

擊癌利 [®] 200 毫克膜衣錠	NOVARTIS
KISQALI [®] 200mg Film-Coated Tablets	衛部藥輸字第 027320 號
本藥須由醫師處方使用	

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 / 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。
2.2 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。

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。

表 2：嗜中性白血球減少劑的劑量調整和處置	第 1 或 2 級 (ANC 1000/mm ³ - <LLN)	第 3 級 (ANC 500 - <1000/mm ³)	第 3 級嗜中性白血球減少伴隨發燒*	第 4 級 (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。以相同劑量等級重新開始 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。
嗜中性白血球減少	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)
	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，然後將劑量降低一級重新開始 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。	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 KISQALI 治療。如果再度發生第 3 級毒性，則停止 KISQALI 治療。	停止 KISQALI 治療。
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)				
同時出現 AST/ALT 升高伴隨 總膽紅素增加，但未出現膽汁鬱積。	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。			

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	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)
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搏過速 (Torsades de Pointes)、多型性室心室搏過速、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。	
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。治療期間在何時應評估 (QTcF 延長的病人，建議增加心電圖的檢查頻率。QTcF = 依據 Fidericia's 公式矯正後的 QT 間期。	

表 5：其他毒性的劑量調整和處置*	第 1 或 2 級	第 3 級	第 4 級
	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。
其他毒性			
* 指除了嗜中性白血球減少、肝臟毒性、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「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「特殊族群使用」(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)」。

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。未有多型性室室性心律不整 (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「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。

- 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 應避免併用已會使用 Qtc 間期延長的藥物或強效 CYP3A 抑制劑。

5.2 與 Tamoxifen 併用提高 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)」。

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 級病人的治療建議尚未確立。

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症的嚴重度，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在臨床試驗中與在臨床試驗中的不良反應發生率直比較，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（病人伴有第 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%) 發生暈厥，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 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）	KISQALI + letrozole N=334			安慰劑 + letrozole N=330		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
藥物不良反應						
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
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
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	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %
禿髮	33	0	0
皮疹	17	1	0
瘙癢	14	1	0

一般疾病及施用部位病症	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %
倦怠	37	2	<1
發熱	13	<1	0
周邊水腫	12	0	0

實驗室檢測	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %
肝功能檢驗結果異常 ¹	18	8	2

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

表 7：MONALEESA-2 研究中發生率 ≥ 10% 的實驗室檢驗值異常	KISQALI + letrozole N=334			安慰劑 + letrozole 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	0	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、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 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 + 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、胸膈與縱膈異常						
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
皮膚瘙癢	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

天门冬氨酸轉胺酶增加	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 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「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、ketonconazole、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)】。

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 和 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* 受質相對於單獨使用 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 KISQALI 與治療指數較窄的 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、quinidine、sirolimus 及 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「警語及注意事項」(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。上述異常包括肺萎縮減少/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、橫膈氣氣、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。

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。

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

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「非臨床毒理學」(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。

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；AUC₀₋₂₄ 為 1.28) 和重度 (Child-Pugh C 級；GMR：C_{max} 為 1.32；AUC₀₋₂₄ 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
腎功能不全病人

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；AUC₀₋₂₄ 為 1.28) 和重度 (GMR：C_{max} 為 1.32；AUC₀₋₂₄ 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)】。

8.7 腎功能不全

依據族群藥物動力學分析結果，對於輕度 (60 mL/min/1.73 m² ≤ 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。KISQALI 尚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)】。

9 用藥過量

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 說明

KISQALI (ribociclib) 是一種激酶抑制劑。
Ribociclib succinate 化學名爲：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，分子式爲 C₂₃H₃₀N₆O₄·C₄H₄O₄，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）。錠劑也含有膠狀二氧化矽 (colloidal silicon dioxide)、交聯聚維酮 (crosspovidone)、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。

11 臨床藥理學

11.1 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，以調控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，在大鼠與人類細胞株的模型中，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。採用病人離體瘤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，在離體瘤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。

11.2 藥效學

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 間期延長與劑量而增加。KISQALI 600 mg 與芳香環醇抑制劑或 fulvestrant 併用時，QTcF 與基期間差別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 與基期間差異為 34.7 ms (90% CI：31.6, 37.8)【請參閱「警語及注意事項」(5.1, 5.2)】。

11.3 藥物動力學

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) 呈現類似比例增加。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 幾何平均暴露量分別為 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：~50% 熱量來自脂肪，~35% 來自碳水化合物，~15% 來自蛋白質）併用後，相對於空腹狀態，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; AUC₀₋₂₄ GMR: 1.06; 90% CI: 1.01, 1.12)。

分布

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布相等，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布體積 (Vss/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 的主要代謝路徑係包含氧化作用 (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 ≤ 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% 的總放射放射性劑量；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；AUC₀₋₂₄ 為 1.28) 和重度 (Child-Pugh C 級；GMR：C_{max} 為 1.32；AUC₀₋₂₄ 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

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/1.73m²) 腎功能不全，對 ribociclib 的暴露量並無影響。

一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 m²)、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 AUC₀₋₂₄ 增加 1.96 倍，C_{max} 增加 1.51 倍。

年齡、體重、性別、種族的影响

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，AUC₀₋₂₄ 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%，AUC₀₋₂₄ 降低 89%。LEQ803 的 C_{max} 增為 1.7 倍，AUC₀₋₂₄ 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，AUC₀₋₂₄ 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%，AUC₀₋₂₄ 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 非臨床毒理學

12.1 致毒性、致突變性、損害生育能力

未針對 ribociclib 進行過致毒性研究。

Ribociclib 在體外細胞回突變 (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嗜核試驗中，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 A₀₋₂₄ 來計算，大約是人類使用最高建議劑量 600 mg/ 天₀₋₂₄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 進行過雌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，大隻持續 39 週後，發生罕見萎縮變態。結果包括大量和大隻的罕見曲細精管上皮退化、精子過少、副睪腔細胞破碎，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、大隻劑量 ≥ 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。這些作用可能與對罕見生殖細胞的直接抗增殖作用有關，導致曲細精管萎縮，且大鼠和大隻在四週未投藥之後有復原趨勢。

12.2 動物毒理學或藥理學

大鼠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)。

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，直到病情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 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 12 和圖 11，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，65% 的病人已死亡，整體存活期資料尚未完備。

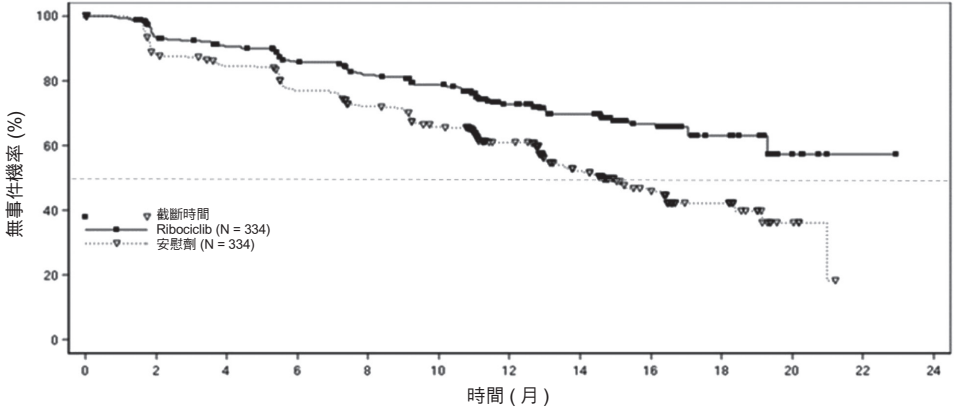
表 12：療效結果－ MONALEESA-2 研究（預先計畫的 PFS 期中療效分析，試驗主持人評估，意圖治療族群）

	KISQALI + letrozole	安慰劑 + letrozole
無惡化存活期	N = 334	N = 334
事件 (n, %)	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*	
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)

* 以單獨對數秩檢定估計的 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：