

帕博西尼（Ibrance, Palbociclib）FDA 官方说明书

1 适应症和用途

IBRANCE 是适用与来曲唑联用对有雌激素受体(ER)-阳性，人表皮生长因子受体 2(HER2)-阴性晚期乳癌绝经后妇女作为初始基于内分泌治疗对其转移疾病的治疗。

这个适应症是根据无进展生存(PFS)在加速批准下被批准的[见临床研究(14)]。对此适应症的继续批准可能取决于在验证性试验中临床获益的证明和描述。

2 剂量和给药方法

2.1 一般给药信息

IBRANCE 的推荐剂量是一粒 125 mg 胶囊口服服用每天一次共 21 天，接着不用治疗 7 天组成一个 28 天完整疗程。IBRANCE 应与食物服用[见临床药理学(12.3)]与来曲唑 2.5 mg 每天一次联用连续 28-天疗程自始至终给予。应鼓励患者在每天接近相同时间服用他们的剂量。

如患者呕吐或丢失一剂，在那天不应服用另外剂量。在寻常的时间服用下一次处方剂量。IBRANCE 胶囊应被整吞(在吞咽前不要咀嚼，压碎或打开胶囊)。如破碎，压碎或不完整时不应摄入胶囊。

2.2 剂量调整

建议根据个体安全性和耐受性调整 IBRANCE 剂量[见警告和注意事项(5)]。

某些不良反应的处理[见警告和注意事项(5)]可能需要暂时中断剂量/延迟和/或减低剂量，或永久终止如同表 1、2 和 3 提供每种剂量减低计划[见警告和注意事项(5)，不良反应(6)和临床研究(14)]。

表 1.对不良反应建议的剂量调整

剂量水平	剂量
推荐开始剂量	125 mg/day
第一次剂量减低	100 mg/day
第二次剂量减低	75 mg/day*

*如需要进一步剂量减低低于 75 mg/day 时，终止治疗。

表 2.血液学毒性-剂量调整和处理^a

CTCAE级别	剂量调整
1 或 2 级	不需要剂量调整
3 级 ^b	无需剂量调整。一周后考虑重复完全血细胞计数监视。直至恢复至≤2 级不开始下一个疗程。
3 级 ANC(<1000 至 500/mm ³) + 发热 ≥38.5°C和/或感染	直至恢复至≤2级(≥1000/mm ³)不给IBRANCE和开始下一疗程。开始下一个较低剂量。
4级 ^b	不给IBRANCE和开始下一个疗程直至恢复至≤2级。在下一个较低剂量恢复。

分级按照CTCAE版本4.0.

ANC=绝对嗜中性计数；CTCAE=不良事件常用术语标准。

^a IBRANCE治疗开始前和在每个疗程开始，以及在头两个疗程第14天，和当临床指示时监视完全血细胞计数。

^b 除了淋巴细胞减少(除非伴随临床事件，如，机遇性感染)。

表 3. 剂量调整和处理 –非-血液学毒性

CTCAE级别	剂量调整
1 或 2 级	无需剂量调整。
≥3级非-血液学毒性(如持续尽管医学治疗)	不给直至症状解决至： <ul style="list-style-type: none"> •≤1级； •≤2级(如不考虑对患者安全性风险) 在下一个较低剂量恢复。

按照 CTCAE 版本 4.0 分级。CTCAE=不良事件常用术语标准。

见制造商处方资料对共同给药产品，来曲唑，在毒性事件中剂量调整指导原则和其他相关安全性资料或禁忌证。

为与强 CYP3A 抑制剂使用剂量调整

避免强 CYP3A 抑制剂的同时使用和考虑没有或小 CYP3A 抑制作用另外同时药物。如患者必须用强 CYP3A 抑制剂共同给药，减低 IBRANCE 剂量至 75 mg 每天一次。如强抑制剂被终止，增加 IBRANCE 剂量(抑制剂的 3-5 个半衰期后)至强 CYP3A 抑制剂使用前剂量[见药物相互作用(7.1)和临床药理学(12.3)]。

3 剂型和规格

125 mg 胶囊：不透明硬明胶胶囊，大小 0，有焦糖帽和体，帽上用白墨汁印，体上“PBC 125”。

100 mg 胶囊：不透明硬明胶胶囊，大小 1，有焦糖帽和浅橙色体，帽上用白墨汁印，体上“PBC 100”。

75 mg 胶囊：不透明硬明胶胶囊，大小 2，有浅橙色帽和体，帽上用白墨汁印，体上“PBC 75”。

4 禁忌证

无

5 警告和注意事项

5.1 中性粒细胞减少

在临床试验用 IBRANCE 中曾观察到嗜中性计数减低。在随机临床试验接受 IBRANCE 加来曲唑患者报道嗜中性计数 3(57%)或 4 级(5%)减低(研究 1)。任何级别中性粒细胞减少每实验室数据的首次发作中位时间为 15 天(13-117 天)。≥3 级中性粒细胞减少中位时间为 7 天[见不良反应(6.1)]。

在 IBRANCE 临床计划中曾报道发热性中性粒细胞减少事件,虽然在研究 1 中未观察到发热性中性粒细胞减少病例。IBRANCE 治疗开始前和在每个疗程开始,以及在头两个疗程第 14 天,和当临床指示时监视完全血细胞计数。建议对发生 3 或 4 级中性粒细胞减少患者剂量中断,剂量减低或延迟治疗疗程开始[见剂量和给药方法(2.2)]。

5.2 感染

在研究 1 中用 IBRANCE 加来曲唑治疗患者与单独来曲唑治疗患者比较曾报道感染较高率。用 IBRANCE 加来曲唑治疗患者 3 或 4 级感染发生 5%而单独用来曲唑治疗患者没有经受 3 或 4 级感染。监视患者感染的体征和症状和当医疗适当时治疗。

5.3 肺栓塞

在研究 1 中用 IBRANCE 加来曲唑治疗患者(5%)曾报道肺栓塞较高率,与之比较单独用来曲唑治疗患者无病例。监视患者肺栓塞体征和症状和当医疗适当时治疗。

5.4 胚胎胎儿毒性

根据动物中发现和作用机制, IBRANCE 可能致胎儿危害。在大鼠和兔中在母体暴露根据曲线下面积(AUC)人临床暴露大于或等于 4 倍时 IBRANCE 致胚胎胎儿毒性。忠告有生殖潜能女性在用 IBRANCE 治疗期间和末次剂量后至少 2 周使用有效避孕[见在特殊人群中使用(8.1, 8.3)和临床药理学(12.1)]。

6 不良反应

在说明书其他处描述以下标题:

- 中性粒细胞减少[见警告和注意事项(5.1)]
- 感染[见警告和注意事项(5.2)]
- 肺栓塞[见警告和注意事项(5.3)]

6.1 临床研究经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在研究 1 中评价 IBRANCE(125 mg/day)加来曲唑(2.5 mg/day)相比单独来曲唑的安全性。下面描述数据反映在研究 1 中在 83/160 例有 ER-阳性，HER2-阴性晚期乳癌接受至少 1 剂治疗患者对 IBRANCE 暴露。对 palbociclib 治疗中位时间为 13.8 个月而对单独来曲唑臂来曲唑治疗中位时间为 7.6 个月。

在研究 1 中接受 IBRANCE 加来曲唑患者由于某种任何级别不良反应剂量减低发生 36%。对来曲唑不允许剂量减低。

接受 IBRANCE 加来曲唑患者由于一种不良反应永久终止发生 7/83(8%)和单独接受来曲唑患者为 2/77(3%)。接受 IBRANCE 加来曲唑患者中导致终止不良反应包括中性粒细胞减少(6%)，乏力(1%)，和疲乏(1%)。

在 IBRANCE 加来曲唑臂患者中被报道最常见任何级别不良反应($\geq 10\%$)是中性粒细胞减少，白细胞减少，疲乏，贫血，上呼吸道感染，恶心，口炎，脱发，腹泻，血小板减少，食欲减退，呕吐，乏力，周围神经病变，和鼻衄。

接受 IBRANCE 加来曲唑患者被最频报道严重不良反应是肺栓塞(3/83; 4%)和腹泻(2/83; 2%)。

在 palbociclib 加来曲唑臂(55%)与单独来曲唑臂(34%)比较观察到感染事件发生率增加。在 IBRANCE 临床计划中曾报道发热性中性粒细胞减少事件，虽然在研究 1 中未观察到病例。通过剂量减低和/或剂量延迟或暂时终止处理 ≥ 3 级中性粒细胞减少由于中性粒细胞减少与永久终止率 6%一致[见剂量和给药方法(2.2)]。

表 4 中列举在研究 1 中接受 IBRANCE 加来曲唑或单独来曲唑患者报道的不良药物反应($\geq 10\%$)。

表 4. 在研究 1 中不良反应^a(≥10%)

系统器官类别	IBRANCE + 来曲唑(N=83)			单独来曲唑(N=77)		
	所有类别	3级	4级	所有类别	3级	4级
不良反应	%	%	%	%	%	%
感染和虫染						
URI ^a	31	1	0	5	1	0
血液和淋巴系统疾病						
中性粒细胞减少	75	48	6	5	1	0
白细胞减少	43	19	0	3	0	0
贫血	35	5	1	7	1	0
血小板减少	17	2	0	1	0	0
代谢和营养疾病						
食欲减退	16	1	0	7	0	0
神经系统疾病						
周围神经病变 ^b	13	0	0	5	0	0
呼吸, 胸和纵隔疾病						
鼻咽	11	0	0	1	0	0
胃肠道疾病						
口炎 ^c	25	0	0	7	1	0
恶心	25	2	0	13	1	0
腹泻	21	4	0	10	0	0
呕吐	15	0	0	4	1	0
皮肤和皮下组织疾病						
脱发	22 ^d	N/A	N/A	3 ^e	N/A	N/A
一般疾病和给药部位情况						
疲乏	41	2	2	23	1	0
乏力	13	2	0	4	0	0

*在表中报道不良反应率包括所有被报告事件不管原因。按照CTCAE版本3.0分级。CTCAE=不良事件常用术语标准; N=受试者数; N/A=不适用; URI=上呼吸道感染。^aURI包括: 流感, 流感样疾病, 喉炎, 鼻咽炎, 咽炎, 鼻炎, 窦炎, 上呼吸道感染。^b周围神经病变包括: 周围神经病变, 周围感觉神经病变。^c口炎包括: 阿弗他口炎, 唇炎, 舌炎, 舌痛, 口腔溃疡, 粘膜炎, 口痛, 口咽不适, 口咽痛, 口炎。^d1级事件-21%; 2级事件-1%。^e1级事件-3%。

表 5. 在研究 1 中对患者实验室异常

实验室异常	IBRANCE + 来曲唑(N=83)			单独来曲唑(N=77)		
	所有类别	3级	4级	所有类别	3级	4级
	%	%	%	%	%	%
白细胞减低	95	44	0	26	0	0
嗜中性减低	94	57	5	17	3	0
淋巴细胞减低	81	17	1	35	3	0
血红蛋白减低	83	5	1	40	3	0
血小板减低	61	3	0	16	3	0

N=患者数

7 药物相互作用

Palbociclib 是主要地被 CYP3A 和磺基转移酶(SULT)酶 SULT2A1 代谢。在体内, palbociclib 是一种 CYP3A 时间-依赖性抑制剂。

7.1 可能增加 Palbociclib 血浆浓度药物

CYP3A 抑制剂的影响

在健康受试者中某种强 CYP3A 抑制剂(伊曲康唑[itraconazole])的共同给药增加 palbociclib 的血浆暴露 87%。避免强 CYP3A 抑制剂的同时使用(如, 克拉霉素[clarithromycin], 茚地那韦[indinavir], 伊曲康唑, 酮康唑[ketoconazole], 洛匹那韦[lopinavir]/利托那韦[ritonavir], 奈法唑酮[nefazodone], 奈非那韦[nelfinavir], 泊沙康唑[posaconazole], 利托那韦, 沙奎那韦[saquinavir], 特拉匹韦[telaprevir], 泰利霉素[telithromycin], 维拉帕米[verapamil], 和伏立康唑[voriconazole])。IBRANCE 治疗期间避免柚子或柚子汁。如 IBRANCE 与某种强 CYP3A 抑制剂的同时给药不能避免, 减低 IBRANCE 剂量[见剂量和给药方法(2.2)和临床药理学(12.3)]。

7.2 可能减低 Palbociclib 血浆浓度药物

CYP3A 诱导剂的影响

在健康受试者中一种强 CYP3A 诱导剂的同时给药(利福平[rifampin])减低 palbociclib 的血浆暴露 85%。避免强 CYP3A 诱导剂(如, 苯妥英[phenytoin], 利福平, 卡马西平[carbamazepine]和圣约翰草的同时使用)[见临床药理学(12.3)]。

中度 CYP3A 诱导剂的同时给药也可能减低 IBRANCE 的血浆暴露。避免中度 CYP3A 诱导剂的同时使用(如, 波生坦[bosentan], 依非韦伦[efavirenz], 依曲韦林[etravirine], 莫达非尼[modafinil], 和奈夫西林[nafcillin])[见临床药理学(12.3)]。

7.3 可能被 Palbociclib 改变其血浆浓度的药物

在健康受试者中, 与单独给予咪达唑仑比较, 咪达唑仑与多次剂量 IBRANCE 的共同给药增加咪达唑仑血浆暴露 61%。敏感 CYP3A 治疗指数狭窄的剂量(如, alfentanil, 环孢素[cyclosporine], 二氢麦角胺, 麦角胺[ergotamine], 依维莫司[everolimus], 芬太尼[fentanyl], 匹莫齐特[pimozide], 奎尼丁[quinidine], 西罗莫司[sirolimus]和他克莫司[tacrolimus])可能需要减低因 IBRANCE 可能增加其暴露[见临床药理学(12.3)]。

8 在特殊人群中使用的

8.1 妊娠

风险总结

根据动物中发现和作用机制，IBRANCE 当给予妊娠妇女可能致胎儿危害[见临床药理学(12.1)]。在动物研究中，在母体暴露根据 AUC 在推荐人剂量时人临床暴露是 ≥ 4 倍时 palbociclib 致畸胎性和胎儿毒性。没有可得到的药物-关联风险信息人数据。忠告妊娠妇女对胎儿潜在风险。不知道对指示人群重大出生缺陷和流产的背景风险。但是，在美国一般人群背景风险重大出生缺陷为 2-4% 和临床上识别妊娠的流产是 15-20%。

数据

动物数据

在雌性大鼠一项生育力和早期胚胎发育研究，在交配前至妊娠第 7 天口服给予 palbociclib 共 15 天，没有致胚胎毒性在剂量至 300 mg/kg/day 有母鼠全身暴露在推荐剂量时人暴露(AUC)约 4 倍时。

在大鼠和兔中胚胎胎儿发育研究，妊娠动物在器官形成期时分别接受口服剂量至 300 mg/kg/day 和 20 mg/kg/day palbociclib。在大鼠中母畜毒性剂量 300 mg/kg/day 是胎儿毒性，导致胎鼠体重减轻。在大鼠中在剂量 ≥ 100 mg/kg/day，有骨骼变异发生率增加(在第七颈椎处存在肋骨发生率增加)。在兔中在母畜毒性剂量 20 mg/kg/day，有骨骼变异的发生率增加，包括前肢小指骨。在大鼠中 300 mg/kg/day 和在兔中 20 mg/kg/day 时，母畜全身暴露是人在推荐剂量时暴露(AUC)约 4 和 9 倍。

曾报道 CDK4/6 双敲除小鼠由于严重贫血死于胎儿发育晚期(妊娠第 14.5 天直至出生)。但是，敲除小鼠数据可能不能预测人中效应由于靶点抑制作用程度的差异。

8.2 哺乳

风险总结

在人乳汁中 palbociclib 的存在，IBRANCE 对哺乳儿童的影响，或 IBRANCE 对乳汁生成的影响没有数据。因为许多药物排泄在人乳汁中和因为哺乳婴儿来自 IBRANCE 严重不良反应潜能，忠告哺乳妇女用 IBRANCE 治疗期间终止哺乳喂养。

8.3 有生殖潜能女性和男性

避孕

女性

忠告有生殖潜能女性在用 IBRANCE 治疗期间和末次给药后至少两周使用有效避孕。忠告 女性如她们成为妊娠，或如用 IBRANCE 治疗期间怀疑妊娠，联系其卫生保健提供者[见在特殊人群中使用的(8.1)]。

不孕不育

男性

根据动物中发现，用 IBRANCE 治疗男性生育力可能被累及[见癌发生，突变发生，生育力受损(13.1)]。

8.4 儿童使用

未曾研究 IBRANCE 在儿童患者中安全性和疗效。

8.5 老年人使用

在研究 1 中 84 例接受 IBRANCE 患者中，37 例患者(44%)为 ≥ 65 岁和 8 例患者(10%)为 ≥ 75 岁。这些患者和较年轻患者间未观察到 IBRANCE 安全性或有效性总体差别但不能除外有些老年个体敏感性较高。

8.6 肝受损

根据一项群体药代动力学分析包括 183 例患者，其中 40 例患者有轻度肝受损(总胆红素 \leq ULN 和 AST $>$ ULN，或总胆红素 >1.0 至 $1.5 \times$ ULN 和任何 AST)，轻度肝受损对 palbociclib 的暴露没有影响。尚未研究有中度或严重肝受损(总胆红素 $>1.5 \times$ ULN 和任何 AST)患者中 palbociclib 的药代动力学[见临床药理学(12.3)]。

8.7 肾受损

根据一项群体药代动力学分析包括 183 例患者，其中 73 例患者有轻度肾受损($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$)和 29 例患者有中度肾受损($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$)，轻度和中度肾受损对 palbociclib 的暴露没有影响。尚未在有严重肾受损患者中研究 palbociclib 的药代动力学[见临床药理学(12.3)]。

9 临床药理学

9.1 作用机制

Palbociclib 是一种周期蛋白-依赖激酶(CDK)4 和 6 的抑制剂。周期蛋白 D1 和 CDK4/6 是导致细胞增殖信号通路的下游。在体外，palbociclib 雌激素受体(ER)-阳性乳腺癌细胞株通过阻断细胞从细胞周期 G1 进入 S 期的进展减低细胞增殖。用 palbociclib 和抗雌激素的联合处理与单独各个药物处理比较，乳腺癌细胞株导致视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)磷酸化的减低导致减低 E2F 表达和信号和阻止增加生长。在体外用 palbociclib 和抗雌激素联合处理 ER-阳性乳腺癌细胞株导致增加细胞衰老，在药物去除后持续至 6 天。体内研究用一种患者-衍生的 ER-阳性乳腺癌 异种移植动物模型显示 palbociclib 和来曲唑组合与各个药物单独比较，增加 Rb 磷酸化，下游信号和肿瘤生长的抑制作用。

9.2 药效动力学

心脏电生理学

在 184 例有晚期癌症患者中评价 palbociclib 对 QTc 间期的影响。在治疗时间表(如, 125 mg 每天共 21 连续天后接着 7 天不用药组成的 28 天完全疗程)后观察到均数最大稳态 palbociclib 浓度被检测的 QTc 间期中无巨大变化(即, >20 ms)。

9.3 药代动力学

有实体肿瘤患者包括晚期乳癌和在健康受试者中确定 palbociclib 药代动力学特征。

吸收

在口服给药后一般地在 6 至 12 小时观察到 Palbociclib 的均数 C_{max}(达峰浓度, T_{max})。口服 125 mg 剂量后 IBRANCE 的均数绝对生物利用度为 46%。在给药范围 25 mg 至 225 mg, AUC 和 C_{max} 一般随剂量正比例增加。重复每天一次给药后 8 天内实现稳态。用重复每天一次给药, palbociclib 被积蓄有中位积蓄比值 2.4(范围 1.5-4.2)。

食物影响: 空腹条件下人群 Palbociclib 吸收和暴露非常低约 13%。在这个人群小亚组中食物摄入增加 palbociclib 暴露, 但不改变对其余人群 palbociclib 暴露至临床相关程度。因此, 食物摄入减低 palbociclib 暴露的受试者间变异性, 支持 IBRANCE 与食物的给予。当在 IBRANCE 给药前 1 小时和后 2 小时给予高脂肪, 高热量食物时(约 800 至 1000 卡路里有 150, 250, 和 500 至 600 卡路里分别来自蛋白, 碳水化合物和脂肪), 与 IBRANCE 在过夜空腹条件给予比较, palbociclib 的人群平均 AUC_{inf} 和 C_{max} 分别增加 21%和 38%, 12%和 27%, 当给予低脂肪, 低热量食物(约 400 至 500 卡有 120, 250, 和 28 至 35 卡分别来自蛋白, 碳水化合物和脂肪), 和分别 13%和 24%, 当中度脂肪, 标准热量食物(约 500 to 700 卡有 75 至 105, 250 至 350 和 175 至 245 卡分别来自蛋白, 碳水化合物和脂肪)。

分布

在体外 palbociclib 与人血浆蛋白的结合是约 85%, 跨越浓度范围 500 ng/mL 至 5000 ng/mL 无浓度依赖性。几何均数表观分布容积(V_z/F)为 2583 L(26% CV)。

代谢

在体外和在体内研究表明 palbociclib 在人中进行肝代谢。人口服单次给予 125 mg 剂量 [¹⁴C]palbociclib 后, 对 palbociclib 主要代谢途径涉及氧化和而磺化, 与乙酰化和葡萄糖醛酸化贡献作为次要途径。Palbociclib 是在血浆中主要循环-衍生实体(23%)。主要循环代谢物是 palbociclib 的葡萄糖醛酸结合物, 虽然在排泄物中它仅代表 1.5%的给与剂量。Palbociclib 被广泛地代谢, 未变化药物分别占粪和尿中放射性的 2.3%和 6.9%。在粪中, palbociclib 氨基磺酸结合物是主要药物相关化合物, 占给药剂量的 26%。在体外研究用人肝细胞, 肝胞液和 S9 分量, 和重组 SULT 酶表明在 palbociclib 代谢中主要涉及 CYP3A 和 SULT2A1。

消除

有晚期乳癌患者中 Palbociclib 表观口服清除率几何均数(CL/F)是 63.1 L/hr(29%CV)，和血浆消除半衰期均数(±标准差)是 29(±5)小时。在 6 例健康男性受试者给予单次口服剂量[14C]palbociclib，在 15 天被回收中位总给予放射性剂量的 91.6%；粪(剂量 74.1%)为主要排泄途径，与尿中回收 17.5%剂量。被排泄多数物料是代谢物。

年龄，性别，和体重

根据在 183 例癌症患者一项群体药代动力学分析(50 例男性和 133 例女性患者，年龄范围从 22 至 89 岁，和体重范围从 37.9 至 123 kg)，性别对 palbociclib 的暴露没有影响，和年龄和体重对 palbociclib 的暴露无临床上重要影响。

儿童人群

未曾在<18 岁患者中评价 IBRANCE 的药代动力学。

药物相互作用

在体外数据表明 CYP3A 和 SULT 酶 SULT2A1 是主要涉及 palbociclib 代谢。在人中每天 125 mg 给药至至稳态后 Palbociclib 是一个弱 CYP3A 时间依赖性抑制剂。在体外，在临床上相关浓度 palbociclib 不是 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 和 2D6 的抑制剂，和不是 CYP1A2, 2B6, 2C8, 和 3A4 的诱导剂。

CYP3A 抑制剂: 来自在健康受试者中(N=12)一项药物相互作用试验数据表明多次 200 mg 每天剂量伊曲康唑与单次 125 mg IBRANCE 剂量的共同给药，相对于单独给予单次 125 mg IBRANCE 剂量。分别增加 palbociclib AUCinf 和 the Cmax 约 87%和 34%。

CYP3A 诱导剂: 来自在健康受试者中(N=14)一项药物相互作用试验数据表明多次 600 mg 每天剂量的利福平与单次 125 mg IBRANCE 剂量的共同给药，相对于单独给予单次 125 mg IBRANCE 剂量，减低 palbociclib 的 AUCinf 和 Cmax 分别为 85%和 70%。

CYP3A 底物: Palbociclib 是一种 CYP3A 弱时间依赖性的抑制剂，在健康受试者中(N=26)一项药物相互作用试验中，在人中每天 125 mg 给药至稳态后，咪达唑仑与多次剂量 IBRANCE 的共同给药，当与单独给予咪达唑仑比较时，咪达唑仑的 AUCinf 和 Cmax 值分别增加 61%和 37%。

胃 pH 升高药物: 在一项健康受试者药物相互作用试验中，的共同给药单次 125 mg 剂量的 IBRANCE 与在进食条件下多剂量质子泵抑制剂(PPI)雷贝拉唑[rabeprazole]，当与单独给予单剂量 IBRANCE 比较，减低 palbociclib Cmax 41%，但对 AUCinf(13%减低)影响有限。给予 H2-受体拮抗剂和局部抗酸药与 PPIs 比较对胃 pH 的影响减低，在进食条件下这些类型酸-减低药物对 palbociclib 暴露的影响预计是小。在进食条件下，PPIs, H2-受体拮抗剂，或局部抗酸药对 palbociclib 暴露没有临床上相关影响。在另一个健康受试者研究，在空腹条件下单剂量 IBRANCE 与多剂量

PPI 雷贝拉唑的共同给药当与给予单剂量 IBRANCE 比较, 减低 palbociclib AUC_{inf} 和 C_{max} 分别为 62% 和 80%。

来曲唑: 来自一项有乳癌患者药物相互作用试验数据显示当两药共同给药 palbociclib 和来曲唑间无药物相互作用。

Palbociclib 对转运蛋白的影响: 在体外评价表明在临床上相关浓度时有低潜能抑制药物转运蛋白 P-糖蛋白(P-gp), 乳癌耐药蛋白(BCRP), 有机阴离子转运蛋白(OAT)1, OAT3, 有机阳离子转运蛋白(OCT)2 和有机阴离子转运多肽(OATP)1B1, OATP1B3 的活性。

转运蛋白对 Palbociclib 的影响: 根据在体外数据, 在治疗剂量时 P-gp 和 BCRP 介导转运很可能不影响 palbociclib 口服的吸收程度。

10 非临床毒理学

10.1 癌发生, 突变发生, 生育力受损

未曾用 palbociclib 进行致癌性研究。

在体外中国仓鼠卵巢细胞中微核试验和在体内雄性大鼠接受剂量 ≥ 100 mg/kg/day 共三周骨髓 Palbociclib 是致染色体断裂。通过非整倍体[aneugenic]机制发生染色体断裂。在体外细菌回复突变(Ames)试验 Palbociclib 没有致突变性和在体外人淋巴细胞染色体畸变试验中不诱发结构性染色体畸变。

在一项雌性大鼠生育力研究中, 在任何剂量至 300 mg/kg/day(根据 AUC 人临床暴露约 4 倍)和在大鼠重复剂量毒性研究中直至 300 mg/kg/day 和犬中 3 mg/kg/day(在推荐剂量对人暴露(AUC)和相似分别约 6 倍) palbociclib 不影响交配或生育力, 在雌性生殖组织中未观察到不良效应。未用 palbociclib 进行雄性生育力研究; 但是, 在重复剂量毒性研究, 在大鼠和犬在分别 30 和 0.2 mg/kg/day(在推荐剂量, 人暴露(AUC)分别约 11 和 0.1 倍)观察到睾丸退化性变性, 在大鼠和犬一个 12-周非•给药阶段后是部分地可逆。

10.2 动物毒理学和/或药理学

在大鼠中在 27-周重复剂量毒理学研究鉴定出伴随胰腺中变化(胰岛细胞空泡形成)葡萄糖代谢改变(糖尿, 高血糖, 胰岛素减低), 眼(白内障, 晶体退化性变性), 牙(在活跃生长牙中牙釉细胞退化性变性/坏死), 肾(小管空泡形成, 慢性进展性肾病变), 和脂肪组织(萎缩)和在雄性在剂量 ≥ 30 mg/kg/day 最常见(在推荐剂量时人暴露(AUC)约 11 倍)。在大鼠 15-周重复-剂量毒理学研究存在有些这些发现(糖尿/高血糖, 胰岛细胞空泡形成, 和肾小管空泡形成), 但发生率和严重程度较低。在这些研究所用大鼠在研究开始时约 7 周龄。在犬重复剂量至 39 周时间毒理学研究没有鉴定到改变的葡萄糖代谢或在胰腺, 眼, 牙, 肾, 和脂肪组织中伴随变化。

11 临床研究

研究 1 是在有 ER-阳性, HER2-阴性晚期乳癌, 对其晚期疾病未曾接受过既往全身治疗绝经后妇女进行的一项随机化, 开放, 多中心 IBRANCE 加来曲唑相比单独来曲唑的研究。在研究 1 中总共 165 例患者被随机化。是按疾病部位分层随机化(内脏相比骨只相比其他)和通过无疾病-间期(从辅助治疗结束至疾病复发>12 个月相比从辅助治疗结束至疾病复发或晚期疾病从头开始≤12 个月)。口服给予 IBRANCE 剂量 125 mg 每天连续共 21 天接着 7 天不治疗。患者接受研究治疗直至进展性疾病, 不可处理的毒性, 或撤去知情同意。

纳入这项研究患者有中位年龄 63 岁(范围 38 至 89)。患者多数是高加索人(90%)和所有患者有美国东部肿瘤协作组(ECOG)性能状态(PS)0 或 1。在其晚期乳癌诊断前新辅助或辅助情况下 43% 患者曾接受化疗和 33% 曾接受抗激素治疗。在新辅助或辅助情况中 49% 患者无既往全身治疗。患者的多数(98%)有转移疾病。19% 患者只有骨疾病和 48% 患者有内脏疾病。

研究的主要疗效结局测量是研究者按照实体瘤版本 1.0(RECIST)中反应评价标准-评估 PFS。表 6 和图 1 中总结来自研究 1 主要疗效结果。跨越患者亚组的无病生存间期, 级别部位和既往治疗观察到一致性结果。联用对 PFS 的治疗影响也被放射影像回顾性独立审评与观察到危害比(HR)0.621(95% CI: 0.378, 1.019)支持。被研究者评估的有可测量疾病患者中总体反应率, IBRANCE 加来曲唑与单独来曲唑臂比较联用较高(55.4%相比 39.4%)。PFS 最终分析时, 事件有 37% 总体生存(OS)数据不成熟。

表 6. 研究 1 疗效结果(研究者评估, 意向治疗人群)

	IBRANCE + 来曲唑(N=84)	来曲唑 (N=81)
无进展生存(PFS)		
PFS 事件数(%)	41(48.8%)	59(72.8%)
危害比(95% CI)	0.488(0.319, 0.748)	
中位 PFS[月数](95% CI)	20.2(13.8, 27.5)	10.2(5.7, 12.6)

CI=可信区间; N=患者数。

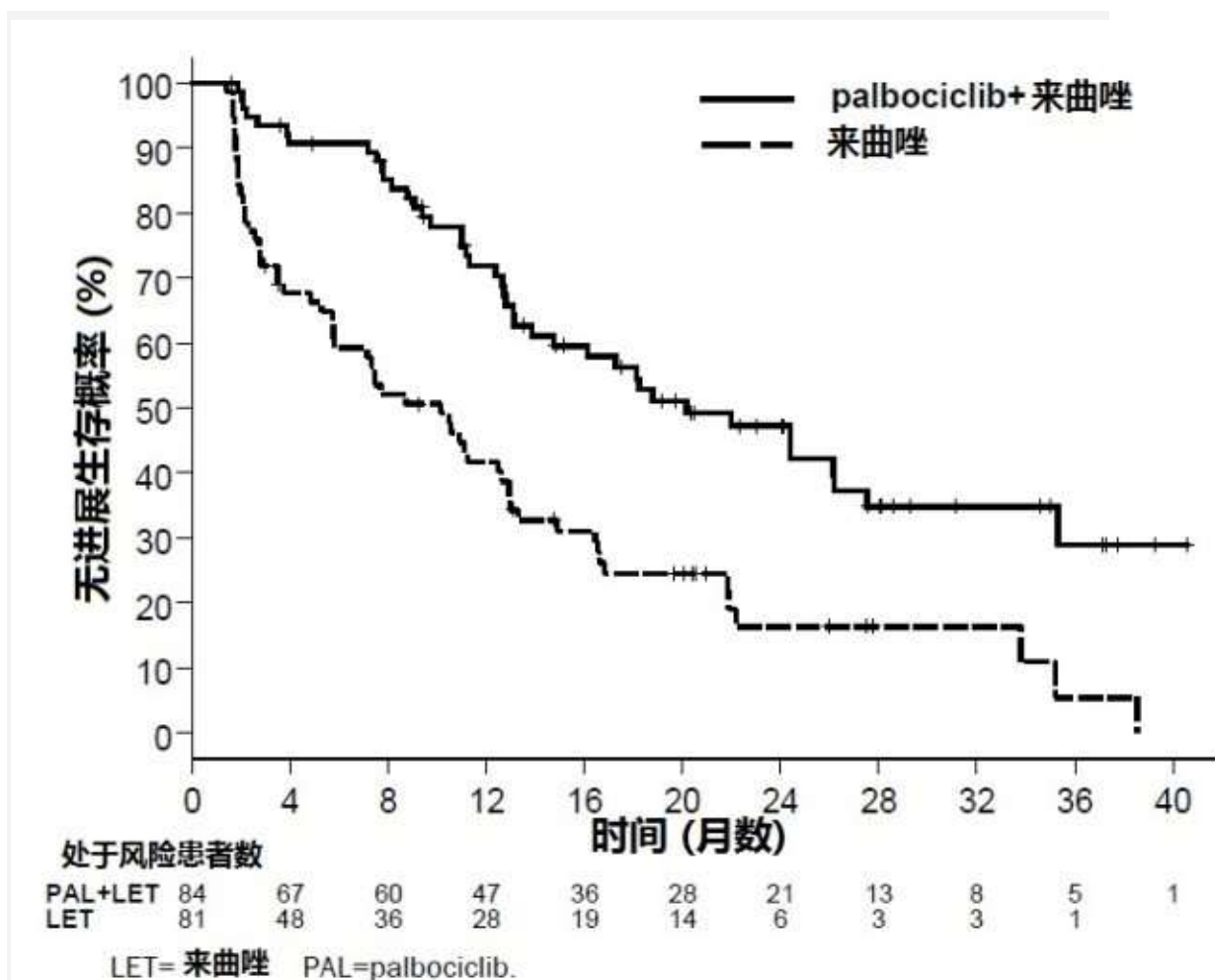


图 1. 研究 1 –无进展生存 Kaplan-Meier 曲线(研究者评估, 意向治疗人群)

12 如何供应/贮存和处置

IBRANCE 以以下强度和包装规格供应;

IBRANCE 胶囊			
包装规格	胶囊强度 (mg)	NDC	胶囊描述
21 粒胶囊瓶	125	NDC 0069-0189-21	不透明, 硬明胶胶囊, 大小0, 焦糖帽和体, 帽上用白墨汁印, “PBC 125”体上
21 粒胶囊瓶	100	NDC 0069-0188-21	不透明, 硬明胶胶囊, 大小1, 焦糖帽和浅橙色体, 帽上用白墨汁印, “PBC 100”体上
21 粒胶囊瓶	75	NDC 0069-0187-21	不透明, 硬明胶胶囊, 大小2, 浅橙色帽和体, 帽上用白墨汁印, “PBC 75”体上

贮存在 20 °C 至 25 °C (68 °F 至 77 °F); 外出允许 15 °C 至 30 °C 间 (59 °F 至 86 °F)。

13 患者咨询资料

见 FDA-被批准患者说明书(患者资料)。

- 忠告患者立即报告骨髓抑制或感染，例如发热，发冷，眩晕，气短，虚弱或对出血和/或挫伤趋向任何增加的任何体征或症状[见警告和注意事项(5.2)]。
- 忠告患者立即报告肺栓塞任何体征或症状，例如气短，胸痛，呼吸急促，和心动过速[见警告和注意事项(5.3)]。
- 忠告患者有食物服用 IBRANCE 和整吞 IBRANCE 胶囊。
- IBRANCE 可能与柚子相互作用。当用 IBRANCE 治疗时患者不应消耗柚子汁产品。
- 告知患者避免强 CYP3A 抑制剂和强 CYP3A 诱导剂。
- 忠告患者告知其卫生保健提供者所有同时药物，包括处方药，非处方药，维生素，和草药产品[见药物相互作用(7)]。
- 如患者呕吐或丢失一剂，在那天不应服用另一剂量。应在寻常时间服用下一次处方剂量。应整吞 IBRANCE 胶囊(吞咽前不咀嚼，压碎或打开胶囊)。如胶囊被破坏，压碎，或不完整不应摄入胶囊。
- 忠告生殖潜能女性 IBRANCE 治疗期间和末次剂量后共至少两周使用有效避孕。忠告女性如用 IBRANCE 治疗期间她们成为妊娠或如被怀疑妊娠联系她们的卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.4)和在特殊人群中使用时(8.1 和 8.3)]。