

核准日期：2020 年 12 月 29 日
修改日期：2021 年 12 月 31 日
2022 年 08 月 05 日

阿贝西利片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：阿贝西利片

商品名称：唯择[®]（英文：Verzenios[®]）

英文名称：Abemaciclib Tablets

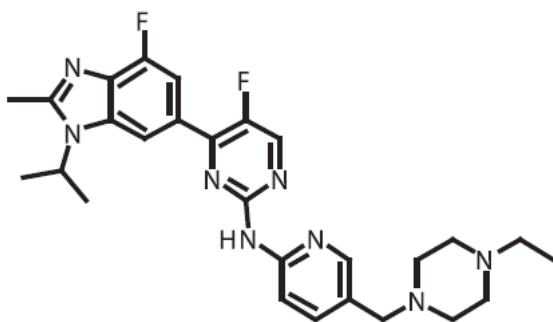
汉语拼音：Abeixili Pian

【成份】

本品主要成份为阿贝西利。

化学名称：N-乙基-N'-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并【d】咪唑-6-基)嘧啶-2-氨基-2-吡啶-5-甲基)哌嗪

化学结构式：



分子式：C₂₇H₃₂F₂N₈

分子量：506.59

辅料：微晶纤维素 101、微晶纤维素 102、交联羧甲基纤维素钠、乳糖、二氧化硅、硬脂富马酸钠、橙黄色色素混合物（50mg 规格）、白色色素混合物（100mg 规格）、黄色色素混合物（150mg 规格）。

【性状】

本品为长椭圆形薄膜衣片。

50mg 规格：橙黄色，一面凹刻“Lilly”，另一面凹刻“50”。

100mg 规格：白色或类白色，一面凹刻“Lilly”，另一面凹刻“100”。

150mg 规格：浅黄色，一面凹刻“Lilly”，另一面凹刻“150”。

【适应症】

早期乳腺癌

本品联合内分泌治疗（他莫昔芬或芳香化酶抑制剂）用于激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性、淋巴结阳性，高复发风险且 Ki-67 \geq 20%的早期乳腺癌成人患者的辅助治疗。

局部晚期或转移性乳腺癌

本品适用于激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌：

- 与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗；
- 与氟维司群联合用于既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的患者。

【规格】

（1）50mg （2）100mg （3）150mg

【用法用量】

阿贝西利治疗应该由具有抗肿瘤治疗经验的医师起始使用并进行治疗期间的监测。

剂量

阿贝西利联合内分泌治疗

阿贝西利与内分泌治疗联合使用时的推荐剂量为 150mg 每日 2 次。有关内分泌治疗药物的推荐剂量，请参见该药物的说明书。

接受阿贝西利联合内分泌治疗的绝经前/围绝经期女性应根据现有临床实践标准同时接受促性腺激素释放激素激动剂治疗。

如果患者呕吐或漏服一次阿贝西利，应告知患者在计划的下一次服药时间继续服药；而不应补服。

治疗持续时间

早期乳腺癌

阿贝西利应持续使用两年，或持续使用至疾病复发或发生无法接受的毒性。

局部晚期或转移性乳腺癌

只要患者仍在阿贝西利治疗中临床获益，就应持续接受阿贝西利治疗，或者持续使用直至发生无法接受的毒性。

剂量调整

对于某些可能需要暂停给药和/或降低剂量的不良反应的管理建议参见表 1-7。

表 1. 不良反应的剂量调整建议

	阿贝西利剂量 联合治疗
推荐剂量	150mg 每日 2 次
首次剂量调整	100mg 每日 2 次
第 2 次剂量调整	50mg 每日 2 次

表 2. 血液学毒性的管理建议*

应在以下时间监测全血细胞计数，包括：开始阿贝西利治疗之前、治疗最初 2 个月内每 2 周 1 次、接下来 2 个月内每月 1 次以及出现临床指征时。在开始治疗前，建议中性粒细胞绝对计数（ANC）应 $\geq 1500/\text{mm}^3$ 、血小板计数应 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 且血红蛋白应 $\geq 8\text{g/dL}$ 。

毒性 ^{a,b}	管理建议
1 级或 2 级	不需要调整剂量。
3 级	暂停给药，直至毒性降低至 2 级或以下。 不需要降低剂量。
3 级，复发；或 4 级	暂停给药，直至毒性降低至 2 级或以下。 重新开始给药时应降低 1 个剂量水平。

^a NCI 不良事件通用术语标准（CTCAE）。

^b ANC: 1 级: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1500/\text{mm}^3$; 2 级: $\text{ANC} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; 3 级: $\text{ANC} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; 4 级: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$ 。

LLN=正常下限。

* 如果患者需要接受血细胞生长因子治疗，在最后 1 次血细胞生长因子给药后暂停阿贝西利给药至少 48 小时且毒性降低至 2 级或以下。重新开始给药时应降低 1 个剂量水平。如因毒性使用血细胞生长因子时已降低剂量，则不需再次降低剂量。

表 3. 腹泻的管理建议

应在第一次出现稀便时开始抗腹泻药物治疗，例如洛哌丁胺。

毒性 ^a	管理建议
1 级	不需要调整剂量。
2 级	如果毒性未在 24 小时内降低至 1 级或以下，暂停给药直至恢复。 不需要降低剂量。
尽管采取最大支持措施，但仍持续不缓解的 2 级毒性，	暂停给药，直至毒性降低至 1 级或以下。 重新开始给药时应降低 1 个剂量水平。

或者在以相同剂量重新开始治疗后复发的 2 级毒性	
3 级或 4 级，或需要住院	

^a NCI CTCAE。

表 4. 肝毒性的管理建议

应在以下时间监测丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)，包括：开始阿贝西利治疗之前、治疗最初 2 个月内每 2 周 1 次、接下来 2 个月内每月 1 次以及出现临床指征时。

毒性 ^a	管理建议
1 级 ($>ULN-3.0 \times ULN$) 2 级 ($>3.0-5.0 \times ULN$) 不伴随总胆红素 >2 倍 ULN	不需要调整剂量。
持续性或复发性 2 级，或 3 级 ($>5.0-20.0 \times ULN$) 不伴随总胆红素 >2 倍 ULN	暂停给药，直至毒性降低至基线或 1 级。 重新开始给药时应降低 1 个剂量水平。
在没有胆汁淤积的情况下， AST 和/或 ALT 升高 >3 倍 ULN，伴总胆红素 >2 倍 ULN	终止阿贝西利治疗。
4 级 ($>20.0 \times ULN$)	终止阿贝西利治疗。

^a NCI CTCAE。

ULN=正常上限。

表 5. 间质性肺疾病 (ILD) / 肺炎的管理建议

毒性 ^a	管理建议
1 级或 2 级	不需要调整剂量。
采取最大支持措施后未在 7 天内降低至基线或 1 级的持续性或复发性 2 级毒性	暂停给药，直至毒性降低至基线或 1 级。 重新开始给药时应降低 1 个剂量水平。
3 级或 4 级	终止阿贝西利治疗。

^a NCI CTCAE。

表 6. 静脉血栓栓塞事件的管理建议

毒性 ^a	管理建议
早期乳腺癌	
所有分级 (1、2、3 或 4)	暂停给药，按临床指征治疗。待患者临床病情稳定后可以重新开始阿贝西利给药。
局部晚期或转移性乳腺癌	
1 级或 2 级	不需要调整剂量。
3 级或 4 级	暂停给药，按临床指征治疗。待患者临床病情稳定后可以重新开始阿贝西利给药。

^a NCI CTCAE。

表 7. 其他毒性 ^a 的管理建议

毒性 ^b	管理建议
1 级或 2 级	不需要调整剂量。
采取最大支持措施后未在 7 天内降低至基线或 1 级的持续性或复发性 2 级毒性	暂停给药，直至毒性降低至 1 级或以下。 重新开始给药时应降低 1 个剂量水平。
3 级或 4 级	

^a 不包括血液学毒性、腹泻、转氨酶升高、间质性肺疾病（ILD）/肺炎和静脉血栓栓塞事件

^b NCI CTCAE。

CYP3A4 抑制剂

应避免合并使用强效 CYP3A4 抑制剂。如果不能避免使用强效 CYP3A4 抑制剂，阿贝西利的剂量应降低至 100mg 每日 2 次。

在已降低阿贝西利剂量至 100mg 每日 2 次，且不能避免合并使用强效 CYP3A4 抑制剂的患者中，应进一步降低阿贝西利剂量至 50mg 每日 2 次。

在已降低阿贝西利剂量至 50mg 每日 2 次，且不能避免合并使用强效 CYP3A4 抑制剂的患者中，可以考虑继续进行阿贝西利给药，并密切监测毒性体征。亦可考虑阿贝西利剂量降低至 50mg 每日 1 次或终止阿贝西利治疗。

如果终止 CYP3A4 抑制剂治疗，阿贝西利剂量应升高至开始 CYP3A4 抑制剂治疗前所使用的剂量（在该 CYP3A4 抑制剂的 3 至 5 个半衰期之后）。

接受中效或低效 CYP3A4 抑制剂治疗的患者无须调整剂量，但应密切监测毒性体征。

特殊人群

老年人

无须根据年龄调整剂量（参见【药代动力学】）。

肾功能损伤

轻度或中度肾功能损伤患者使用阿贝西利无须调整剂量。尚无在重度肾功能损伤、终末期肾脏疾病或接受透析的患者中阿贝西利的用药数据（参见【药代动力学】）。重度肾功能损伤患者应慎用阿贝西利，并密切监测毒性体征。

肝功能损伤

轻度（Child Pugh A）或中度（Child Pugh B）肝功能损伤患者使用阿贝西利无须调整剂量。在重度（Child Pugh C）肝功能损伤患者中，建议降低给药频率至每日 1 次（参见【药代动力学】）。

儿科人群

尚未确定儿童和 18 岁以下青少年中阿贝西利的安全性和有效性。尚未获得相关数据。

给药方法

阿贝西利为口服给药。

阿贝西利可在空腹或进食情况下给药。阿贝西利不应随葡萄柚或葡萄柚汁同服（参见【药物相互作用】）。

患者应在每天大约相同的时间服用阿贝西利。

应整片吞服（患者在吞咽前不应咀嚼、压碎或分割片剂）。

【不良反应】

临床试验经验

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由阿贝西利引起的不良反应及其近似的发生率。由于每项临床试验的条件各不相同，在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床试验观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结

阿贝西利的总体安全性特征评估来自在 HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移性乳腺癌随机研究中接受阿贝西利与内分泌疗法联合治疗的 768 例患者的合并数据（包括研究 MONARCH 3、MONARCH 2），以及 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性，高复发风险早期乳腺癌患者的辅助治疗研究中接受阿贝西利与内分泌疗法联合治疗的 2791 例患者的数据（研究 monarchE）。

临床研究中最常发生的不良反应包括腹泻、感染、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血、疲乏、恶心、呕吐、脱发和食欲下降。

在最常见的不良反应中，除中性粒细胞减少症、白细胞减少症和腹泻外，≥3 级事件低于 5%。

不良反应列表

在以下表格中，不良反应按 MedDRA 系统器官分类和频率的顺序列出。频率分级包括：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100 至 <1/10）、偶见（≥1/1,000 至 <1/100）、罕见（≥1/10,000 至 <1/1,000）、十分罕见（<1/10,000）和未知（不能根据现有数据估计频率）。在每个频率分组中，不良反应按严重性降序排列。

表8. 阿贝西利联合内分泌治疗的3期研究中报告的不良反应^a（N = 3559）

系统器官分类	十分常见	常见	偶见
--------	------	----	----

感染及侵染类疾病	感染 ^b		
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症 白细胞减少症 贫血 血小板减少症 淋巴细胞减少症 ^h		发热性中性粒细胞减少症 ^e
代谢及营养类疾病	食欲下降		
各类神经系统疾病	头痛 ^f 味觉倒错 ^g 头晕 ^g		
眼器官疾病		流泪增加	
血管与淋巴管类疾病		静脉血栓栓塞 ^c	
呼吸系统、胸及纵隔疾病		间质性肺疾病（ILD）/肺炎 ^d	
胃肠道系统疾病	腹泻 呕吐 恶心 口腔黏膜炎 ^f	消化不良 ^f	
皮肤及皮下组织类疾病	脱发 ^g 瘙痒 ^g 皮疹 ^g	指甲疾病 ^f 皮肤干燥 ^e	
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		肌肉无力 ^e	
全身性疾病及给药部位各种反应	发热 ^e 疲乏		
各类检查	丙氨酸氨基转移酶升高 ^g 天门冬氨酸氨基转移酶升高 ^g		

- a. 阿贝西利联合阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、他莫昔芬或氟维司群。
- b. 感染包括所有报告的属于感染及侵染类疾病系统器官分类的首选术语。
- c. 静脉血栓栓塞事件包括深静脉血栓形成（DVT）、肺栓塞、大脑静脉窦血栓形成、锁骨下静脉/腋静脉血栓形成、下腔静脉 DVT 和盆腔静脉血栓形成。
- d. 早期乳腺癌（EBC）的间质性肺疾病（ILD）/肺部炎症包括所有报告的属于 MedDRA SMQ 间质性肺疾病的首选术语。对于转移性乳腺癌（mBC），首选术语包括间质性肺疾病、肺部炎症、机化性肺炎、肺纤维化和闭塞性细支气管炎。
- e. 仅在 mBC 情况下视为不良反应（MONARCH 2 和 MONARCH 3）。
- f. 仅在 EBC 情况下视为不良反应（monarchE）。
- g. 在 EBC 情况下的发生频率为常见（monarchE），在 mBC 情况下为十分常见（MONARCH 2 和 MONARCH 3）。
- h. 在 mBC 情况下的发生频率为常见（MONARCH 2 和 MONARCH 3），在 EBC 情况下为十分常见（monarchE）。

特定不良反应描述

中性粒细胞减少症

在各项研究中经常有中性粒细胞减少症的报告。在 monarchE 研究中，接受阿贝西利联合内分泌治疗的患者中有 45.8% 报告了中性粒细胞减少症，19.1% 报告了 3 级

或 4 级中性粒细胞计数降低（基于实验室检查结果）。治疗开始至 3 级或 4 级中性粒细胞计数降低发生的中位时间为 30 天，至缓解的中位时间为 16 天。0.3% 的患者报告了发热性中性粒细胞减少症。在 MONARCH 2 和 MONARCH 3 研究中，接受阿贝西利联合芳香化酶抑制剂或氟维司群治疗的患者中 45.1% 的患者报告了中性粒细胞减少症，28.2% 报告了 3 级或 4 级中性粒细胞计数降低（基于实验室检查结果）。治疗开始至 3 级或 4 级中性粒细胞减少症发生的中位时间为 29 至 33 天，至缓解的中位时间为 11 至 15 天。0.9% 的患者报告了发热性中性粒细胞减少症。对于发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少症的患者，建议进行剂量调整（参见【用法用量】）。

腹泻

腹泻是最常报告的不良反应（参见表 8）。腹泻发生率在阿贝西利治疗的第 1 个月内最高，随后降低。在 monarchE 研究中，治疗开始至首次出现任意级别的腹泻事件的中位时间为 8 天。2 级和 3 级腹泻持续的中位时间分别为 7 天和 5 天。在 MONARCH 2 和 MONARCH 3 研究中，治疗开始至首次出现任意级别的腹泻事件的中位时间大约为 6 至 8 天。2 级和 3 级腹泻持续中位时间分别为 9 至 12 天和 6 至 8 天。通过支持治疗（例如洛哌丁胺）和/或调整剂量，腹泻可缓解至基线或较低级别（参见【用法用量】）。

转氨酶升高

在 monarchE 研究中，接受阿贝西利联合内分泌治疗的患者中经常报告 ALT 和 AST 升高（分别为 12.3% 和 11.8%）。2.6% 和 1.6% 的患者报告了 3 级或 4 级 ALT 或 AST 升高（基于实验室检查结果）。治疗开始至发生 3 级或 4 级 ALT 升高的中位时间为 118 天，至缓解的中位时间为 14.5 天。治疗开始至发生 3 级或 4 级 AST 升高的中位时间为 90.5 天，至缓解的中位时间为 11 天。在 MONARCH 2 和 MONARCH 3 研究中，接受阿贝西利联合芳香化酶抑制剂或氟维司群治疗的患者中，ALT 和 AST 升高经常被报告（分别为 15.1% 和 14.2%）。6.1% 和 4.2% 的患者报告了 3 级或 4 级 ALT 或 AST 升高（基于实验室检查结果）。治疗开始至发生 3 级或 4 级 ALT 升高的中位时间为 57 至 61 天，至缓解的中位时间为 14 天。治疗开始至发生 3 级或 4 级 AST 升高的中位时间为 71 至 185 天，至缓解的中位时间为 13 至 15 天。对于发生 3 级或 4 级 ALT 或 AST 升高的患者，建议进行剂量调整（参见【用法用量】）。

肌酐升高

已证实阿贝西利可致血清肌酐水平升高。在 monarchE 研究中，接受阿贝西利联合内分泌治疗的患者中 99.3% 的患者有血清肌酐水平升高（基于实验室检查结果），

其中 0.5% 的患者为 3 级或 4 级升高。在仅接受内分泌治疗的患者中，91.0% 的患者报告了血清肌酐升高（所有实验室分级）。在 MONARCH 2 和 MONARCH 3 研究中，98.3% 接受阿贝西利联合芳香化酶抑制剂或氟维司群治疗的患者有血清肌酐水平升高（基于实验室检查结果），其中 1.9% 的患者为 3 级或 4 级升高。在仅接受芳香化酶抑制剂或氟维司群治疗的患者中，78.4% 报告了血清肌酐升高（所有实验室分级）。研究证实，阿贝西利通过抑制肾小管分泌转运蛋白而非影响肾小球功能（根据碘海醇清除率判断）使血清肌酐升高（参见【药物相互作用】）。在临床研究中，血清肌酐升高发生于阿贝西利第 1 个月给药期间，在治疗期间保持升高水平但处于稳定状态，终止治疗后可逆，且未伴随着肾功能标志物（例如血尿素氮[BUN]、胱抑素 C 或根据胱抑素 C 计算的肾小球滤过率）的变化。

上市后经验

在阿贝西利上市使用中发现了下述不良反应。因为该不良反应是在样本量不确定的人群自愿报告的，无法可靠估计发生率，也无法明确与药物暴露之间的因果关系。

呼吸系统疾病：间质性肺疾病（ILD）/肺炎。

【禁忌】

对阿贝西利活性成分或任何辅料过敏者禁用。

【注意事项】

中性粒细胞减少症

在接受阿贝西利治疗的患者中报告了中性粒细胞减少症。对于发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少症的患者，建议调整剂量（参见【用法用量】）。在转移性乳腺癌患者中发生中性粒细胞减少性脓毒症导致的致死性事件低于 1%。应指导患者向其医疗服务提供者报告任何一起发热事件。

感染/侵染

在接受阿贝西利联合内分泌治疗的患者中报告的感染发生率高于接受内分泌治疗的患者。在接受阿贝西利治疗的患者中报告了未合并发生中性粒细胞减少症的肺部感染。在转移性乳腺癌患者中发生的致死性事件低于 1%。应监测患者的感染体征和症状，并视临床情况进行治疗。

静脉血栓栓塞

在 3 个临床试验（monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3）共 3559 名患者中，2%~5%接受阿贝西利治疗的患者报告了静脉血栓栓塞事件。静脉血栓栓塞事件包括深静脉血栓形成、肺栓塞、盆腔静脉血栓形成、大脑静脉窦血栓形成、锁骨下静脉和腋静脉血栓形成、下腔静脉血栓形成。在临床试验中，接受阿贝西利治疗的患者报告了由静脉血栓栓塞导致的死亡。

阿贝西利尚未在有静脉血栓栓塞病史的早期乳腺癌患者中进行研究。应监测患者的静脉血栓形成和肺栓塞的体征和症状，并视临床情况进行治疗。对早期乳腺癌患者发生任何分级的静脉血栓栓塞事件以及晚期或转移性乳腺癌患者发生 3 级或 4 级静脉血栓栓塞事件，建议暂停给药（参见【用法用量】）。

转氨酶升高

在接受阿贝西利治疗的患者中报告了 ALT 和 AST 升高。基于 ALT 或 AST 升高水平，可能需要调整阿贝西利的剂量（参见【用法用量】）。

腹泻

腹泻是最常见的不良反应。在各项研究中，治疗开始至首次腹泻事件发生的中位时间大约为 6 至 8 天，腹泻持续中位时间为 6 至 11 天（2 级）和 5 至 8 天（3 级）。腹泻可能会引起脱水。患者应在第一次出现稀便时开始抗腹泻药物治疗，例如洛哌丁胺，增加口服补液，并通知其医疗服务提供者。建议发生 ≥ 2 级腹泻的患者调整剂量（参见【用法用量】）。

间质性肺疾病（ILD）/肺炎

在接受阿贝西利治疗的患者中报告了间质性肺疾病（ILD）/肺炎。应监测患者提示 ILD/肺炎的肺部症状，并视临床情况进行治疗。基于 ILD/肺炎级别，可能需要调整阿贝西利的剂量（参见【用法用量】）。发生 3 或 4 级 ILD/肺炎患者应永久终止阿贝西利治疗。

合并使用 CYP3A4 诱导剂

由于存在阿贝西利有效性降低的风险，应避免合并使用 CYP3A4 诱导剂（参见【药物相互作用】）。

内脏危象

尚无关于内脏危象患者中阿贝西利有效性和安全性的数据。

乳糖

患有半乳糖不耐受症、乳糖酶缺乏症或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良等罕见遗传疾病的患者不应使用阿贝西利。

钠

阿贝西利每片含有少于 1mmol 钠（23mg），即基本上“无钠”。

生育力

尚不清楚阿贝西利对人类生育力的影响。虽然在大鼠中未观察到阿贝西利对雄性生育力的影响，但在小鼠、大鼠和犬中对雄性生殖道的细胞毒性作用表明，阿贝西利可能会损害雄性的生育力。在小鼠、大鼠或犬中未观察到阿贝西利对雌性生殖器官的不良影响，也未在大鼠中观察到阿贝西利对雌性生育力和早期胚胎发育的影响。（参见【药理毒理】）。

对驾驶和使用机械的能力的影响

阿贝西利对驾驶和使用机械能力的影响很小。建议患者如果在阿贝西利治疗期间发生疲乏或头晕，那么在驾驶或使用机械时应当谨慎（参见【不良反应】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄女性/女性避孕措施

育龄女性应在治疗期间和完成治疗后至少 3 周内使用高效的避孕方法（例如双重屏障避孕法）（参见【药物相互作用】）。

妊娠

尚无妊娠女性使用阿贝西利的数据。动物研究显示阿贝西利具有生殖毒性（参见【药理毒理】）。不建议在妊娠期间使用阿贝西利，也不建议未采取避孕措施的育龄女性使用阿贝西利。

哺乳

尚不清楚阿贝西利是否会通过乳汁分泌。不能排除阿贝西利对新生儿/婴儿的风险。接受阿贝西利治疗的患者不应哺乳。

【儿童用药】

尚未确定儿童和 18 岁以下青少年中阿贝西利的安全性和有效性。尚未获得相关数据。

【老年用药】

在monarchE研究中，接受阿贝西利治疗的2791名患者中，15%为65岁或以上，2.7%为75岁或以上。

在MONARCH 1、MONARCH 2和MONARCH 3研究中接受阿贝西利治疗的900

名患者中，38%为65岁或以上，10%为75岁或以上。研究MONARCH 1、2和3中 ≥ 65 岁患者中最常见的3或4级不良反应（ $\geq 5\%$ ）为中性粒细胞减少症、腹泻、疲乏、恶心、脱水、白细胞减少症、贫血、感染和ALT升高。在这些患者和年轻患者之间，没有观察到阿贝西利的安全性或有效性存在总体差异。

无须根据年龄调整剂量（参见【药代动力学】）。

【药物相互作用】

其他药物对阿贝西利的药代动力学的影响

阿贝西利主要由 CYP3A4 代谢。

CYP3A4 抑制剂

合并使用阿贝西利和 CYP3A4 抑制剂会升高阿贝西利的血浆浓度。在晚期和/或转移性癌症患者中，合并使用 CYP3A4 抑制剂克拉霉素导致阿贝西利的血浆暴露升高 3.4 倍，并导致按效价调整的阿贝西利及其活性代谢产物的联合游离血浆暴露升高 2.5 倍。

应避免合并使用强效 CYP3A4 抑制剂和阿贝西利。如果需要同时使用强效 CYP3A4 抑制剂，则应降低阿贝西利的剂量（参见【用法用量】），并密切监测毒性。强效 CYP3A4 抑制剂包括但不限于：克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑、洛匹那韦/利托那韦、泊沙康唑或伏立康唑。避免摄入葡萄柚或葡萄柚汁。

接受中效或低效 CYP3A4 抑制剂治疗的患者无须调整剂量，但应密切监测毒性体征。

CYP3A4 诱导剂

合并使用阿贝西利和强效 CYP3A4 诱导剂利福平降低阿贝西利的血浆浓度达 95%，并降低按效价调整的阿贝西利及其活性代谢产物的游离血浆暴露（基于 $AUC_{0-\infty}$ ）达 77%。由于存在阿贝西利有效性降低的风险，应避免合并使用强效 CYP3A4 诱导剂（包括但不限于：卡马西平、苯妥英、利福平和圣约翰草）。

阿贝西利对其他药物的药代动力学的影响

属于转运蛋白底物的药物

阿贝西利及其主要活性代谢产物能够抑制肾转运蛋白有机阳离子转运蛋白 2（OCT2）、多药及毒素外排转运蛋白（MATE1）和 MATE2-K。阿贝西利可能会与这些转运蛋白的临床相关底物（例如多非利特或肌酐）发生体内相互作用（参见【不良反应】）。在一项评价二甲双胍（OCT2、MATE1 和 MATE2 底物）与 400mg 阿

贝西利合并使用的临床药物相互作用研究中，观察到二甲双胍的血浆暴露发生小幅但不具有临床意义的升高（37%）。这是由于肾脏分泌减少，而肾小球滤过未受影响。

在健康受试者中，阿贝西利与 P-糖蛋白（P-gp）底物洛哌丁胺合并使用导致洛哌丁胺的血浆暴露升高 9%（基于 $AUC_{0-\infty}$ ）和 35%（基于 C_{max} ）。这一情况不被认为具有临床相关性。但是，基于在体外观察到阿贝西利可抑制 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白（BCRP），阿贝西利与这些转运蛋白的具有较窄治疗指数的底物（例如地高辛或达比加群酯）可能会发生体内相互作用。

一项在乳腺癌患者中开展的临床研究中，阿贝西利与阿那曲唑、氟维司群、依西美坦、来曲唑或他莫昔芬未发生临床相关的药代动力学药物相互作用。

目前尚不清楚阿贝西利是否会降低全身作用的激素类避孕药的有效性。

【药物过量】

如果发生药物过量，可能会发生疲乏和腹泻。应提供全面支持性治疗。

【临床试验】

早期乳腺癌

随机 III 期研究 monarchE: 阿贝西利联合内分泌治疗作为 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性，高复发风险早期乳腺癌患者的辅助治疗。

在 monarchE 研究中评价了阿贝西利联合辅助内分泌治疗的有效性和安全性；monarchE 研究是一项在 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性，高复发风险早期乳腺癌患者（包括女性和男性）中开展的随机、开放标签的 3 期研究。按临床和病理特征对“高复发风险”定义如下： ≥ 4 个 pALN（阳性腋窝淋巴结），或 1~3 个 pALN 并至少符合以下标准之一：肿瘤大小 ≥ 5 cm、组织学分级 3 级或 Ki-67 $\geq 20\%$ 。患者已完成了局部根治性治疗（伴或不伴新辅助化疗或辅助化疗）。

共 5637 名患者按 1:1 的比例随机分组接受 2 年的阿贝西利 150mg 每日 2 次联合医生所选的标准内分泌治疗或者仅接受标准内分泌治疗。两治疗组的患者继续接受辅助内分泌治疗直至长达 5~10 年。当具备临床指征时，对绝经前期和围绝经期的女性和男性给予促性腺激素释放激素激动剂。参与随机的人群包括队列 1：5120 名（91%）具有临床和病理高复发风险特征（ ≥ 4 个 pALN，或 1~3 个 pALN 并至少符合以下标准之一：肿瘤大小 ≥ 5 cm、组织学分级 3 级）而入组的患者；队列 2：517 名（9%）基于 1~3 个 pALN 和 Ki-67 高表达（ $\geq 20\%$ ）而入组的患者。队列 1 中 Ki-67 $\geq 20\%$ 的患者定义为队列 1 Ki-67 高表达人群。

两治疗组之间患者的人口统计学特征及基线肿瘤特征分布平衡。研究共入组 5637 名患者，入组患者的中位年龄大约为 51 岁（范围为 22-89 岁），15% 的患者为 65 岁或以上；99% 的患者为女性；71% 的患者为白种人，24% 的患者为亚洲人，还有 5% 为其他人种。44% 的患者处于绝经前期或围绝经期。60% 的患者有 4 个或 4 个以上淋巴结阳性，38% 的患者肿瘤为组织学 3 级，22% 的患者术后病理报告肿瘤大小 $\geq 5\text{cm}$ 。在队列 1 Ki-67 高表达的 2003 名患者中，患者中位年龄 51 岁（范围为 22-88 岁），99% 的患者为女性，68% 的患者为白人，25% 的患者为亚洲人。46% 的患者为绝经前。大多数患者（99%）为雌激素受体阳性且 84% 的患者为孕激素受体阳性。57% 的患者有 4 个或 4 个以上淋巴结阳性，这其中 20% 的患者具有 ≥ 10 个淋巴结阳性，58% 的患者肿瘤为组织学 3 级，19% 的患者术后病理报告肿瘤大小 $\geq 5\text{cm}$ 。

该研究主要终点为无浸润性疾病生存期（IDFS），定义为从随机入组直至首次发生以下结局的时间：浸润性乳腺癌同侧复发、浸润性乳腺癌局部复发、远处复发、对侧浸润性乳腺癌、第二原发性非乳腺浸润性癌症或归因于任何原因的死亡。

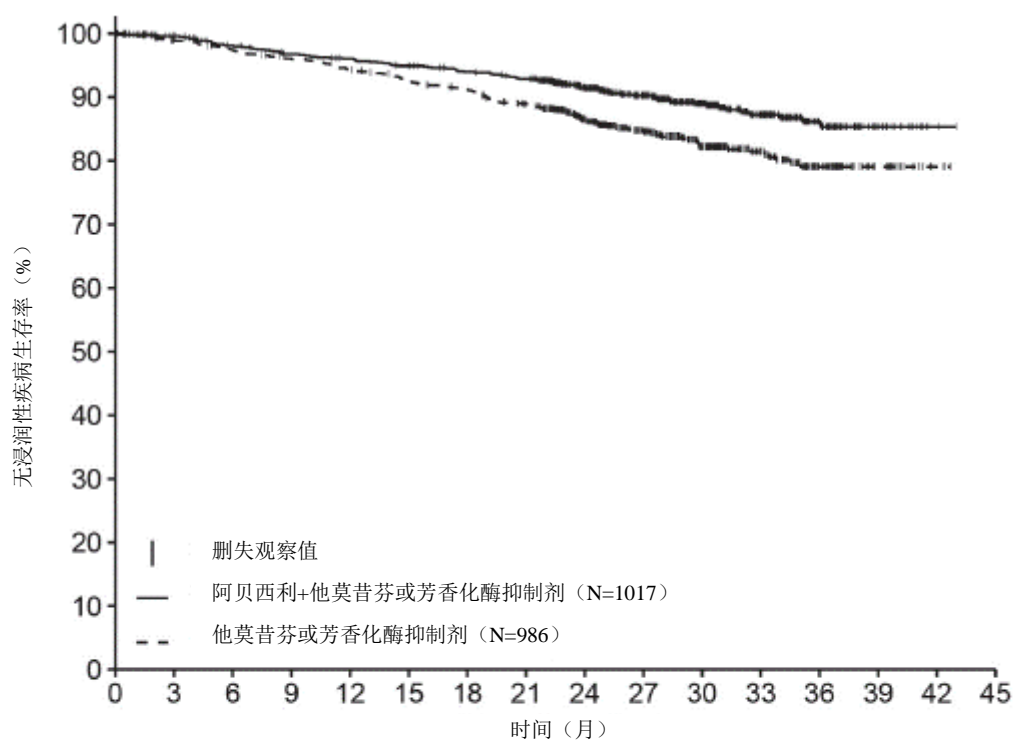
在队列 1 Ki-67 $\geq 20\%$ 的人群（N=2003），阿贝西利联合内分泌治疗显著提高患者 IDFS，3 年 IDFS 率在联合治疗组和单用内分泌治疗组分别为 86.1% 和 79%（表 9），3 年绝对获益 7.1%。IDFS Kaplan-Meier 图参见图 1。阿贝西利联合内分泌治疗显著提高患者无远处复发生存期（DRFS），3 年 DRFS 率在联合治疗组和单用内分泌治疗组分别为 87.8% 和 82.6%，3 年绝对获益 5.2%。OS 数据尚不成熟。

表 9. monarchE：有效性数据总结（队列 1 Ki-67 $\geq 20\%$ ）

	阿贝西利联合 内分泌治疗 N=1017	单用内分泌治疗 N=986
无浸润性疾病生存期（IDFS）		
发生事件的患者数目（n，%）	104（10.2）	158（16.0）
风险比（95% CI）	0.626（0.488，0.803）	
p 值	p=0.0002	
36 个月 IDFS（%，95% CI）	86.1（82.8，88.8）	79.0（75.3，82.3）
无远处复发生存期（DRFS）		
发生事件的患者数目（n，%）	85（8.4）	135（13.7）
风险比（95% CI）	0.599（0.456，0.787）	
36 个月 DRFS（%，95% CI）	87.8（84.4，90.5）	82.6（79.2，85.5）

N=患者数；CI=置信区间。

图 1. monarchE：无浸润性疾病生存期的 Kaplan-Meier 图（队列 1 Ki-67 $\geq 20\%$ ）



有风险的患者人数:

阿贝西利+他莫昔芬或芳香化酶抑制剂	1017	989	963	946	936	922	908	894	733	484	348	203	109	25	2	0
他莫昔芬或芳香化酶抑制剂	986	955	938	922	906	883	868	835	687	457	333	197	107	25	3	0

局部晚期或转移性乳腺癌

随机 III 期研究 MONARCH 3: 阿贝西利联合芳香化酶抑制剂作为 HR 阳性、HER2 阴性的绝经后晚期或转移性乳腺癌患者的初始内分泌治疗

在 MONARCH 3 研究中评价了阿贝西利联合芳香化酶抑制剂（阿那曲唑或来曲唑）的有效性和安全性；MONARCH 3 研究是一项在患有 HR 阳性、HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌女性中开展的随机、双盲、安慰剂对照的 3 期研究。患者既往未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身性治疗。患者按 2:1 的比例随机分至接受阿贝西利 150mg 每日 2 次联合推荐剂量的非甾体类芳香化酶抑制剂每日 1 次治疗或者安慰剂联合相同方案非甾体类芳香化酶抑制剂治疗。主要终点为研究者根据 RECIST 第 1.1 版标准评估的无进展生存期（PFS）；关键次要有效性终点包括客观缓解率（ORR）、临床获益率（CBR）和总生存期（OS）。

共 493 例患者随机进入阿贝西利或安慰剂组，入组患者的中位年龄为 63 岁（范围 32-88 岁）。大约 39% 的患者曾接受（新）辅助化疗，44% 的患者曾接受（新）辅助内分泌治疗。既往曾接受（新）辅助内分泌治疗的患者必须在研究随机分组前至少 12 个月前完成该治疗。大多数患者（96%）在基线时存在转移性疾病。大约 22% 的患者仅有骨转移，53% 的患者存在内脏转移。

该研究达到了改善 PFS 的主要终点。主要有效性结果总结于表 10 和图 2 中。

表 10.MONARCH 3: 有效性数据总结（研究者评估，意向治疗人群）

	阿贝西利联合 芳香化酶抑制剂	安慰剂联合 芳香化酶抑制剂
无进展生存期	N=328	N=165
研究者评估，事件数目（%）	138（42.1）	108（65.5）
中位数[月]（95% CI）	28.18（23.51， NR）	14.76（11.24， 19.20）
风险比（95% CI）和 p 值	0.540（0.418， 0.698）， p=0.000002	
独立影像学审查，事件数目（%）	91（27.7）	73（44.2）
中位数[月]（95% CI）	NR（NR,NR）	19.36（16.37， 27.91）
风险比（95% CI）和 p 值	0.465（0.339， 0.636）， p<0.000001	
客观缓解率 ^b [%]（95% CI）	49.7（44.3， 55.1）	37.0（29.6， 44.3）
缓解持续时间[月]（95% CI）	27.39（25.74， NR）	17.46（11.21， 22.19）
具有可测量疾病^a的患者的客观缓解	N=267	N=132
客观缓解率 ^b [%]（95% CI）	61.0（55.2， 66.9）	45.5（37.0， 53.9）
完全缓解（%）	3.4	0
部分缓解（%）	57.7	45.5
临床获益率^c（可测量疾病） [%]（95% CI）	79.0（74.1， 83.9）	69.7（61.9， 77.5）

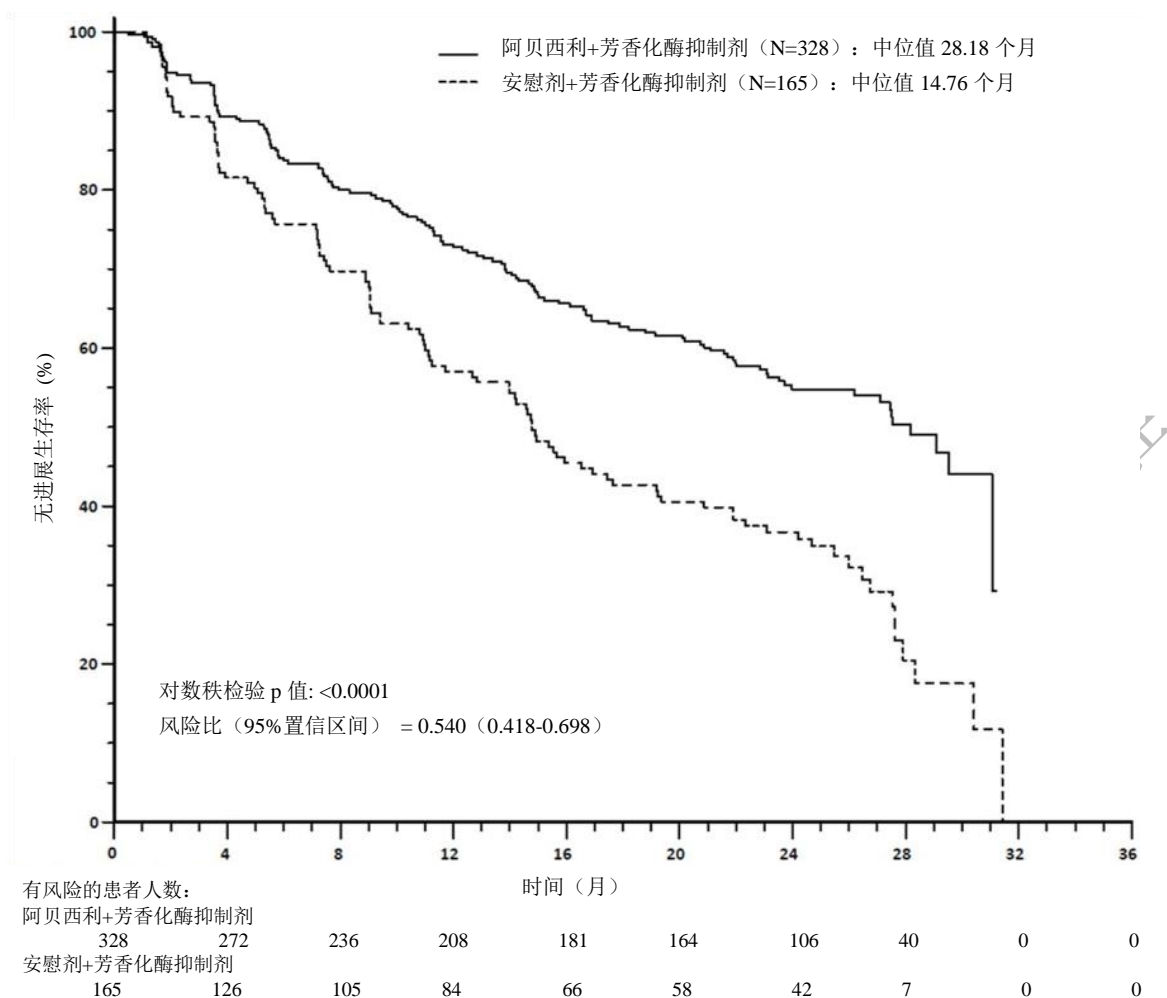
^a 基于 RECIST 第 1.1 版定义的可测量疾病。

^b 完全缓解+部分缓解。

^c 完全缓解+部分缓解+疾病稳定≥6个月。

N=患者数目；CI=置信区间；NR=未达到。

图 2.MONARCH 3: 无进展生存期的 Kaplan-Meier 图（研究者评估，意向治疗人群）



阿贝西利联合芳香化酶抑制剂 (AI) 组的无进展生存期 (PFS) 显著延长 (风险比 [HR] 为 0.540 [95% CI: 0.418, 0.698])；阿贝西利联合 AI 组的中位 PFS 为 28.18 个月，安慰剂联合 AI 组的中位 PFS 为 14.76 个月。这些结果显示阿贝西利联合芳香化酶抑制剂治疗患者的疾病进展或死亡风险发生具有临床意义的降低，降低幅度为 46%。

在最终 PFS 分析时总生存期尚不成熟 (两个治疗组中共观察到 93 项事件)。HR 为 1.057 (95% CI: 0.683, 1.633)， $p=0.8017$ 。

一系列预先设定的 PFS 亚组分析显示，不同患者亚组中的结果一致，包括年龄 (<65 岁或 ≥65 岁)、疾病部位、疾病状态 (首诊转移、复发转移、局部复发)、是否存在可测量疾病、孕激素受体状态和基线 ECOG 体能状态。在以下患者人群中观察到疾病进展或死亡的风险降低：存在内脏转移的患者 (HR 为 0.567 [95% CI: 0.407, 0.789])，中位 PFS 为 21.6 个月比 14.0 个月；仅骨转移的患者 (HR 0.565, [95% CI: 0.306, 1.044])；以及存在可测量疾病的患者 (HR 0.517, [95% CI: 0.392, 0.681])。

随机 III 期研究 MONARCH 2: 阿贝西利联合氟维司群作为既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的 HR 阳性、HER2 阴性的晚期或转移性乳腺癌患者的治疗

在 MONARCH 2 研究中评价了阿贝西利联合氟维司群的有效性和安全性；MONARCH 2 研究是一项在 HR 阳性、HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌女性中开展的随机、双盲、安慰剂对照的 3 期研究。患者按 2:1 的比例随机分至接受阿贝西利 150mg 每日 2 次联合氟维司群 500mg 每月 1 次治疗，并在首次给药后 2 周给予额外的 500mg 剂量，或者安慰剂联合相同方案氟维司群治疗。主要终点为研究者根据 RECIST 第 1.1 版标准评估的无进展生存期（PFS）；关键次要有效性终点包括客观缓解率（ORR）、临床获益率（CBR）和总生存期（OS）。

共 669 例患者随机进入阿贝西利或安慰剂组，入组患者的中位年龄为 60 岁（范围 32-91 岁）。在每个治疗组中，大多数患者为白人，且既往未接受化疗治疗转移性疾病。17% 处于绝经前/围绝经期的患者正在使用 GnRH 激动剂进行卵巢抑制。大约 56% 的患者存在内脏转移。大约 25% 的患者存在原发内分泌治疗耐药（在接受辅助内分泌治疗的前 2 年内出现疾病进展，或者在接受一线内分泌治疗来治疗转移性乳腺癌的前 6 个月内发生疾病进展），大多数患者发生继发性内分泌治疗耐药。59% 的患者最近一次内分泌治疗为（新）辅助治疗，38% 的患者最近一次内分泌治疗为针对转移性疾病的治疗。

该研究达到了改善 PFS 的主要终点。主要有效性结果总结于表 11 和图 3 中。

表 11. MONARCH 2: 有效性数据总结（研究者评估，意向治疗人群）

	阿贝西利联合 氟维司群	安慰剂联合 氟维司群
无进展生存期	N=446	N=223
研究者评估，事件数目（%）	222（49.8）	157（70.4）
中位数[月]（95% CI）	16.4（14.4，19.3）	9.3（7.4，12.7）
风险比（95% CI）和 p 值	0.553（0.449，0.681），p=0.0000001	
独立影像学审查，事件数目（%）	164（36.8）	124（55.6）
中位数[月]（95% CI）	22.4（18.3，NR）	10.2（5.8，14.0）
风险比（95% CI）和 p 值	0.460（0.363，0.584）；p<0.0000001	
客观缓解率 ^a [%]（95% CI）	35.2（30.8，39.6）	16.1（11.3，21.0）
缓解持续时间[月]（95% CI）	NR（18.05，NR）	25.6（11.9，25.6）
具有可测量疾病 ^a 的患者的客观缓解	N=318	N=164
客观缓解率 ^b [%]（95% CI）	48.1（42.6，53.6）	21.3（15.1，27.6）
完全缓解（%）	3.5	0
部分缓解（%）	44.7	21.3

临床获益率 ^c （可测量疾病） [%]（95% CI）	73.3（68.4， 78.1）	51.8（44.2， 59.5）
---	------------------	------------------

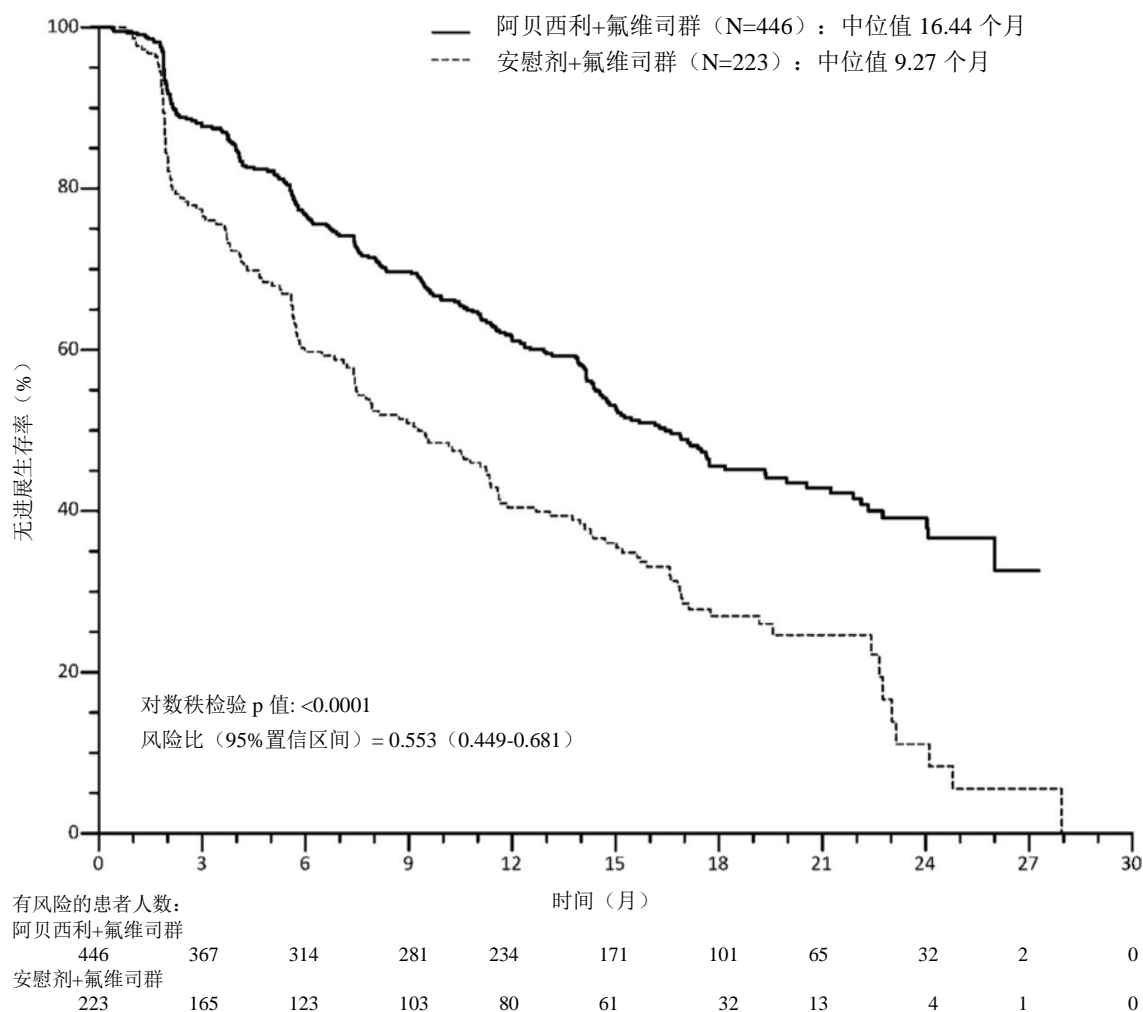
a 基于 RECIST 第 1.1 版定义的可测量疾病。

b 完全缓解+部分缓解。

c 完全缓解+部分缓解+疾病稳定 \geq 6 个月。

N=患者数目；CI=置信区间；NR=未达到。

图 3.MONARCH 2：无进展生存期的 Kaplan-Meier 图（研究者评估，意向治疗人群）



阿贝西利联合氟维司群组的中位 PFS 显著延长（HR 为 0.553 [95% CI: 0.449, 0.681]）；中位 PFS 为 16.4 个月，安慰剂联合氟维司群组的中位 PFS 为 9.3 个月。这些结果显示阿贝西利联合氟维司群治疗患者的疾病进展或死亡风险发生具有临床意义的降低，降低幅度为 44.7%，且中位 PFS 延长 7.2 个月。阿贝西利联合氟维司群治疗延长了无进展生存期，且对健康相关生活质量无具有临床意义或显著的不利影响。

一系列预先设定的 PFS 亚组分析显示，不同患者亚组中的结果一致，包括年龄（<65 岁或 \geq 65 岁）、种族、地理区域、疾病部位、内分泌治疗耐药情况、是否存在可测量疾病、孕激素受体状态和绝经状态。在以下患者人群中观察到疾病进展或死

亡的风险降低：存在内脏转移的患者（HR 为 0.481 [95% CI: 0.369, 0.627]），中位 PFS 为 14.7 个月比 6.5 个月；仅骨转移的患者（HR 为 0.543 [95% CI: 0.355, 0.833]）；以及存在可测量疾病的患者（HR 为 0.523 [95% CI: 0.412, 0.644]）。在绝经前/围绝经期患者中，HR 为 0.415（95% CI: 0.246, 0.698）；在孕激素受体阴性的患者中，HR 为 0.509（95% CI: 0.325, 0.797）。

在既往未接受内分泌治疗的局部晚期或转移性疾病患者亚组中，PFS 获得了一致获益。

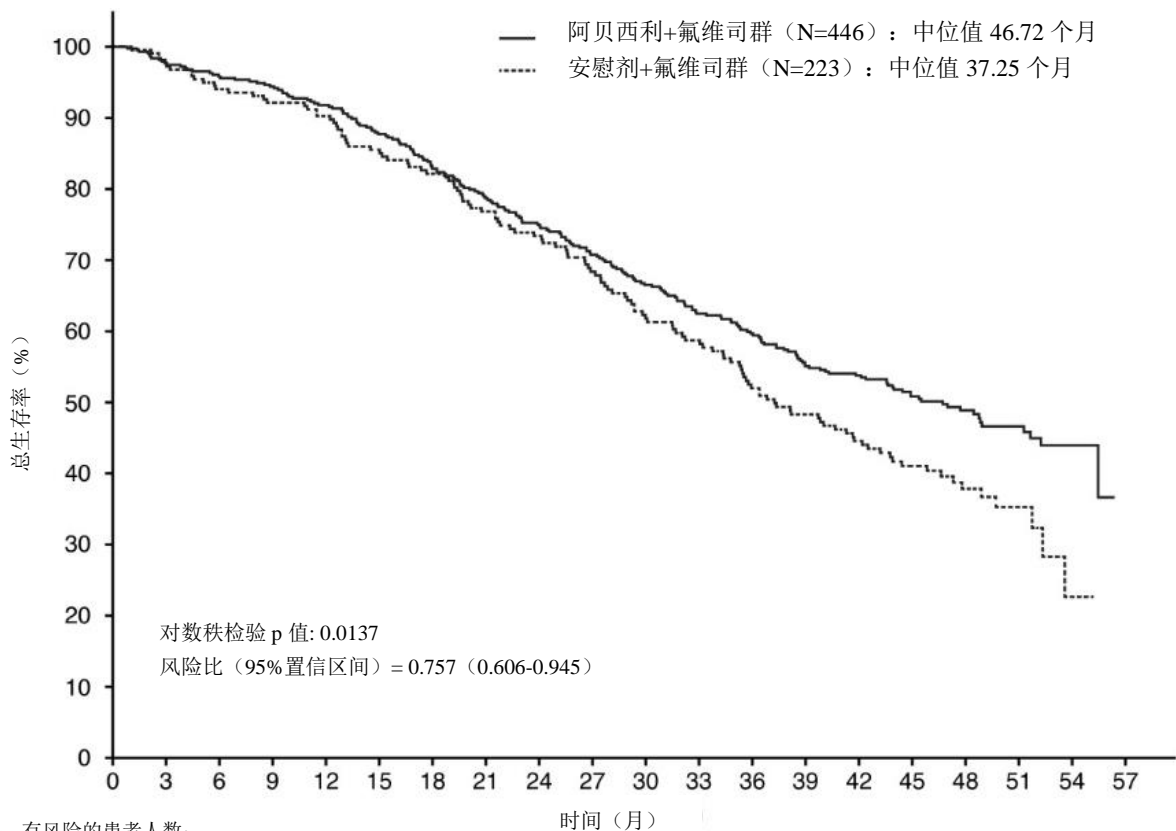
ITT 人群总生存期（OS）分析显示了接受阿贝西利联合氟维司群的患者比安慰剂联合氟维司群获得具有显著统计学意义的改善。总生存期结果总结于表 12 和图 4 中。

表12.MONARCH 2：总生存期数据总结（意向治疗人群）

	阿贝西利联合 氟维司群	安慰剂联合 氟维司群
总生存期	N=446	N=223
事件数（n，%）	211（47.3）	127（57.0）
中位 OS 数[月]（95% CI）	46.7（39.2， 52.2）	37.3（34.4， 43.2）
风险比（95% CI）	0.757（0.606， 0.945）	
p 值	0.0137	

N=患者数; CI=置信区间; OS=总生存期

图4.MONARCH 2：总生存期的Kaplan-Meier图（意向治疗人群）



有风险的患者人数:

阿贝西利+氟维司群

446 422 410 397 384 364 339 321 302 284 265 246 234 214 202 157 101 58 23 0

安慰剂+氟维司群

223 214 201 195 191 178 170 158 148 135 122 115 99 92 82 62 42 15 3 0

基于分层因素的 OS 分析显示，在内脏转移的患者中 OS 风险比为 0.675 (95% CI: 0.511, 0.891)，在原发内分泌治疗耐药的患者中 OS 风险比为 0.686 (95% CI: 0.451, 1.043)。

随机 III 期研究 MONARCH plus: 阿贝西利联合芳香化酶抑制剂以及阿贝西利联合氟维司群作为 HR 阳性、HER2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌女性患者的治疗

MONARCH plus 研究是一项随机化、双盲、安慰剂对照的 3 期研究，在以中国患者为主的 HR 阳性、HER2 阴性的局部复发或转移性乳腺癌绝经后人群中评价了阿贝西利联合芳香化酶抑制剂以及阿贝西利联合氟维司群的有效性和安全性。研究由两个患者队列组成：队列 A 为初始内分泌治疗患者且既往未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身性治疗。患者按 2:1 的比例随机分至接受阿贝西利 150mg 每日 2 次联合推荐剂量的非甾体类芳香化酶抑制剂每日 1 次治疗，或者安慰剂联合相同方案非甾体类芳香化酶抑制剂治疗。队列 B 为既往接受内分泌治疗后进展的患者且既往未接受过针对局部晚期或转移性疾病的化学治疗。患者按 2:1 的比例随机分至接受阿贝西利 150mg 每日 2 次联合氟维司群 500mg 每月 1 次治疗，并在首次给药后 2 周给予额外的 500mg 剂量，或者安慰剂联合相同方案氟维司群治疗。主要终点为队列

A 中研究者根据 RECIST 第 1.1 版标准评估的无进展生存期（PFS）；关键次要有效性终点为队列 B 中研究者根据 RECIST 第 1.1 版标准评估的无进展生存期（PFS）；其他次要有效性终点包括客观缓解率（ORR）、临床获益率（CBR）和总生存期（OS）。

队列 A：

共 306 例患者随机进入阿贝西利或安慰剂组，入组患者的中位年龄为 54 岁（范围 27-83 岁）。80.4% 的患者来自中国。41.8% 的患者完成辅助内分泌治疗后无疾病间期（DFI）>12 个月复发，而 18.0% 的患者完成辅助内分泌治疗后 ≤12 个月复发。39.2% 的患者既往未接受（新）辅助内分泌治疗。94.8% 的患者在基线时存在转移性疾病。大多数患者（74.2%）为复发转移性疾病。60.5% 的患者在基线存在内脏转移。大多数患者（84.6%）存在可测量疾病。37.3% 的患者在基线时有 ≥3 个受累转移部位；最常见的转移器官为骨骼（61.1% 的患者）、淋巴结（48.4% 的患者）和肺（43.8% 的患者）。

该研究达到了改善队列 A 的 PFS 的主要终点。主要有效性结果总结于表 13 和图 5 中。

表 13. MONARCH plus 队列 A：有效性数据总结（研究者评估，意向治疗人群）

	阿贝西利联合 芳香化酶抑制剂	安慰剂联合 芳香化酶抑制剂
无进展生存期	N=207	N=99
研究者评估，事件数目（%）	101（48.8）	71（71.7）
中位数[月]（95% CI）	28.27（23.01， 32.45）	14.73（11.21， 18.87）
风险比（95% CI）和 p 值	0.476（0.348， 0.649）， p<0.0001	
客观缓解率 ^a [%]（95% CI）	58.9（52.2， 65.6）	32.3（23.1， 41.5）
缓解持续时间[月]（95% CI）	26.79（21.34， NR）	14.37（10.95， 16.67）
具有可测量疾病 ^a 的患者的客观缓解	N=176	N=83
客观缓解率 ^b [%]（95% CI）	69.3（62.5， 76.1）	38.6（28.1， 49.0）
完全缓解（%）	1.1	0
部分缓解（%）	68.2	38.6
临床获益率 ^c （可测量疾病） [%]（95% CI）	82.4（76.8， 88.0）	61.4（51.0， 71.9）

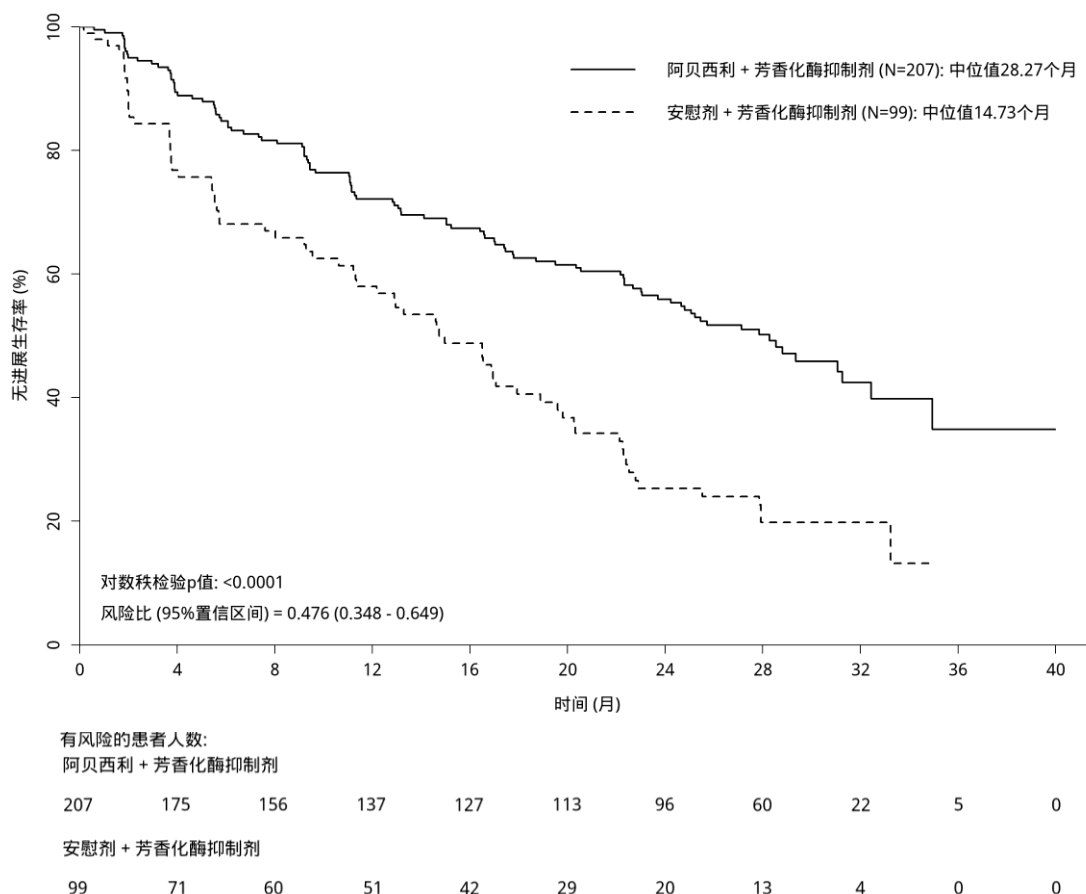
^a 基于 RECIST 第 1.1 版定义的可测量疾病。

^b 完全缓解+部分缓解。

^c 完全缓解+部分缓解+疾病稳定 ≥6 个月。

N=患者数目；CI=置信区间；NR=未达到。

图 5. MONARCH plus 队列 A：无进展生存期的 Kaplan-Meier 图（研究者评估，意向治疗人群）



阿贝西利联合芳香化酶抑制剂（AI）组的无进展生存期（PFS）显著延长（风险比[HR]为 0.476[95% CI: 0.348, 0.649]）；阿贝西利联合 AI 组的中位 PFS 为 28.27 个月，安慰剂联合 AI 组的中位 PFS 为 14.73 个月。这些结果显示阿贝西利联合芳香化酶抑制剂治疗的患者的疾病进展或死亡风险发生具有临床意义的降低，降低幅度为 52.4%。阿贝西利联合 AI 在预设亚组表现出总体一致的疗效。

队列 B:

共 157 例患者随机进入阿贝西利或安慰剂组，入组患者的中位年龄为 60 岁（范围 30-80 岁）。85.4% 的患者来自中国。60.5% 的患者在基线存在内脏转移。所有患者均出现内分泌治疗耐药，其中 65.0% 的患者出现继发性耐药，剩余患者（35.0%）报告原发性耐药。大多数患者（75.2%）存在可测量疾病。26.1% 的患者在基线存在 ≥ 3 个受累转移性部位；最常见的转移器官为骨骼（61.8% 的患者）、肝脏（34.4% 的患者）、肺部和淋巴结（均为 30.6% 的患者）。

该研究达到了改善队列 B 的 PFS 的关键次要终点。主要有效性结果总结于表 14 和图 6 中。

表 14. MONARCH plus 队列 B: 有效性数据总结（研究者评估，意向治疗人群）

	阿贝西利联合 氟维司群	安慰剂联合 氟维司群
无进展生存期	N=104	N=53
研究者评估，事件数目 (%)	71 (68.3)	41 (77.4)
中位数[月] (95% CI)	11.41 (9.60, 16.96)	5.59 (3.65, 8.12)
风险比 (95% CI) 和 p 值	0.480 (0.322, 0.715) , p=0.0002	
客观缓解率 ^a [%] (95% CI)	39.4 (30.0, 48.8)	11.3 (2.8, 19.9)
缓解持续时间[月] (95% CI)	9.53 (5.82, 17.75)	18.08 (3.78, NR)
具有可测量疾病 ^a 的患者的客观缓解	N=80	N=38
客观缓解率 ^b [%] (95% CI)	51.3 (40.3, 62.2)	15.8 (4.2, 27.4)
完全缓解 (%)	0	2.6
部分缓解 (%)	51.3	13.2
临床获益率 ^c (可测量疾病) [%] (95% CI)	77.5 (68.3, 86.7)	42.1 (26.4, 57.8)

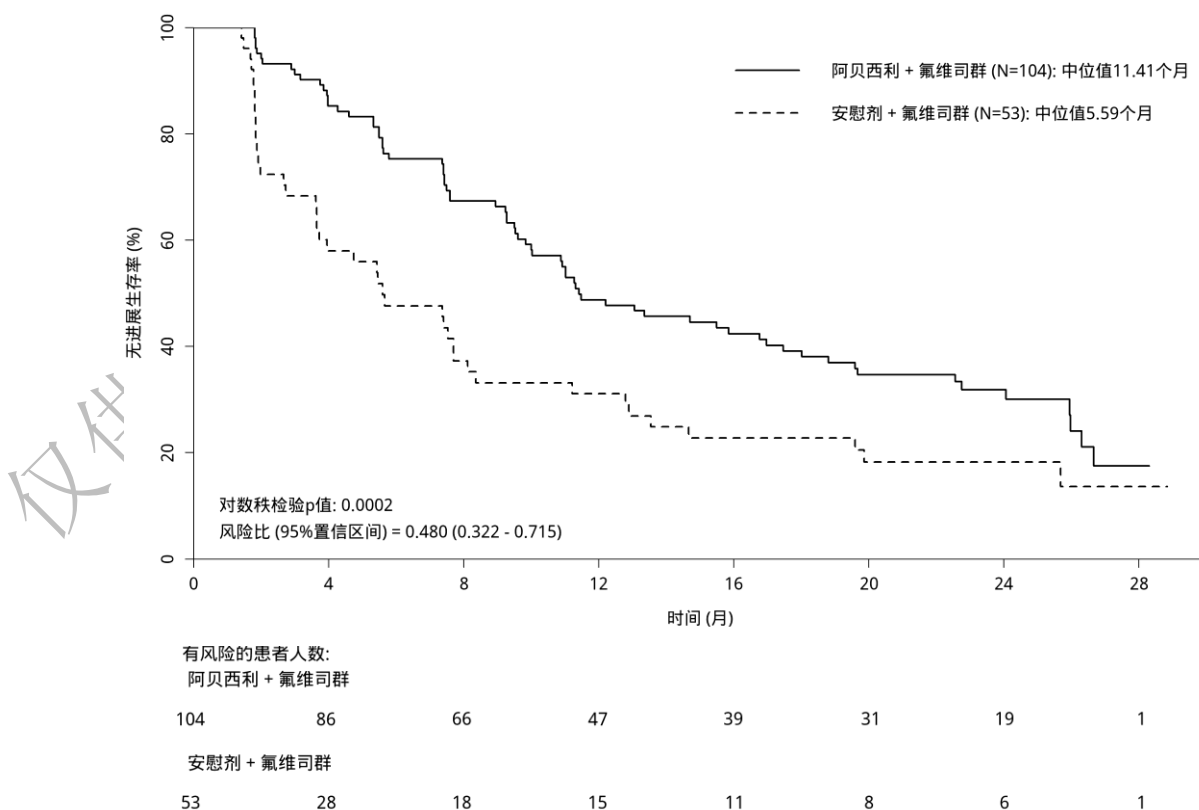
a. 基于 RECIST 第 1.1 版定义的可测量疾病。

b. 完全缓解+部分缓解。

c. 完全缓解+部分缓解+疾病稳定 \geq 6 个月。

N=患者数目；CI=置信区间；NR=未达到。

图 6.MONARCH plus 队列 B：无进展生存期的 Kaplan-Meier 图（研究者评估，意向治疗人群）



阿贝西利联合氟维司群组的中位 PFS 显著延长（HR 为 0.480[95% CI: 0.322, 0.715]）；中位 PFS 为 11.41 个月，安慰剂联合氟维司群组的中位 PFS 为 5.59 个月。这些结果显示阿贝西利联合氟维司群治疗的患者的疾病进展或死亡风险发生具有临床意义的降低，降低幅度为 52.0%。阿贝西利联合氟维司群在预设的亚组中显示出一致的疗效。

【药理毒理】

药理作用

阿贝西利是一种周期蛋白依赖性激酶 4 和 6（CDK4 和 CDK6）的抑制剂。该激酶通过与 D-周期蛋白结合被激活。在雌激素受体阳性（ER+）乳腺癌细胞系中，周期蛋白 D1 和 CDK4/6 可促进视网膜母细胞瘤蛋白（Rb）磷酸化，细胞周期进展和细胞增殖。在体外，阿贝西利持续作用可抑制 Rb 磷酸化并阻止细胞周期从 G1 期进入 S 期，导致细胞衰老和凋亡。在乳腺癌异种移植瘤模型中，阿贝西利每日持续单独给药或与抗雌激素药物联合给药可使肿瘤缩小。

毒理研究

遗传毒性

阿贝西利及其人体活性代谢产物 M2 和 M20 的 Ames 试验、中国仓鼠卵巢细胞或人外周血淋巴细胞体外染色体畸变试验以及大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

阿贝西利可能损害雄性生育力。在期限最长 3 个月的重复给药毒性试验中，大鼠 $\geq 10\text{mg/kg/天}$ 、犬 $\geq 0.3\text{mg/kg/天}$ 剂量下（根据 AUC 计算，约为人最大推荐剂量的 2、0.02 倍），睾丸、附睾、前列腺及精囊中可见与给药相关的改变，包括器官重量降低、管内细胞碎片、精子减少、管状扩张、萎缩及变性/坏死。大鼠雄性生育力毒性试验中，大鼠经口给予阿贝西利最高至 10mg/kg/天 （根据 AUC 计算，约为人最大推荐剂量的 2 倍），未见对交配及生育力的影响。大鼠雌性生育力与早期胚胎发育毒性试验中，大鼠经口给予阿贝西利最高至 20mg/kg/天 （根据 AUC 计算，约为人最大推荐剂量的 3 倍），未见对交配及生育力的影响。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生期经口给予阿贝西利最高至 15mg/kg/天 ， $\geq 4\text{mg/kg/天}$ 剂量下可导致胎仔体重减少，心血管、骨骼畸形和变异的发生率升高，包括无名动脉和主动脉弓缺失，锁骨下动脉异位，胸骨未骨化，胸椎两裂骨化，肋骨发育不全或呈结节状。大鼠 4mg/kg/天 剂量下的母体系统暴露量（AUC）与人推荐剂量的暴露量大致相当。

致癌性

大鼠 2 年致癌性试验中，雄性和雌性大鼠经口给予阿贝西利最高至 3mg/kg/天（根据 AUC 计算，约为人最大推荐剂量的 1 倍），未见致癌性。雄性大鼠在暴露水平低于或接近人体暴露水平（150mg 或 200mg，每日 2 次）下，可见睾丸间质（Leydig）细胞增生和良性腺瘤，该结果与人体的相关性尚不明确。

小鼠 2 年致癌性试验中，雄性和雌性小鼠分别经口给予阿贝西利最高至 30、5mg/kg/天（根据 AUC 计算，分别约为人推荐剂量的 3 倍、<1 倍），未见致癌性。

其它毒性

期限最长为 6 个月的重复给药毒性试验中，小鼠、大鼠经口给予阿贝西利，分别在 150mg/kg/天、30mg/kg/天（根据 AUC 计算，分别约为人最大推荐剂量的 10 倍、5 倍）剂量下可导致视网膜萎缩。大鼠 2 年致癌性试验中，经口给予阿贝西利 \geq 0.3mg/kg/天（根据 AUC 计算，约为人最大推荐剂量的 0.05 倍），可导致视网膜萎缩。

【药代动力学】

吸收

阿贝西利的吸收缓慢， T_{max} 为 8 小时，平均绝对生物利用度大约为 45%。在治疗剂量 50-200mg 范围内，血浆暴露（AUC）和 C_{max} 基本与剂量成比例升高。在每日 2 次重复给药后 5 天内达到了稳态，阿贝西利基于 C_{max} 和 AUC 的几何平均蓄积比分别为 3.7（58% CV）和 5.8（65% CV）。高脂餐可升高阿贝西利及其活性代谢产物的联合 AUC 9%，并可升高 C_{max} 26%。这些变化不被认为具有临床意义。因此，阿贝西利可在空腹或进食的情况下服用。

分布

阿贝西利与人体血浆蛋白高度结合（平均结合分数约 96% 至 98%）。几何平均全身分布容积大约为 750L（69% CV），表明阿贝西利分布至组织中。

脑脊液中阿贝西利及其活性代谢产物的浓度与游离血浆浓度相当。

生物转化

肝脏代谢是阿贝西利的主要清除途径。阿贝西利主要通过细胞色素 P450（CYP）3A4 代谢成多种代谢产物。初级生物转化是羟基化为一种代谢产物，其循环 AUC 是原型药物的 77%。另外，N-去乙基和 N-去乙基羟基代谢产物的循环 AUC 分别为原型药物的 39% 和 15%。这些循环代谢产物具有活性，效力与阿贝西利相似。

清除

阿贝西利的几何平均肝脏清除率（CL）为 21.8L/h（39.8% CV），患者中阿贝西利的平均血浆清除半衰期为 24.8 小时（52.1% CV）。在 [¹⁴C]-阿贝西利单次口服给药后，大约 81% 的剂量通过粪便排泄，3.4% 通过尿液排泄。粪便中清除的大多为代谢产物。

特殊人群

年龄、性别和体重

一项在癌症患者中进行的群体药代动力学分析（135 名男性和 859 名女性；年龄范围 24-91 岁；体重范围 36-175kg）显示，年龄、性别和体重对阿贝西利的暴露无影响。

肝功能损伤

阿贝西利在肝脏代谢。轻度（Child Pugh A）和中度（Child Pugh B）肝功能损伤对阿贝西利暴露无影响。在重度肝功能损伤（Child Pugh C）受试者中，阿贝西利和效力调整的游离阿贝西利及其活性代谢产物的 AUC_{0-∞} 分别升高 2.1 倍和 2.4 倍。阿贝西利的半衰期从 24 小时延长至 55 小时（参见【用法用量】）。

肾功能损伤

阿贝西利及其代谢产物的肾脏清除极少。轻度和中度肾功能损伤对阿贝西利暴露无影响。尚无重度肾功能损伤、终末期肾脏疾病或接受透析的患者中的数据。

【贮藏】

30°C 以下，密封保存。

【包装】

聚氯乙烯/聚乙烯/聚三氟氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装。

14 片/板，1 板/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20200061

【批准文号】

国药准字 HJ20200067，国药准字 HJ20200068，国药准字 HJ20200069

【药品上市许可持有人】

公司名称：Eli Lilly Nederland B.V.

公司地址：Papendorpseweg 83,3528BJ Utrecht, The Netherlands

【生产企业】

企业名称：Lilly del Caribe Inc.

生产地址：12.6 KM 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico 00985

【包装厂】

包装厂名称：Lilly, S. A.

包装厂地址：Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

【境内联系机构】

公司名称：礼来（上海）管理有限公司

联系地址：中国（上海）自由贸易试验区新灵路 118 号国际商贸大厦 19 层
1903A 室

电话号码：4008282059