11	0	0
周邊水腫	11	0	0	8	0	0
口咽疼痛	10	0	0	4	0	0
診察異常						
心電圖QT延長	10	1	0	2	0	0
依據CTCAE 4.03 (不良事件常用術語標準)的分級						
¹ 感染：泌尿道感染；呼吸道感染；腸胃炎；敗血症(< 1%)。						
² 腹痛:腹痛、上腹痛						

³ 皮疹: 皮疹、丘疹及皮膚搔癢

⁴ 肝功能檢驗異常: ALT升高、AST升高、血中膽紅素濃度升高

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皮膚乾燥(9%)、食慾降低(8%)、消化不良(7%)、呼吸困難(7%)、流淚增加(5%)、白斑(5%)、眼乾(4%)、口乾(3%)、低鉀血症(3%)、嗜中性白血球低下合併發燒(3%)、味覺障礙(2%)、紅斑(2%)、低鈣血症(2%)、血中膽紅素上升(2%)、眩暈(2%)、暈厥(1%)、低磷血症(1%)以及肺炎(0.4%)。

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

	KISQALI + NSAI + goserelin			安慰劑 + NSAI + goserelin		
	N = 248			N = 247		
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	94	38	3	35	1	< 1
嗜中性白血球計數下降	93	56	12	32	4	< 1
血紅素下降	85	3	0	55	< 1	0
淋巴球計數下降	60	17	3	21	3	< 1
血小板計數下降	31	< 1	1	11	< 1	< 1
化學						
天門冬胺酸轉胺酶增加	48	7	0	41	1	< 1
γ-麩胺醯轉移酶增加	46	7	2	44	9	1
丙胺酸轉胺酶增加	45	8	< 1	34	2	< 1
磷酸下降	17	2	0	15	< 1	< 1
鉀下降	17	< 1	< 1	15	< 1	< 1
血清葡萄糖下降	15	< 1	< 1	11	< 1	< 1
肌酸酐增加	12	0	< 1	4	0	0

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35%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5%。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10%，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3%。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 $\geq 20\%$ 且高於安慰劑組 $\geq 2\%$)為嗜中性白血球減少症、感染、噁心、腹瀉、白血球減少症、嘔吐、便秘、皮疹、咳嗽、頭痛、皮膚搔癢、掉髮以及貧血。最常見的第3/4級不良反應(發生率 $\geq 5\%$)為嗜中性白血球減少症、感染、白血球減少症、淋巴球減少以及肝功能檢查異常。請參閱表11。

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11及表12。

表11：MONALEESA-3研究中，發生率 $\geq 10\%$ 、且高於安慰劑組 $\geq 2\%$ 的不良反應(所有級別)

	KISQALI + fulvestrant			安慰劑 + fulvestrant		
	N = 483			N = 241		
藥物不良反應	所有級別	第3級	第4級	所有級別	第3級	第4級
	%	%	%	%	%	%
感染與寄生蟲感染						
感染 ¹	48	6	0	35	3	0
血液與淋巴系統異常						
嗜中性白血球減少症	72	50	7	4	< 1	0
白血球減少症	31	14	< 1	< 1	0	0
貧血	20	4	0	9	3	0
淋巴球減少	10	5	< 1	1	0	0
代謝與營養異常						

食慾下降	18	< 1	0	13	0	0
神經系統異常						
頭痛	25	1	0	21	< 1	0
暈眩	15	< 1	0	8	0	0
呼吸道、胸廓與縱膈異常						
咳嗽	25	0	0	17	0	0
呼吸困難	18	2	< 1	14	2	0
胃腸異常						
噁心	47	2	0	31	< 1	0
腹瀉	33	1	0	22	1	0
嘔吐	29	2	0	14	0	0
便秘	26	1	0	13	0	0
腹痛 ²	19	2	0	15	1	0
口腔炎	12	< 1	0	5	0	0
消化不良	11	0	0	6	0	0
皮膚與皮下組織症狀						
皮疹 ³	26	< 1	0	9	0	0
掉髮	20	0	0	5	0	0
皮膚搔癢	22	< 1	0	7	0	0
全身性異常與注射部位異常						
肝功能檢查異常 ⁴	18	8	2	10	< 1	0
周邊水腫	17	0	0	9	0	0
虛弱	16	< 1	0	13	< 1	0

發熱	15	< 1	0	7	0	0
依據CTCAE 4.03 (不良事件常用術語標準)的分級						
¹ 感染：泌尿道感染；呼吸道感染；腸胃炎；敗血症(< 1%)。						
² 腹痛：腹痛、上腹痛						
³ 皮疹：皮疹、丘疹及皮膚搔癢						
⁴ 肝功能檢驗異常：ALT升高、AST升高、血中膽紅素濃度升高						

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背痛(22%)、血小板減少症(9%)、肌酸酐增加(9%)、皮膚乾燥(9%)、口咽疼痛(8%)、味覺障礙(7%)、眩暈(7%)、心電圖QT延長(6%)、眼乾(6%)、口乾(6%)、流淚增加(5%)、紅斑(5%)、低鈣血症(5%)、低磷血症(4%)、低鉀血症(2%)、肝毒性(2%)、暈厥(2%)、白斑(2%)、嗜中性白血球低下合併發燒(1%)、血中膽紅素上升(1%)、肺炎(0.8%)、間質性肺病(0.4%)、急性呼吸窘迫症候群(0.4%)以及過敏性肺炎(0.2%)。

表12：在MONALEESA-3研究中，實驗室檢驗異常發生於≥10%的病人

實驗室參數	KISQALI + fulvestrant			安慰劑 + fulvestrant		
	N = 483			N = 241		
	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	95	29	1	29	< 1	0
嗜中性白血球計數下降	93	49	8	23	1	0
淋巴球計數下降	75	19	2	38	4	< 1
血紅素下降	64	6	0	38	4	0
血小板計數下降	35	1	1	12	0	0
化學						
肌酸酐增加	68	1	< 1	35	< 1	0
γ-麩胺醯轉移酶增加	57	8	1	50	9	2
天門冬胺酸轉胺酶增加	56	6	2	47	3	0

丙胺酸轉胺酶增加	50	8	3	39	2	0
血清葡萄糖下降	25	0	0	21	0	0
磷酸下降	20	5	0	9	< 1	0
白蛋白下降	12	0	0	9	0	0

8.3 上市後經驗

以下的不良反應是由KISQALI的上市後自主通報及文獻中取得。由於是自發性通報，且族群大小未知，無法從中有效估計發生頻率。

表13 自主通報及文獻中的不良反應

呼吸道、胸腔及縱膈異常
間質性肺病(ILD)/肺炎
皮膚及表皮組織異常
毒性表皮溶解症(TEN)

9 過量

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

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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，以調控細胞週期的進行。

體外試驗發現，ribociclib 會降低 pRb 的磷酸化，使細胞週期停滯在 G1 階段，並減少乳癌細胞株的細胞增生。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 與 fulvestrant 併用可導致腫瘤生長受到抑制。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

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 QTc 間期延長會隨濃度而增加。

KISQALI 600 mg 與芳香環酶抑制或 fulvestrant 併用時，QTcF 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)。在穩定狀態且在幾何平均值 C_{max} 時，與tamoxifen併用的QTcf與基期值間差異為34.7 ms (90% CI : 31.6, 37.8) [請參見5警語及注意事項]。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、損害生育能力

為期兩年的大鼠試驗評估Ribociclib的致癌性，口服給予雌性大鼠Ribociclib劑量 ≥ 300 mg/kg/天及雄性大鼠劑量50 mg/kg/天，導致雌性大鼠子宮和子宮頸內膜上皮腫瘤及腺狀與鱗狀上皮增生，增加雄性大鼠甲狀腺濾泡性腫瘤發生率。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1.2倍和1.4倍，最高建議每日劑量400 mg/day 人類暴露量的2.2倍和2.5倍。

另外，分別給予雄性大鼠劑量 ≥ 5 mg/kg/天及50 mg/kg/天，發現其他非腫瘤性增生包括增加肝細胞變異性病灶(嗜鹼性細胞病灶及亮細胞病灶)及睪丸間質細胞(Leydig cell)過度增生。對子宮/子宮頸及睪丸間質細胞的影響，可能來自於Ribociclib(CDK4 抑制劑)抑制腦下垂體的泌乳素細胞(lactotrophic cell)造成低泌乳素血症(hypoprolactinemia)，進而改變下視丘-腦下垂體-性腺之間的作用。對甲狀腺的影響，可能來自於誘發一種肝臟中嚙齒類專一性微粒體酵素和/或持續的低泌乳素血症(hypoprolactinemia) 改變下視丘-腦下垂體-睪丸-甲狀腺之間的作用。可藉由內分泌治療(anti-estrogen therapy)來抵銷上述機制造成人體雌激素/黃體素的比例失衡，如併用KISQALI和抗雌激素藥物。另外，考量到嚙齒動物和人類之間在泌乳素的合成和作用方面有所不同，預計這些作用方式不會對人類產生影響。

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骨髓微核試驗中，不具致畸變作用。

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週時程每日口服施用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化、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 mg/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生殖細胞的直接抗增生作用有關，導致曲細精管萎縮，且大鼠和犬隻在四週未投藥之後有復原趨勢。

動物毒理學或藥理學

犬隻的體內心臟安全性試驗證實，在使用與建議劑量600 mg相近暴露量的劑量下，QTc 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 C_{max} 的5倍)，可能誘發早發性心室收縮(PVCs)。

11 藥物動力學特性

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)。

吸收

施用ribociclib 後，可在1到4小時(T_{max})間達到 C_{max} 。

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；熱

量 ~50% 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 (C_{max} GMR: 1.00; 90% CI: 0.898, 1.11; AUC_{inf} GMR: 1.06; 90% CI: 1.01, 1.12)。

分佈

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 (V_{ss}/F) 為 1090 L。

代謝

體外和體內試驗顯示，ribociclib 在人體內主要透過 CYP3A4 進行廣泛地肝臟代謝。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。Ribociclib 第一階段代謝物的第二階段共軛 glycosylation 與 glucuronidation 作用包括 N acetylation, 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 $\leq 3\%$)。

排除

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 ($T_{1/2}$) 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 (幾何平均值)。

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。

特殊族群

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]： C_{max} 為 1.44； AUC_{inf} 為 1.28) 和重度 (Child-Pugh C 級；GMR： C_{max} 為 1.32； AUC_{inf} 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。

腎功能不全病人

腎功能對 ribociclib 藥動的影響，在一項以非癌症為受試對象的腎功能研究中被評估，此研究包含腎功能正常 ($eGFR \geq 90$ mL/min/1.73 m², n = 9)、重度腎功能不全 ($eGFR 15$ to < 30 mL/min/1.73 m², n = 6) 及末期腎臟病 (ESRD; $eGFR < 15$ mL/min/1.73 m², n = 4) 的受試者，ribociclib 的使用劑量為 400 毫克/天。相較於腎功能正常者，ribociclib 的暴露量在重度腎功能不全及 ESRD 的病人中， AUC_{inf} 增加了 2.37 及 3.81 倍， C_{max} 則增加了 2.10 及 2.68 倍。

一項包含 438 位腎功能正常癌症病人、488 位輕度腎功能不全 (60 mL/min/1.73 m² $\leq eGFR < 90$ mL/min/1.73 m²) 及 113 位中度腎功能不全 (30 mL/min/1.73 m² $\leq eGFR < 60$ mL/min/1.73 m²) 癌症病人

之族群藥動分析顯示，輕度及中度腎功能不全對ribociclib的暴露量沒有影響。此外，在次群組分析中，服用ribociclib 600毫克單一劑量或多劑量的輕、中度腎功能不全癌症病人，AUC和C_{max}都與腎功能正常之病人相當，顯示輕度及中度腎功能不全不會對ribociclib暴露量造成臨床有意義之影響。

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 的全身暴露量，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 mg 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_{max} 增為1.7 倍，AUC_{inf} 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_{max} 則降低 96%，AUC 降低 98%。併用中效 CYP3A4 抑制劑 (erythromycin)預期會使 ribociclib的C_{max} 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 mg 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 C_{max} 降低 81%，AUC_{inf} 降低 89%。LEQ803的 C_{max} 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 C_{max} 降低 37%，AUC 降低 60%。

受 KISQALI 影響的藥物

CYP3A4 和 CYP1A2 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 midazolam (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 C_{max} 增為 2.1 倍，AUC_{inf} 增為 3.8 倍；而每日一次600mg ribociclib則預期會使 midazolam 的 C_{max} 增為 2.4 倍，AUC 增為5.2 倍。併用多劑 400 mg ribociclib對caffeine的影響很小，caffeine的 C_{max} 降低 10%，AUC_{inf} 略微增加 20%；而每日一次ribociclib 600 mg預期對 CYP1A2受質僅有微弱抑制作用。

會使胃部 pH 值升高的藥物：尚未於臨床試驗評估同時併用 ribociclib 和會使胃部 pH 值升高的藥物的效果；然而族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的吸收被改變。

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，兩種藥物之間並未產生藥物交互作用。

Anastrozole：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義的藥物交互作用。

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併用後，tamoxifen的C_{max}及AUC增加大約2倍。

體外試驗

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，且對 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9與 CYP3A4 不具誘導作用。

Ribociclib 對轉運蛋白的影響：體外評估顯示，KISQALI 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、MATE1 和人類 BSEP。

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 的口服吸收量並無影響。

12 臨床試驗資料

MONALEESA-2: KISQALI與Letrozole併用

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

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 晚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(adjunct)抗荷爾蒙療法。34% 病人初診斷即為轉移性疾病(de novo metastatic disease)，21% 僅發生骨轉移，59% 發生內臟轉移。

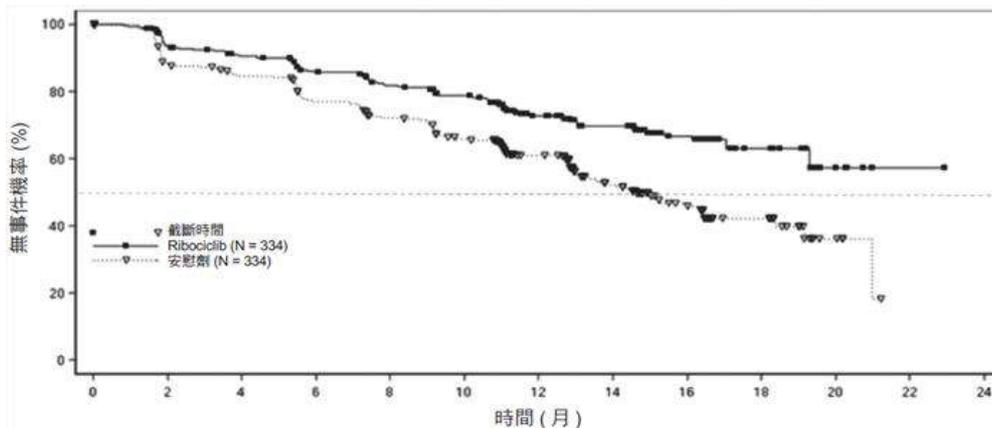
MONALEESA-2研究的療效結果摘述於表14和圖 1，呈現的結果(危險比為0.556；95%信賴區間 0.429至0.720)是基於預先計畫的 PFS 期中療效分析。先前是否接受過輔助化療或術前輔助化療、是否接受過輔助荷爾蒙療法或術前輔助荷爾蒙療法、是否侵犯肝臟/肺臟、是否只出現骨轉移等子群體，結果皆一致。依據盲性獨立中央放射學評估的 PFS 評估(危險比為0.592; 95%信賴區間0.412至 0.852)，與試驗主持人的評估結果一致。PFS 分析時，6.5% 的病人已死亡。

表 14：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)

	KISQALI + letrozole	安慰劑 + letrozole
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 ^a	
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)
^a 以單側對數秩檢定估計的 p 值 NR = 未達到		

圖 1 Kaplan-Meier無惡化存活曲線– MONALEESA-2研究 (意圖治療族群)



截至 2017 年 1 月 2 日更新療效資料為: KISQALI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 KISQALI 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，KISQALI加上 letrozole 治療組的惡化或死亡風險減幅較大，且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])，KISQALI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) 。

Kisqali 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, 1.078])，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，局部晚期或轉移性乳癌的停經前/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陽性、HER2陰性、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或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天為一療程的第1天以皮下注射方式給予，同時以每天一劑口服KISQALI 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)。

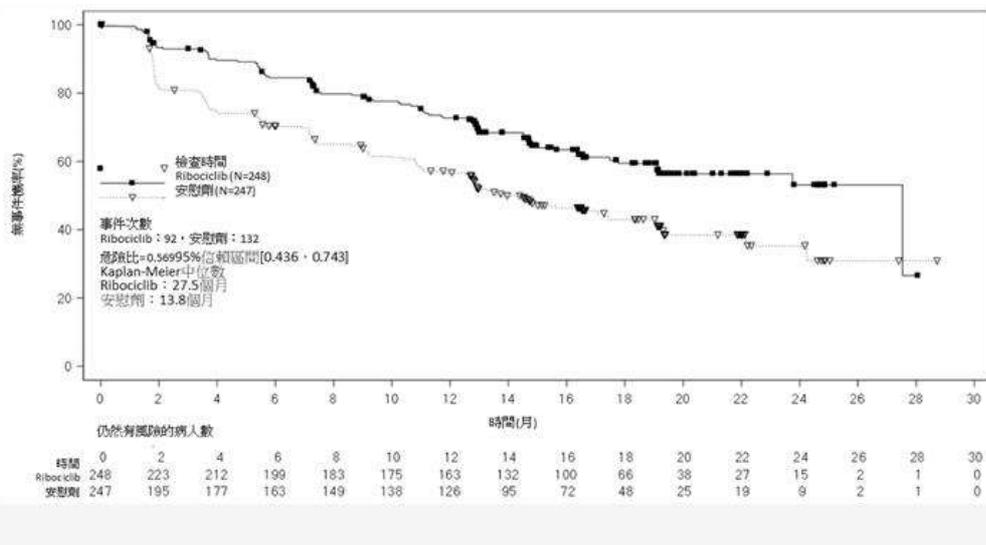
MONALEESA-7試驗收納的病人年齡中位數為44歲(範圍25到58歲)，主要為白種人(58%)、亞洲人(29%)或黑人(3%)。幾乎所有病人(99%)的ECOG日常體能狀態為0或1。在672位病人中，在納入試驗前，33%曾接受化療作為輔助治療，而有18%以化療作為術前輔助治療，40%以內分泌治療作為輔助治療，而有0.7%以內分泌治療作為術前輔助治療。40%的病人初診斷即為轉移性疾病(de novo metastatic disease)，24%為僅轉移至骨頭，57%則為內臟轉移。在各試驗組間以及各內分泌組合間，人口統計學資料及基期疾病特徵的分佈均衡及相當。

包含495位以KISQALI或安慰劑合併NSAI及goserelin治療的病病人的預設子群組分析所得的療效結果總結列於表15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。

表15：主要療效結果 - MONALEESA-7 (NSAI，試驗主持人評估，資料截止日：2017年8月20日)

	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，資料截止日：2017年8月20日)



最終整體存活期分析

更完整的整體存活期數據(資料截止日：2018年11月30日)呈現於表16、圖3及圖4。

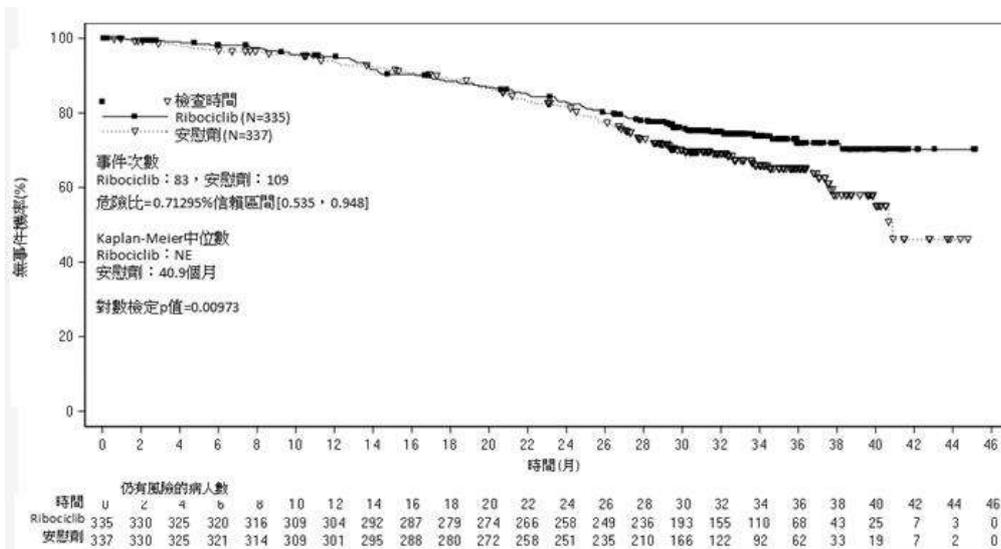
第二次存活期分析顯示試驗達到關鍵次要療效指標，存活期有統計學上顯著之改善。

表16 MONALEESA-7 (E2301) 療效分析 (整體存活期)(資料截止點：2018年11月30日)

更新之分析 (資料截止日:2018年11月30日)		
整體存活期·整體試驗族群	Ribociclib 600 毫克	安慰劑
		N=335
事件數-n[%]	83 (24.8)	109 (32.3)
中位數[月](95%CI)	NE (NE, NE)	40.9 (37.8, NE)
危險比(95%)	0.712 (0.535, 0.948)	
p值 ^a	0.00973	
整體存活期·NSAI次群組	Ribociclib 600 毫克	安慰劑
	N=248	N=247
事件數-n[%]	61 (24.6)	80 (32.4)
中位數[月](95%CI)	NE (NE, NE)	40.7 (37.4, NE)
危險比(95%)	0.699 (0.501, 0.976)	

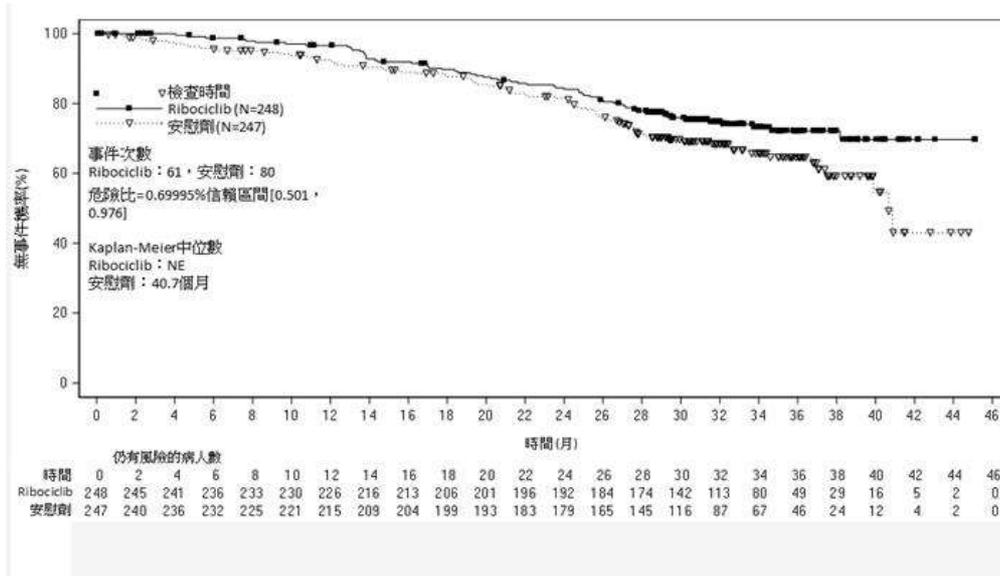
CI=信賴區間；NE=無法評估(not estimable), N=病人數，
^ap值是利用單邊對數-等級檢定而得，以肺/肝轉移、是否接受過晚期癌症化療及是否併用內分泌治療進行分層，透過IRT(interactive response technology)隨機分配。

圖3 MONALEESA-7 (E2301) Kaplan Meier整體存活期曲線(資料截止日：2018年11月30日)



對數-等級檢定及Cox比例風險模式是依據肺/肝轉移、是否曾接受晚期癌症化療及是否併用內分泌治療進行分層。

圖4 MONALEESA-7 (E2301)中接受NSAI治療的病人的Kaplan Meier整體存活期曲線 (資料截止點：2018年11月30日)



危險比是依未分層的Cox比例風險模式計算而得。

此外，在整體試驗族群中，接受過ribociclib治療的病人，疾病惡化至須採取下一線治療或死亡(PFS2)的時間，較安慰劑組長，危險比(HR)為0.692 (95% CI: 0.548, 0.875)。安慰劑組的PFS2中位數為32.3個月(95% CI: 27.6, 38.3)，ribociclib組則因未達到而無法估算(95% CI: 39.4, NE)。在NSAI次族群中也觀察到類似的結果，風險比(HR)為0.660 (95% CI: 0.503, 0.868)；PFS2中位數在安慰劑組為32.3個月(95% CI: 26.9, 38.3)，ribociclib組同樣因未達到而無法評估(95% CI: 39.4, NE)。

MONALEESA-3：KISQALI併用Fulvestrant

Kisqali的療效在一個2:1的隨機、雙盲、以安慰劑為對照的多中心第三期研究中被評估，其中收納726位有荷爾蒙受體陽性、HER2陰性的停經、晚期乳癌受試婦女。受試者可能未曾接受過治療，或曾接受過一線內分泌治療。試驗中可能併用Fulvestrant或單獨使用Fulvestrant。

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，46.7%的病人為65歲或以上，包括13.8%病人為75歲或以上。納入的病人主要為白種人(85.3%)、亞洲人(8.7%)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，42.7%曾接受化療作為輔助治療，而有13.1%以化療作為術前導性治療，58.1%以內分泌治療作為輔助治療，而有1.4%以內分泌治療作為術前輔助治療，21%以內分泌治療作為晚期乳癌治療。在F2301中，21.2%的病人為僅轉移至骨頭的疾病，60.5%有內臟轉移。

主要分析

本試驗在達到361個無惡化存活(PFS)事件後進行整體族群主要分析，且結果達到主要療效指標(包含所有隨機分配之病人，資料截止日為2017年11月3日)。評估方式為試驗主持人利用RECIST v1.1進行無惡化存活期評估。主要PFS分析時的追蹤時間中位數為20.4個月。

在整體族群主要分析中，與接受安慰劑併用fulvestrant治療的病人相比，接受Kisqali併用fulvestrant治療的病人的PFS有統計學上顯著之改善(危險比為0.593，95% CI: 0.480, 0.732，單邊分層對數檢定p值為 4.1×10^{-7})，惡化或死亡的相對風險在Kisqali併用fulvestratn的組別估計降低了41%。

在一次透過盲性獨立中央放射評估的隨機中央稽核中，評估了40%的影像子群體，結果亦支持主要

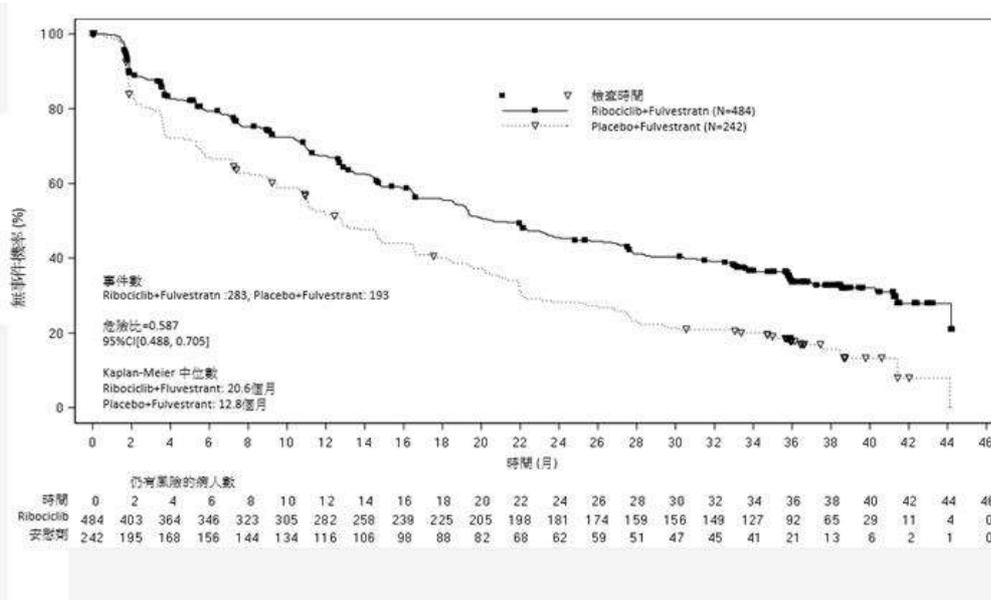
療結果(危險比為0.492 ; 95% CI: 0.435, 0.703)。

在第二次整體存活期期中分析時針對PFS做了敘述性的更新。整體族群及術前內分泌治療次族群的PFS摘要於表17及圖5的Kaplan-Meier曲線。

表17 MONALEESA-3 (F2301) 根據試驗主持人評估之PFS更新結果(資料截止點：2019年6月3日)

	Kisqali 併用 fulvestrant	安慰劑併用 fulvestrant
	N=484	N=242
整體試驗族群無惡化存活期		
事件數- n [%]	283 (58.5)	193 (79.8)
中位數 PFS [月] (95% CI)	20.6 (18.6, 24.0)	12.8 (10.9, 16.3)
危險比(95% CI)	0.587 (0.488, 0.705)	
第一線治療次族群^a	Kisqali 併用 fulvestrant	安慰劑併用 fulvestrant
	n=237	n=128
事件數- n [%]	112 (47.3)	95 (74.2)
中位數 PFS [月] (95% CI)	33.6 (27.1, 41.3)	19.2 (14.9, 23.6)
危險比(95% CI)	0.546 (0.415, 0.718)	
第二線治療或早期復發次族群^b	Kisqali 併用 fulvestrant	安慰劑併用 fulvestrant
	n=237	n=109
事件數- n [%]	167 (70.5)	95 (87.2)
中位數 PFS [月] (95% CI)	14.6 (12.5, 18.6)	9.1 (5.8, 11.0)
危險比(95% CI)	0.571 (0.443, 0.737)	
CI=信賴區間		
^a 未曾接受內分泌治療且初次診斷即轉移的病人，以及在(術前)輔助內分泌治療結束後12個月內復發之病人		
^b 在輔助性治療中復發之病人或(術前)輔助內分泌治療結束後12個月內復發的病人，以及在一線晚期內分泌治療後疾病仍惡化的病人		

圖5 MONALEESA 3 (F2301)試驗主持人評估之Kaplan Meier無惡化存活曲線 (FAS) (資料截止日：2019年6月3日)



試驗主持人依據RECIST v1.1評估之整體反應率(ORR)及臨床獲益率(CBR)呈現於表18。

表18 MONALEESA-3試驗主持人評估之療效結果(ORR、CBR)(資料截止日：2017年11月3日)

分析	Kisqali併用fulvestrant (%, 95% CI)	安慰劑併用fulvestrant (%, 95% CI)
整體分析	N=484	N=242
整體反應率(ORR) ^a	32.4 (28.3, 36.6)	21.5 (16.3, 26.7)
臨床獲益率 (CBR) ^b	70.2 (66.2, 74.3)	62.8 (56.7, 68.9)
疾病可評估之病人	n=379	n=181
整體反應率 ^a	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)
臨床獲益率 ^b	69.4 (64.8, 74.0)	59.7 (52.5, 66.8)

^aORR: 完全反應+部分反應之病人比例
^bCBR: 完全反應+部分反應之病人比例+ (疾病穩定或非完全反應/非進行性疾病≥24週)

以Kisqali併用Fulvestrant病人為對象的次族群分析危險比顯示，各次族群都有一致的臨床獲益表現，這些次群體包括不同年齡層、不同試驗前治療(早期或晚期治療)、輔助/術前輔助化療或荷爾蒙治療、有肝/肺轉移及僅限骨骼之轉移。

整體存活分析

在第二次整體存活分析、試驗達到次要療效指標，顯示整體存活期有統計學顯著之改善。

整體試驗族群及次族群的最終存活期分析呈現於表19及圖6。

表19 MONALEESA-3 (F2301) 療效結果 (OS)(資料截止日(2019年6月3日)

	Kisqali併用fulvestrant	安慰劑併用fulvestrant
--	----------------------	------------------

整體試驗族群	N=484	N=242
事件數- n [%]	167 (34.5)	108 (44.6)
存活期中位數(月)(95% CI)	NE (NE, NE)	40 (37, NE)
危險比(HR) (95% CI) ^a	0.724 (0.568, 0.924)	
p值 ^b	0.00455	
第一線治療次族群	n=237	n=128
事件數- n [%]	63 (26.6)	47 (36.7)
危險比(HR) (95% CI) ^c	0.700 (0.479, 1.021)	
第二線治療或早期復發次族群	n=237	n=109
事件數- n [%]	102 (43.0)	60 (55.0)
危險比(HR) (95% CI) ^c	0.730 (0.530, 1.004)	

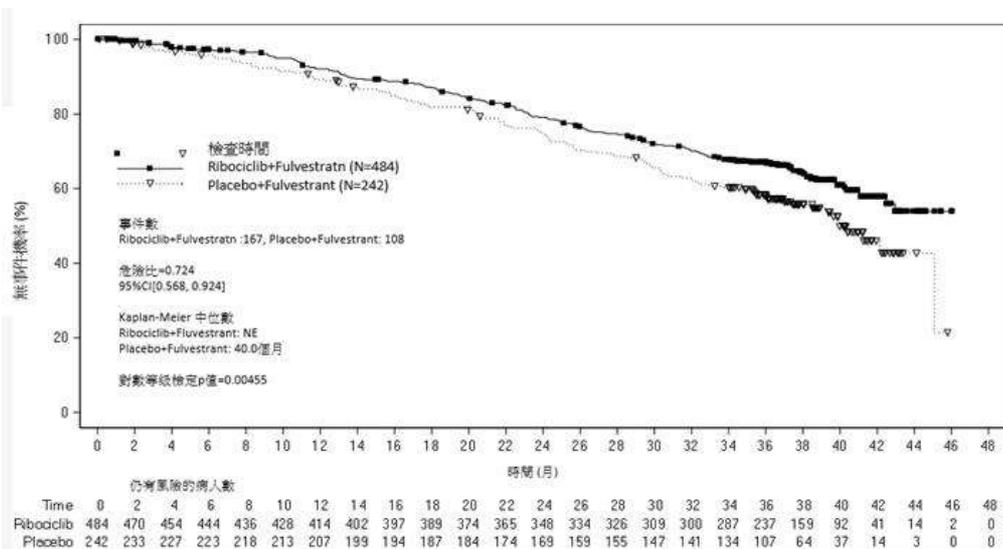
NE = 無法評估

^a 危險比是透過Cox比例風險模式取得，依據肺/肝轉移、曾接受過的內分泌治療分層。

^b 單邊p值是透過對數檢定取得，依據肺/肝轉移、曾接受過的內分泌治療分層。與Lan-DeMets al pha消耗函數決定之0.01129閾值做比較，整體顯著水準為0.025。

^c 危險比是透過未分層之Cox比例風險模式取得。

圖6 MONALEESA-3 (F2301) Kaplan-Meier整體存活曲線(完整群體分析[FAS])(資料截止日：2019年6月3日)



對數檢定及Cox模式皆依照肺/肝轉移、試驗前曾接受過的晚期化療、內分泌併用藥分層。

在整體試驗族群中，比起安慰劑組，Kisqali組疾病惡化至需要下一線治療或是死亡(PFS2)的時間較長

(HR: 0.670 [95% CI: 0.542, 0.830])。Kisqali組的中位數PFS2是39.8個月(95% CI: 32.5, NE)，安慰劑組則是29.4個月(95% CI: 24.1, 33.1)。

COMPLEEMENT-1 : KISQALI 併用 Letrozole 及 Goserelin 或 Leuprolide

一項開放標記、單組、多中心的第 IIIb 期試驗，收納HR 陽性、HER2 陰性晚期乳癌且先前未曾接受過晚期荷爾蒙治療的男性及停經前/後女性，評估 KISQALI 相較於 ribociclib 併用 letrozole 的療效。男性及停經前女性也將接受 goserelin 或 leuprolide。

本試驗收納 3246 名病人，包括 39 名男性病人以每日一次口服使用 KISQALI 600 mg，連續 21 天，接著停藥 7 天；letrozole 2.5 mg 以每日一次口服給藥 28 天；以及每 28 天療程的第 1 天皮下注射 goserelin 3.6 mg，或肌肉注射 leuprolide 7.5 mg。病人持續接受治療，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止。

納入此試驗的男性病人年齡中位數為 62 歲（範圍為 33 至 80 歲）。在這些病人中，38.5%的病人為65 歲及以上，包括10.3%病人為75 歲及以上。收納的男性病人為白種人 (71.8%)、亞洲人 (7.7%) 和黑人 (2.6%)，其中 17.9% 人種未知。幾乎所有男性病人 (97.4%) 的 ECOG 體能狀態為 0 或 1。大多數男性病人 (97%) 有 4 個或更少的轉移部位，主要是骨和內臟（各 69.2%）。

表20 彙整男性病人的療效結果。

表 20 COMPLEEMENT-1 (A2402) 試驗主持人評估之男性病人¹ 療效結果 (意圖治療族群)

	KISQALI + Letrozole + Goserelin 或 Leuprolide
整體反應率*, ²	N = 32
(95% CI)	46.9 (29.1, 65.3)
反應持續時間 ³	N = 15
中位數 (月, 95% CI)	NR (21.3, NR)
反應持續時間 ≥12 個月的病人, n (%)	12 (80.0%)
臨床獲益率 ⁴	
(95% CI)	71.9 (53.3, 86.3)
縮寫：CI = 信賴區間、NR = 未達到。 * 依據確認治療反應。 ¹ 患有可測量疾病的病人；7 名病人沒有可測量疾病。 ² 試驗主持人評估。 ³ 完全反應或部分反應之病人比例。 ⁴ 完全反應 + 部分反應 + (疾病穩定或非完全反應/非進行性疾病 ≥24 週) 之病人比例	

13 包裝及儲存

13.1 包裝

紙盒內含泡殼片裝。

13.2 效期

請見外盒。KISQALI 若已超過盒外標示的「EXP」有效期限，請勿使用。

13.3 儲存條件

儲存溫度為30°C以下。

13.4 儲存注意事項

KISQALI 務必妥善收存，避免兒童拿取。

15 其他

® = 註冊商標

Version number: IPL 10-Jan-2022 & IPL-09-May-2022/ USPI Revised: 10/2022 / TWI- 120124

製造廠

製造廠：Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia

二級包裝廠 (貼標及仿單置入)：裕利股份有限公司 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 台北市中山區民生東路三段2號8樓 / 電話:02-2322-7777