2242268

2242268

擊癌利® KISQALI® 200 毫克膜衣錠 / 200mg Film-Coated Tablets

NOVARTIS

衛部藥輸字第 027320 號

本頻訊由醫師處方使用

1 適應症及用法

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停經前/剛正在停經疾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進以內分泌治療時疾病惡化後的治療。

說明事項：臨床試驗中收斂之病人未包含「完成前瞻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「臨床試驗」*(13)* MONALEESA-3; KISQALI 併用 Fulvestrant*)*。

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。KISQALI 可隨餐或空腹服用 (請參見「臨床藥理學」*(11.3)*。

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或 fulvestrant 治療的停經前 / 正在停經之女性，應依建議同步臨床醫療準則，以促賀體激素釋放激素 (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 藥錠整顆吞服 (容服前不可切碎、壓碎或剝開藥錠)。藥錠若裂開、破碎或不完整，請勿服用。

2.2 劑量調整

不良反應的建議劑量調整

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	給劑類數
起始劑量	每日 600 毫克	三劑 200 毫克錠劑
第一次降低劑量	每日 400 毫克	兩劑 200 毫克錠劑
第二次降低劑量	每日 200 毫克 *	一劑 200 毫克錠劑

* 若頻產一步調降劑量至每日提於 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 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 (ANC 1000/mm³ - <LLN)	第 3 級 (ANC 500 - < 1000/mm³)	第 3 級嗜中性白血球減少伴發熱性中性白血球減少症	第 4 級 (ANC < 500/mm³)
嗜中性白血球減少	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治療。	中斷 KISQALI 直到復原至≤ 第 2 級，以相同劑量等級重新開始治療。	中斷劑量直到復原至≤第 2 級，於隨後降一級重新開始 KISQALI 治療。
		如果此情況發生第 2 次，則中斷 KISQALI 治療。	如果此情況發生第 3 次，則中斷劑量直到復原至≤ 第 2 級，於隨後降一級重新開始 KISQALI 治療。	如果此情況發生第 4 次，則中斷 KISQALI 治療。
		如果此情況發生第 3 次，則中斷 KISQALI 治療。	如果此情況發生第 4 次，則中斷 KISQALI 治療。	
		如果此情況發生第 4 次，則中斷 KISQALI 治療。		
	開始 KISQALI 治療前需先檢驗全血球計數 (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發熱發燒 ≥ 38.3°C，或 38°C 以上超過 1 小時且 / 或伴隨感染，依據 CTCAE 第 4.03 版分級。
ANC = 絕對嗜中性白血球數量；LLN = 正常值下限

表 3：肝臟毒性的劑量調整和處置

	第 1 級 (> ULN - 3 x ULN)	第 2 級 (> 3 至 5 x ULN)	第 3 級 (> 5 至 20 x ULN)	第 4 級 (> 20 x 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。如果此情況發生第 2 次，則中斷劑量直到復原至≤ 第 2 級，於隨後降低一級重新開始 KISQALI 治療。	中斷劑量直到復原至≤ 第 2 級，於隨後降一級重新開始 KISQALI 治療。	停止 KISQALI 治療。
		基準點 * 時為第 2 級：不需中斷劑量。		
同時出現 AST/ALT 升高伴隨總膽紅素增加，但未出現膽汁瘀積。	如果病人出現 AST/ALT > 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。			

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。
如果發現 ≥ 第 2 級的異常，建議增加監測頻率。

* 基準點 = 開始治療前。
依據 CTCAE 第 4.03 版分級。
ULN = 正常值上限
AST = 天門冬胺酸轉胺酶；ALT = 丙胺酸轉胺酶

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 QTcF 延長恢復至 < 481 msec，再以相同劑量等級重新開始治療。 3. 如果此現發生 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 (同一次退診中)，QTcF 超過 500 msec，即中斷 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。 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跳過速 (Torsades de Pointes)、多型性心室心搏過速、原因不明的暈厥或嚴重心律不整的徵象 / 症狀，須永久停止 KISQALI 治療。	

開始治療前應先評估心電圖 (ECG)。
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：間質性肺病 (interstitual lung disease，ILD)/ 肺炎的劑量調整和處置

	第 1 級 * (無症狀)	第 2 級 * (有症狀)	第 3 級 4 級 * (嚴重)
間質性肺病 / 肺炎	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。如果此情況發生第 2 次，則中斷劑量直到復原至≤ 第 1 級，於隨後降一級重新開始 KISQALI 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，視臨床需要採用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。 如果此情況發生第 3 級毒性，則將劑量降低一級重新開始 KISQALI 治療。	停止 KISQALI 治療。

* 根據了嗜中性白血球減少、肝臟毒性、QT 間期延長及 ILD 驗收，以外的其他毒性。依據 CTCAE 第 4.03 版分級。

請參閱所的芳香環脂肪酶抑制劑或 fulvestrant 的仿單資訊，瞭解藥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「藥物交互作用」*(7.1)*。如果必須併用強效 CYP3A 抑制劑，應將 KISQALI 劑量調低為每日一次 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) 至間給強效 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) 粗重度 (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脂肪酶抑制劑或 fulvestrant 的仿單資訊，瞭解有關肝功能不全病人的劑量調整。

腎功能不全病人的劑量調整

中度 (Child-Pugh B 級) 粗重度 (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脂肪酶抑制劑或 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)*。

3 劑型及劑量

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

無。

5 警語及注意事項

5.1 QT 間期延長

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 併用芳香環脂肪酶抑制劑或 fulvestrant 治療、且種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%) 狀況，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 研究中則未發生狀況的案例 (請參閱「不良反應」*(6)*。

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、血鎂、血鹽) 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。

- QT 延長症候群
- 控制不良或量測的心臟疾病，包括近期發生心肌梗塞、鬱血性心臟衰竭、不穩定型心絞痛和緩脫心律不整
- 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。

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轉脂酶抑劑 (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)*。

5.3 肝臟毒性

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

KISQALI 加上芳香環脂肪酶抑劑或 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 加上芳香環脂肪酶抑劑或 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 3 倍以上，且總膽紅素 (TBL) 超過 ULN 2 倍以上，但無性碱酸酶正常，也沒有論計量標的現象。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「用法用量」*(2.2)*。

根據轉胺酶升高的嚴重度，可能需要如表 3：「肝臟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 級病人的治療建議相同。

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 併用一種芳香環脂肪酶抑劑或 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 併用芳香環脂肪酶抑劑或 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 併用一種芳香環脂肪酶抑劑或 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「用法用量」*(2.2)*。

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給官形成期間施用 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)*。

5.6 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粘膜潰瘍的皮膚紅腫)，應立即停止使用 KISQALI。

5.7 間質性肺病 (ILD)/ 肺炎

KISQALI 等 CDK4/6 抑制劑都曾有間質性肺病或肺炎的通報案例。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 0.4%，兩組曾沒有第 3 或 4 級的案例)。

根據間質性肺病 / 肺炎的嚴重程度 (嚴重實可能致命)，可能需恢表 5 中斷治療、調整劑量或停用 KISQALI (請參閱「2.2 劑量調整」)。

應針對缺氣、咳嗽或呼吸困難等開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 (請參閱「2.2 劑量調整」)。

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)*
- 肝臟毒性 (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

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 KISQALI 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，使用止吐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括：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、便秘、頭 痛、背痛。

最常見的第 3/4 級 AR (通報發生率 > 5%) 為嗜中性白血球減少、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 9 位病人 (3%) 發生疲厭。安慰劑併用 letrozole 組則有 3 位 (1%)。

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 ≥ 10% 且高於安慰劑組 ≥ 2% 的不良反應 (所有等級)

	KISQALI + letrozole N=334			安慰劑 + letrozole 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						
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
代謝及營養的異常						
食慾減低	19	2	0	15	<1	0
神經系統的異常						
頭痛	22	<1	0	19	<1	0
味覺	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
肌肉骨骼及結締組織的異常						
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
一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
實驗室檢測						
肝功能檢驗結果異常[1]	18	8	2	6	2	0

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、血中鹼紅素濃度升高

表 8：MONALEESA-2 研究中發生率 ≥ 10% 的實驗室檢驗異常

	KISQALI + letrozole N=334			安慰劑 + letrozole N=330		
實驗室檢驗參數	所有等級 %	第3級 %	第4級 %	所有等級 %	第3級 %	第4級 %
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
血漿生化學						
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 與芳香環脂肪酶抑劑合併使用

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脂抑劑 (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%) 以及關物引發的肝損傷 (1% 與 0.4%)。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、關節痛、噁心及掉髮。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 9 及表 10。

表 9：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 + NSAI + goserelin N = 248			安慰劑 + NSAI + goserelin 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]	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、胸腔與縱膈異常						
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 (不良事件常用術語標準) 的分級
[1] 感染：泌尿道感染；呼吸道感染；臀胃炎；敗血症 (< 1%)。

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

	KISQALI + NSAI + goserelin N = 248			安慰劑 + NSAI + goserelin 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	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	26	<1	0	9	0	<1
化學						
丙胺酸轉胺酶增加	33	6	0	31	1	<1
天門冬胺酸轉胺酶增加	37	5	0	35	1	<1
肌酸酐增加	21	2	<1	20	<1	<1
磷酸下降	14	2	0	11	<1	<1
鉀下降	11	<1	<1	14	<1	<1
γ - 麩胺酸轉移酶增加	42	5	2	42	8	1
血清葡萄糖下降	10	<1	0	10	<1	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計對 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 8%。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 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 ≥10%、且高於安慰劑組 ≥2% 的不良反應 (所有級別)

	KISQALI + fulvestrant N = 483			安慰劑 + fulvestrant 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]	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						
靈敏	13	<1	0	8	0	0
呼吸道、胸腔與縱膈異常						
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

bepridil、pimozide、ondansetron(**顛茲注射**) **/ [請參見「靨語及注意事項」** *(5.1)* **及「臨床藥理學」** *(11.3)*。

8 特定族群使用

8.1 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「臨床藥理學」 *(11.1)*。

目前並無人類的藥物相關風險資料。在動物生殖試驗中，對懷孕動物各劑量花園間給用 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，會導致胎兒質量異常發生率增加 **[請參見「臨床藥理學」]**。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標準中，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，於器官形成期間噴食情況孕母鼠 1000 mg/kg/day 劑量的 ribociclib，體重情孕母兔 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。上述異常包括胎軟減少/縮小、腦生動脈上出現多條血管、主動脈弓出現多條血管、小腦、橫膈疝氣、缺少副肺葉或肺葉（部分）融合、副肺葉減少/縮小、多趾/殘趾第 13 對肋骨、舌骨畸形、舌骨異常折、大腦指的指骨數目減少。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。

8.2 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隔至少 3 週內不可哺乳。

試驗資料

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

8.3 有生育能力的女性和男性

懷孕

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)*。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「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（標準機率低於 1% 的方法）。

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「臨床藥理學」 *(12.1)*。

8.4 兒童病人使用

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 ≥ 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。

8.6 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「用法用量」*(2.2)*。依據的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 1.32；AUC_{inf} 為 1.29) 肝功能不全病人，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%)，血液相關中主要的代謝物包括 M13 (CC1284 (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別幾乎沒有作用。

Ribociclib 經過廣泛代謝後，有 17% 以原藥物形式從糞排泄，12% 以原態藥物經尿液排出，排泄物中的主要代謝物是 LEQ803，其在糞便與尿液中的佔使用劑量的 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%)。

排泄

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 (依據基線比) 為 32.0 小時 (幾何平均值；63% CV)。幾何平均值 (個別) 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) 肝功能不全病人的 ribociclib 暴露量並無影響；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 的平均總體暴露增幅小於 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檢評估，此研究包含腎功能正常 (GFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2, n = 9)、重度腎功能不全 (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2, n = 6) 及末期腎臟病 (ESRD; eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2, n = 4) 的受試者。雖示輕度及中度腎功能下全不會對 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：一項使用 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，相較於單獨服用 ribociclib，ritonavir (100 mg，每日兩次，連續 14 天) 可使 ribociclib 的 C_{max} 增加 1.7 倍，AUC_{inf} 增加 3.2 倍；而 LEQ803 (ribociclib 的主要代謝物，血漿暴露量 10% 以下) 的 C_{max} 則降低 96%、AUC 降低 98%。併用中度 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：一項使用 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%。併用中度 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 受酶：一項於健康受試者進行的藥物交互作用試驗 [雌尼酒乃定的試驗設計，同時使用 midazolam (敏感性 CYP3A4 受酶) 和 caffeine (敏感性 CYP1A2 受酶)]，相對於單獨使用 midazolam 和 caffeine，併用多劑 ribociclib (400 mg，每日一次，連續 14 天) 會使 midazolam 的 C_{max} 增為 2.1 倍、AUC_{inf} 增為 3.8 倍；而每日一次 600 mg 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 600 mg ribociclib 預期對 CYP1A2 受酶活性微弱抑制作用。

會使用窄 pH 值升高的藥物：尚未於臨床試驗評估同時使用 ribociclib 和會使胃部 pH 值升高的藥物的效果；然而依據藥物動力學分析和使用生理學藥動力學模型 (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_{ss} 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 CYP2A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 與 CYP2D6 不具顯著抑制作用，也不會對 CYP1A2、CYP2C9 與 CYP2C19 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 MATE2K 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 非臨床毒理學

12.1 致癌性，致突變性、攝害生育能力

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腺體及腺狀與鱗狀上皮增生，增加雌性大鼠甲狀腺濾泡性腺瘤發生率，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 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，分別給予雌性大鼠劑量 ≥ 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 (嗜鹼性細胞病灶及亞細胞病灶) 及罹大腦頁細胞 (Leydig cell) 過度增生。

對子宮 / 子宮頸及罹大腦頁細胞的影響，可能來自於 Ribociclib (CDK4 抑制劑) 抑制腦下腺的促泌乳素刺激 (lactotrophic cell) 造成促泌乳素血症 (hyperprolactinemia)，進而改變下視丘 - 腦下腺 - 性腺之間的作用，對甲狀腺的影響，可能來自於誘發一維肝臟中酶誘劑導一性激素體酸葉酸 / 或持續的低泌乳素血症 (hyperprolactinemia) 改變下視丘 - 腦下腺 - 罹丸 - 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，如前用 KISQALI 和抗雌激素療法，另外，考量到囓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。在體外人類離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 天開始給予 300 mg/kg/day 劑量，接續交配期間，直至妊娠第 7 天，雖然觀察到母體毒性，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 對生育功能、生育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，大型持續 39 週後，發生睪丸萎縮變化，結果包括大鼠和犬類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，犬類劑量 ≥ 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細胞毒性作用有關。導致曲細精管萎縮，且大鼠和犬雙在四週未投藥之後有復原趨勢。

12.2 動物毒理學或藥理學

大型的體內心臟安全性試驗證實，在使用與建議劑量 600 mg 相近藥量的劑量下，QTc 間期延長與劑量和濃度相關。此外，在藥源量增加時 (約為預期臨床 C_{ss} 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、安慰性對照、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 相對於安慰性加上 letrozole 的療效。

共有 668 名病人隨機分配接受 KISQALI 加上 letrozole 治療，(n = 334) 或安慰性加上 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 體能狀態指為 0 或 1 分，共計有 47% 的病人曾接受化療，51% 的病人曾接受荷爾蒙輔助 (neoadjuvant) 抗荷爾蒙療法，或輔助 (adjuvant) 抗荷爾蒙療法，34% 病人的診斷階段為轉移性疾病 (de novo metastatic disease)，21% 個發生骨轉移，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 0.556；95% 信賴區間 0.429 至 0.720) 是基於預設計劃的 PFS 期中療效分析，先前是否接受過輔助化療或荷爾蒙輔助化療，是否接受過輔助荷爾蒙療法或荷爾輔助荷爾蒙療法，是否接長肝轉 / 肺轉，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，整體存活期資料尚未完備。

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
	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]	
整體存活率	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：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%。

本試驗依據預期用途和基準點特性，針對事先設定的子群體進行一系列 PFS 分析，顯示提好療效的內部一致性。結果顯示，ribociclib 加上 letrozole 治療的惡化或死亡風險減顯較大，且所有子群體表現一致，包括各年齡、種族、雖發現輔助化療或荷爾輔助化療、曾接受輔助荷爾蒙療法或荷爾輔助荷爾蒙療法、曾發現肝轉移 / 或肺轉、患有單純骨轉移疾病等病人，上述現象明顯發生於測類群：肝轉及 / 或肺轉轉移病人 (HR 為 0.561 [95% CI: 0.424, 0.743)；ribociclib 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 / 或無肝轉及 / 或肺轉轉移病人 (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 併用劣卷環膦胺制劑

HR 陽性、HER2 陰性、局部晚期或轉移性乳癌的停經前 / 正在停經過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劑 (NSAI) 或 tamoxifen 與 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，以及併用激素類型 (tamoxifen 及 goserelin 與 NSAI 及 goserelin) 來進行分層。KISQALI (starting dose 5.2 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以腫瘤反應評估標準 (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，在病人試驗前，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% 為曾轉移至骨頭，57% 則為內臟轉移。在在試驗期間以及各內分泌組合間，人口統計學資料及基線疾病特徵的分佈均衡及相近。

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同於表 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)	
整體存活率 *	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)

* 以調整過的 Cox 比例風險模式估計
* 依據分層因子定義

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開鍵次要療效指標，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) (資料截止日：2018 年 11 月 30 日)

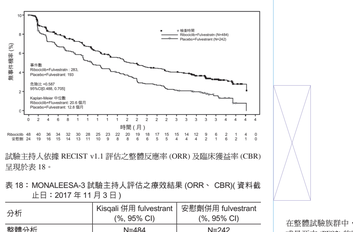
	更新之分析 (資料截止日：2018 年 11 月 30 日)	
整體存活期，整體試驗族群	Ribociclib 600 毫克 N=335	安慰劑 N=337
事件數 .n[%]	83 (24.8)	109 (32.3)
中位數 [月)95%CI]	NE (NE, NE)	40.9 (37.8, NE)
危險比 (95%)	0.712 (0.535, 0.948)	
p 值 *	0.00973	
整體存活期，NSAI 次群組	Ribociclib 600 毫克 N=248	安慰劑 N=247
中位數 [月)95%CI]	NE (NE, NE)	40.7 (37.4, NE)
危險比 (95%)	0.699 (0.501, 0.976)	

CI= 信賴區間； NE= 無法評估 (not estimable), No 病人數
*p 值是利用單邊對數 - 等級檢定取得，以層 / 肝轉移，是否接受晚期癌症化療及是否使用內分泌治療進行分層；還過 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：

對數 - 等級檢定及 Cox 比例風險模式是依據層 / 肝轉移，是否接受晚期癌症化療及是否使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 (資料截止日：2018 年 11 月 30 日)



危險比在敏感性分析中支持的 Cox 比例風險模式估計。

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 *	40.9 (35.9, 45.8)	28.7 (22.1, 35.3)
臨床獲益率 *	69.4 (64.8, 74.0).	59.7 (52.5, 66.8)

[a]ORR: 完全反應 + 部分反應之病人比例
[b]CBR: 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。

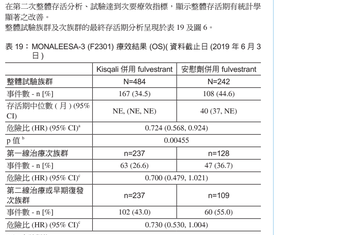
整體試驗族群及次族群的最終存活期分析呈現於表 19 及圖 6。

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 *	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)[a]	0.700 (0.479, 1.021)	
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)[a]	0.730 (0.530, 1.004)	

NE= 無法評估
* 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。
* 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 alpha 消耗函數決定之 0.01129 期效與比較，整體顯著水準為 0.025。
* 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 39.6 個月 (95% CI: 32.5, NE)，安慰劑組則是 29.4 個月 (95% CI: 24.1, 33.1)。

14 儲存與操作

請見外盒。
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 Stein AG
地　址：Schaffhauserstrasse 4332 Stein, Switzerland
二級包裝廠 (貼標及外單置入)：裕利股份有限公司
地　址：桃園市大園區和平里 1 鄰鄰和路 91 號
藥　商：台灣諾華股份有限公司
地　址：台北市中山區民生東路三段 2 號 8 樓

TW1-171221 based on IPL-11-Jan-2021