

捷癌寧™ 膜衣錠

50 毫克
100 毫克
150 毫克
200 毫克

VERZENIO™ film-coated tablet
(abemaciclib)

50mg
100 mg
150 mg
200 mg

1 適應症

VERZENIO 適合：

- 併用芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitor)，可做為治療停經後荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法(endocrine-based therapy)。
- 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。
- 單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。

2 用法用量**2.1 建議劑量與給藥時間**

與 fulvestrant 或芳香環酶抑制劑併用時，VERZENIO 的建議劑量為 150 mg，每日口服兩次。

- 與 VERZENIO 併用時，芳香環酶抑制劑的建議劑量請參閱其完整的處方資訊。
- 與 VERZENIO 併用時，fulvestrant 的建議劑量為於第 1、15 和 29 天給藥 500 mg，在之後每月給藥一次。請參閱 fulvestrant 完整的處方資訊。接受 VERZENIO 與 fulvestrant 合併治療的停經前/停經前後(pre/perimenopausal)的婦女，應依據目前的臨床實務標準接受促性腺激素釋放激素致效劑(gonadotropin-releasing hormone agonist)治療。

單獨使用時，VERZENIO 的建議劑量為 200 mg，每日口服兩次。

持續治療直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性。VERZENIO 可隨餐或空腹使用[請見臨床藥理學(12.3)]。

指示病人每天於大約相同的時間服用 VERZENIO。

如果病人服用 VERZENIO 後嘔吐或漏服一劑藥物，請病人依照排定時間服用下一劑藥物。病人應吞服整顆 VERZENIO 錠劑，不可將錠劑咀嚼、壓碎或切半後吞服。VERZENIO 錠劑如果破裂、裂開或不完整，請病人不要服用。

2.2 劑量調整

不良反應的劑量調整

表 1-5 提供發生不良反應時 VERZENIO 的劑量調整建議。若病人無法耐受每日兩次 50 mg 的劑量，則停止 VERZENIO 治療。

表 1：使用 VERZENIO 發生不良反應時的劑量調整

劑量級別	VERZENIO 劑量 併用 fulvestrant 或芳香環酶抑制劑	VERZENIO 劑量 單獨使用
建議起始劑量	150 mg 每日兩次	200 mg 每日兩次
第一次降低劑量	100 mg 每日兩次	150 mg 每日兩次
第二次降低劑量	50 mg 每日兩次	100 mg 每日兩次
第三次降低劑量	不適用	50 mg 每日兩次

表 2：VERZENIO 的劑量調整及處置 - 血液學毒性^a

VERZENIO 治療開始前、開始治療後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及臨床需要時都應監測全血球計數。	
CTCAE 等級	VERZENIO 的劑量調整
第 1 或第 2 級	無需調整劑量。
第 3 級	暫停用藥直到毒性緩解至≤第 2 級。 無需降低劑量。
第 3 級復發或第 4 級	暫停用藥直到毒性緩解至≤第 2 級。 以下一級別的劑量恢復治療。

縮寫名詞：CTCAE = 不良事件常見評價標準。

- ^a 如果需要血球生長因子，應停用 VERZENIO 至最後一劑血球生長因子後給予後至少 48 小時且直到毒性緩解至≤第 2 級。以下一級別的劑量恢復用藥，除非已因使用生長因子的毒性為之(Resume at next lower dose unless already performed for the toxicity that led to the use of the growth factor)。生長因子使用應遵照目前治療準則。

表 3：VERZENIO 的劑量調整及處置 - 腹瀉

一旦出現稀便的徵候，應開始止瀉劑治療並增加口服液體攝取。

CTCAE 等級	VERZENIO 的劑量調整
第 1 級	無需調整劑量。
第 2 級	若毒性未於 24 小時內緩解至≤第 1 級，暫停用藥直到緩解為止。無需降低劑量。
給予最大支持性治療並以相同劑量恢復用藥後，仍持續發生第 2 級或再度發生第 2 級	暫停用藥直到毒性緩解至≤第 1 級。 以下一級別的劑量恢復治療。
第 3 或 4 級，或需要住院	暫停用藥直到毒性緩解至≤第 1 級。 以下一級別的劑量恢復治療。

表 4：VERZENIO 的劑量調整及處置 - 肝毒性

VERZENIO 治療開始前、開始治療後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時監測 ALT、AST 與血清膽紅素。	
ALT 與 AST 的 CTCAE 等級	VERZENIO 的劑量調整
第 1 級(> ULN 至 3.0 倍 ULN) 第 2 級 (> 3.0 至 5.0 倍 ULN) , <u>未發生</u> 總膽紅素增加至高於 2 倍 ULN	無需調整劑量。
持續發生第 2 級或再度發生第 2 級，或第 3 級(> 5.0 至 20.0 倍 ULN) , <u>未發生</u> 總膽紅素增加至高於 2 倍 ULN	暫停用藥直到毒性緩解至基準值或第 1 級。 以下級別層的劑量恢復治療。
AST 和/或 ALT 升高至> 3 倍 ULN <u>且</u> 總膽紅素> 2 倍 ULN，無膽汁淤積	停止 VERZENIO 給藥。
第 4 級(> 20.0 倍 ULN)	停止 VERZENIO 給藥。

縮寫名詞：ALT = alanine aminotransferase, 丙胺酸轉胺酶；AST = aspartate aminotransferase, 天門冬胺酸轉胺酶；ULN = 正常值上限。

表 5：VERZENIO 其他毒性的劑量調整及處置^a

CTCAE 等級	VERZENIO 的劑量調整
第 1 或第 2 級	無需調整劑量。
持續發生第 2 級或再度發生第 2 級，給予最大支持性治療仍未於 7 天內緩解至基準值或第 1 級	暫停用藥直到毒性緩解至基準值或≤第 1 級。 以下一級別的劑量恢復治療。
第 3 或第 4 級	暫停用藥直到毒性緩解至基準值或≤第 1 級。 以下一級別的劑量恢復治療。

^a 不包括腹瀉、血液學毒性與肝毒性。

請參閱併用藥物芳香環酶抑制劑或 fulvestrant 的處方資訊，瞭解劑量調整及其他相關安全性資訊。

在 MONARCH 2, 3 臨床試驗中，東亞族群病人肝功能異常、貧血、嗜中性球低下症、白血球低下症的發生率比西方族群病人高 [請見臨床試驗經驗(6.1)]。根據東亞族群與西方族群的安全性和療效資料分析，東亞族群無須額外調整劑量。

併用強效及中效 CYP3A 抑制劑的劑量調整

應避免併用強效 CYP3A 抑制劑 ketoconazole。

當併用非 ketoconazole 之強效 CYP3A 抑制劑，在使用建議起始劑量為 200 mg 每日兩次或 150 mg 每日兩次的病人，其 VERZENIO 劑量應降低至 100 mg 每日兩次。因不良反應已降低劑量至 100 mg 每日兩次的病人，須進一步降低 VERZENIO 劑量至 50 mg 每日兩次。使用 VERZENIO 的病人若停用 CYP3A 抑制劑，應將 VERZENIO 劑量增加(在抑制劑的 3 至 5 個半衰期後)至開始使用強效抑制劑之前的劑量[請見藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.3)]。

併用中效 CYP3A 抑制劑時，需監測不良反應，需要時考慮依表一說明每次減少 50 mg 來調降 VERZENIO 劑量。

重度肝功能不全病人的劑量調整

若病人為重度肝功能不全(Child Pugh-C)，應將 VERZENIO 用藥頻率減少為每日一次[請見特殊族群使用(8.7)及臨床藥理學(12.3)]。

請參閱併用藥物芳香環酶抑制劑或 fulvestrant 的處方資訊，瞭解關於重度肝功能不全病人的劑量調整。

3 劑型與含量

50 mg 錠劑：橢圓形土黃色的錠劑，一面刻「Lilly」，另一面刻「50」。

100 mg 錠劑：橢圓形白色或接近白色的錠劑，一面刻「Lilly」，另一面刻「100」。

150 mg 錠劑：橢圓形黃色的錠劑，一面刻「Lilly」，另一面刻「150」。

200 mg 錠劑：橢圓形土黃色的錠劑，一面刻「Lilly」，另一面刻「200」。

4 禁忌

對於 VERZENIO 內之有效成份或賦形劑過敏者[請見概說(11)]。

5 警語和注意事項

5.1 腹瀉

腹瀉為最常見之不良反應。MONARCH 3 中，VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑的病人有 81%、MONARCH 2 中，VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人有 86%、而 MONARCH 1 中單獨使用 VERZENIO 的病人有 90% 發生腹瀉。MONARCH 3 中，VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑的病人有 9%、MONARCH 2 中，VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人有 13%、而 MONARCH 1 中單獨使用 VERZENIO 的病人有 20% 發生第 3 級腹瀉。腹瀉事件中曾發生相關的脫水與感染。

腹瀉發生率在 VERZENIO 用藥後的第一個月內最高。MONARCH 3 中，發生首次腹瀉事件的時間中位數為 8 天，第 2 和 3 級腹瀉的持續時間中位數分別為 11 和 8 天。MONARCH 2 中，發生首次腹瀉事件的時間中位數為 6 天，第 2 和 3 級腹瀉的持續時間中位數分別為 9 天和 6 天[請見用法用量(2.2)及病人衛教資訊(17)]。MONARCH 3 中，19% 發生腹瀉的病人需要省略一次用藥，有 13% 需要降低劑量。MONARCH 2 中，22% 發生腹瀉的病人需要省略一次用藥，有 22% 需要降低劑量。腹瀉的發生及緩解時間在 MONARCH 3, 2, 1 的情況均類似。

病人一旦發現有稀便的情況徵候，應開始止瀉劑治療(如 loperamide)、增加口服液體攝取，並聯絡其醫療照護者以利其提供進一步指示及適當追蹤。若發生第 3 或 4 級腹瀉，或因腹瀉需要住院，則停用 VERZENIO 治療直到毒性緩解至≤第 1 級，之後以下一階層的 VERZENIO 劑量恢復治療[請見用法用量(2.2)]。

5.2 嗜中性球低下症

MONARCH 3 中，VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑的病人有 41%、MONARCH 2 中，VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人有 46%、MONARCH 1 中單獨使用 VERZENIO 的病人有 37% 發生嗜中性球低下症。MONARCH 3 中，VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑的病人有 22%、MONARCH 2 中，VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人有 32%、MONARCH 1 中單獨使用 VERZENIO 的病人有 27% 發生≥第 3 級的嗜中性球計數降低(根據實驗室數據)。MONARCH 3 中，首次發生≥第 3 級之嗜中性球低下症的時間中位數為 33 天，MONARCH 2 與 MONARCH 1 則為 29 天。MONARCH 3 中，≥第 3 級之嗜中性球低下症的持續時間中位數為 11 天，在 MONARCH 2 與 MONARCH 1 則為 15 天[請見不良反應(6.1)]。

VERZENIO 治療開始前、治療開始後前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時都應監測全血球計數。針對發生第 3 或 4 級嗜中性球低下症的病人，建議採取中斷用藥、降低劑量或延遲起始治療週期等方式[請見用法用量(2.2)]。

MONARCH 試驗中，有<1%曾使用 VERZENIO 的病人通報發生發熱性嗜中性球低下症。MONARCH 2 中，觀察到兩例因嗜中性球低下性敗血症造成的死亡病例。告知病人如有任何的發燒情況，應立即聯絡其醫療照顧者[請見病人衛教資訊(17)]。

5.3 肝毒性

MONARCH 3 中，VERZENIO 組和安慰劑組分別發生≥第 3 級的 ALT (6% v.s. 2%)與 AST (3% v.s. 1%) 增加。MONARCH 2 中，VERZENIO 組和安慰劑組分別發生≥第 3 級的 ALT (4% v.s. 2%)與 AST (2% v.s. 3%) 增加。

MONARCH 3 中，VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑且發生≥第 3 級 ALT 增加的病人，發生時間中位數為 61 天，緩解至<第 3 級的時間中位數為 14 天。MONARCH 2 中，VERZENIO 併用 fulvestrant 治療且發生≥第 3 級 ALT 增加的病人，發生時間中位數為 57 天，緩解至<第 3 級的時間中位數為 14 天。MONARCH 3 中，VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑治療且發生≥第 3 級 AST 增加的病人，發生時間中位數為 71 天，緩解時間中位數為 15 天。MONARCH 2 中，VERZENIO 併用 fulvestrant 治療且發生≥第 3 級 AST 增加的病人，發生時間中位數為 185 天，緩解時間中位數為 13 天。

VERZENIO 治療開始前及治療開始後的前 2 個月每 2 週一次、之後的 2 個月每月一次，及當臨床需要時都應監測肝功能檢測(LFT)。針對持續發生第 2 級或再度發生第 2 級，或第 3 或 4 級肝臟轉胺酶升高的病人，建議中斷用藥、降低劑量、停止用藥，或延遲起始治療週期[請見用法用量(2.2)]。

5.4 靜脈血栓栓塞

MONARCH 3 中，VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑的病人有 5%通報發生靜脈血栓栓塞事件，相較之下芳香環酶抑制劑併用安慰劑治療的病人則有 0.6%。MONARCH 2 中，VERZENIO 併用 fulvestrant 治療的病人有 5%通報發生靜脈血栓栓塞事件，相較之下 fulvestrant 併用安慰劑治療的病人則有 0.9%。靜脈血栓栓塞事件包括深層靜脈血栓、肺栓塞、骨盆腔靜脈血栓、腦靜脈竇血栓、鎖骨下靜脈和腋靜脈血栓，及下腔靜脈血栓。在整個臨床研發計畫中，曾有因靜脈血栓栓塞造成死亡的通報。監測病人是否出現靜脈血栓和肺栓塞的徵候與症狀，並給予適當的醫療處置。

5.5 胚胎-胎兒毒性

依據動物試驗的發現及藥物作用機轉，給予懷孕婦女 VERZENIO 可能會造成胎兒傷害。動物生殖試驗中，在器官形成期間給予懷孕大鼠 abemaciclib 的母體曝露量與最大建議人體劑量下的曲線下面積 (AUC)之人類臨床曝露量相近，造成致畸胎性和胎兒體重減輕。

告知懷孕婦女此藥物可能對胎兒造成的潛在危害。告知具有生育能力的女性，在接受 VERZENIO 治療期間至接受最後一劑 VERZENIO 治療後至少 3 週內應採取有效的避孕措施 [請見特殊族群使用(8.1, 8.3) 及臨床藥理學(12.1)]。

5.6 感染

在臨床試驗中，接受 VERZENIO 併用內分泌療法之病人比起接受安慰劑併用內分泌療法的病人出現感染的比例較高。在接受 VERZENIO 治療但未出現嗜中性球低下症的病人中亦觀察到肺部感染之事件。<1%為死亡個案。應監控病人是否出現感染的徵象或症狀，並視需要給予適當的臨床處置。

5.7 併用 CYP3A4 誘導劑

CYP3A4 誘導劑會降低 VERZENIO 的療效，故應避免併用(請見 7.1 其他藥物對 VERZENIO 的影響)。

5.8 嚴重的內臟轉移(visceral crisis)

目前關於 VERZENIO 於有嚴重的內臟轉移之病人的療效安全性尚無資料。

5.9 乳糖

VERZENIO 含有乳糖。具乳糖不耐症、乳糖酶完全缺乏或葡萄糖-乳糖吸收異常等遺傳疾病之病人不應使用此藥。

6 不良反應

最常見之不良反應包括腹瀉、感染、嗜中性球低下症、貧血、疲倦、噁心、嘔吐和食慾不振。

下列不良反應於仿單其他部分詳細說明：

- 腹瀉[請見警語和注意事項(5.1)]。
- 嗜中性球低下症[請見警語和注意事項(5.2)]。
- 肝毒性[請見警語和注意事項(5.3)]。
- 靜脈血栓栓塞[請見警語和注意事項(5.4)]。

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率無法直接與另一種藥物的臨床試驗中的不良反應發生率相比較，亦或許無法反映出實際用藥時的情況。

MONARCH 3 : VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑(Anastrozole 或 Letrozole)作為第一線的內分泌治療 HR 陽性、HER2 陰性之局部區域復發或轉移性乳癌，且先前未於此臨床狀況下接受全身性療法的停經後婦女

MONARCH 3 為一項試驗，有 488 位女性接受 VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑治療或安慰劑併用芳香環酶抑制劑治療。病人隨機分配接受 VERZENIO 150 mg 或安慰劑每日口服兩次，加上醫師選定之 anastrozole 或 letrozole 每日一次。VERZENIO 組的治療期間中位數為 15.1 個月，安慰劑組為 13.9 個月。VERZENIO 組的服藥順從性中位數為 98%，安慰劑組為 99%。

VERZENIO 併用 anastrozole 或 letrozole 組有 43% 的病人因不良反應而降低劑量。因不良反應而降低劑量且發生在 ≥5% 的病人之原因為腹瀉和嗜中性球低下症。VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑的病人有 13% 因任何等級之腹瀉而降低 VERZENIO 劑量，相較之下安慰劑併用芳香環酶抑制劑的病人有 2%。VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑的病人有 11% 因任何等級之嗜中性球低下症而降低 VERZENIO 劑量，相較之下安慰劑併用芳香環酶抑制劑的病人有 0.6%。

VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑的病人有 13% 通報因不良反應而永久終止試驗治療，安慰劑併用芳香環酶抑制劑的病人則有 3%。在 VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑治療的病人中，導致永久終止治療的不良反應為腹瀉(2%)、ALT 增加(2%)、感染(1%)、靜脈血栓栓塞事件(VTE) (1%)、嗜中性球低下症(0.9%)、腎臟損傷(0.9%)、AST 增加(0.6%)、呼吸困難(0.6%)、肺纖維化(0.6%) 及貧血、紅疹、體重減輕和血小板減少症(各 0.3%)。

在治療期間或 30 天追蹤期間死亡者(不論與試驗藥物是否有因果關係)，在 VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑的病人有 11 位(3%)通報，安慰劑併用芳香環酶抑制劑的病人則有 3 位(2%)。接受 VERZENIO 併

用芳香環酶抑制劑的病人死亡原因包括：3位(0.9%)病人因既存疾病死亡、3位(0.9%)死於肺感染、3位(0.9%)死於VTE事件、1位(0.3%)死於肺發炎(pneumonitis)，以及1位(0.3%)死於腦梗塞。

VERZENIO 組最常通報($\geq 20\%$)且發生率比安慰劑組 $\geq 2\%$ 的不良反應為腹瀉、嗜中性球低下症、疲倦、感染、噁心、腹痛、貧血、嘔吐、脫髮、食慾降低和白血球低下症(表 6)。最常通報($\geq 5\%$)的第 3 或 4 級不良反應為嗜中性球低下症、腹瀉、白血球低下症、ALT 增加和貧血。腹瀉發生率在 VERZENIO 第一個月的用藥期間最高。發生首次腹瀉的時間中位數為 8 天，第 2 級和第 3 級的腹瀉持續時間中位數分別為 11 天和 8 天。大部分的腹瀉事件在支持性治療下和/或降低劑量後恢復或緩解(88%) [請見用法用量(2.2)及病人衛教資訊(17)]。發生腹瀉的病人有 19%需要省略一次用藥，13%需要降低劑量。因腹瀉首次降低劑量的時間中位數為 38 天。

表 6：MONARCH 3 中 VERZENIO 併用 Anastrozole 或 Letrozole 治療的病人發生率 $\geq 10\%$ 且高於安慰劑併用 Anastrozole 或 Letrozole $\geq 2\%$ 的不良反應

	VERZENIO 併用 Anastrozole 或 Letrozole N = 327			安慰劑併用 Anastrozole 或 Letrozole N = 161		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
胃腸道疾患						
腹瀉	81	9	0	30	1	0
噁心	39	<1	0	20	1	0
腹痛	29	1	0	12	1	0
嘔吐	28	1	0	12	2	0
便秘	16	<1	0	12	0	0
感染與寄生蟲病						
感染 ^a	39	4	<1	29	2	<1
血液與淋巴系統疾患						
嗜中性球低下症	41	20	2	2	<1	<1
貧血	28	6	0	5	1	0
白血球低下症	21	7	<1	2	0	<1
血小板減少症	10	2	<1	2	<1	0
全身與用藥部位狀況						
疲倦	40	2	0	32	0	0
類流感	10	0	0	8	0	0

皮膚與皮下組織疾患						
脫髮	27	0	0	11	0	0
紅疹	14	<1	0	5	0	0
搔癢	13	0	0	9	0	0
新陳代謝與營養疾患						
食慾不振	24	1	0	9	<1	0
檢查結果						
血中肌酸酐增加	19	2	0	4	0	0
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	16	6	<1	7	2	0
AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	15	3	0	7	1	0
體重減輕	10	<1	0	3	<1	0
呼吸、胸部與縱膈疾患						
咳嗽	13	0	0	9	0	0
呼吸困難	12	<1	<1	6	<1	0
神經系統疾患						
頭暈	11	<1	0	9	0	0

a 通報案例涵蓋所有屬於「感染與寄生蟲病」系統器官分類的常用術語。極常見的感染(>1%)包括上呼吸道感染、肺部感染和咽喉炎。

MONARCH 3 中其他不良反應包括靜脈血栓栓塞事件(深層靜脈血栓、肺栓塞及骨盆腔靜脈血栓)，於 VERZENIO 併用 anastrozole 或 letrozole 的病人有 5%通報發生靜脈血栓栓塞事件，安慰劑併用 anastrozole 或 letrozole 的病人則有 0.6%。

表 7：MONARCH 3 中 VERZENIO 併用 Anastrozole 或 Letrozole 治療的病人發生率≥10%且高於安慰劑併用 Anastrozole 或 Letrozole≥2%的實驗室檢驗值異常

實驗室檢驗值異常	VERZENIO 併用 Anastrozole 或 Letrozole N = 327			安慰劑併用 Anastrozole 或 Letrozole N = 161		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
肌酸酐增加	98	2	0	84	0	0
白血球減少	82	13	0	27	<1	0
貧血	82	2	0	28	0	0

嗜中性球數降低	80	19	3	21	3	0
淋巴球數降低	53	7	<1	26	2	0
血小板數降低	36	1	<1	12	<1	0
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	48	6	<1	25	2	0
AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	37	4	0	23	<1	0

肌酸酐增加

Abemaciclib 已被證實會因抑制腎小管分泌轉運蛋白而增加血清肌酸酐，但不影響腎絲球功能[請見臨床藥理學(12.3)]。在臨床試驗中，血清肌酸酐增加(平均增加 0.2 -0.3mg/dL)發生於 VERZENIO 用藥的第一個 28 天週期，在治療期間持續偏高但穩定，治療停止時可恢復正常。可考慮以非根據肌酸酐的替代標記(如血中尿素氮[BUN]、cystatin C 或估算之腎絲球過濾率[GFR])判定腎臟功能是否受損。

MONARCH 2 : VERZENIO 併用 Fulvestrant

HR 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌婦女，於先前輔助療法或轉移性內分泌療法期間或之後疾病惡化

在 MONARCH 2 中評估 VERZENIO (150 mg 每日兩次)併用 fulvestrant (500 mg)與安慰劑併用 fulvestrant 的安全性。下面的資料反應出 MONARCH 2 中 441 位 HR 陽性、HER2 陰性晚期乳癌病人接受至少一劑 VERZENIO 併用 fulvestrant 的 VERZENIO 曝露情形。

VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人治療期間中位數為 12 個月，安慰劑併用 fulvestrant 的病人則為 8 個月。

VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人中有 43%因不良反應而降低劑量。因不良反應而降低劑量且發生在 ≥5%的病人之原因為腹瀉和嗜中性球低下減少症。VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人有 19%因任何等級之腹瀉而降低 VERZENIO 劑量，相較之下安慰劑併用 fulvestrant 的病人有 0.4%。VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人有 10%因任何等級之嗜中性球低下症而降低 VERZENIO 劑量，相較之下安慰劑併用 fulvestrant 的病人則無。

VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人有 9%通報因不良事件而終止試驗治療，安慰劑併用 fulvestrant 的病人則有 3%。VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人中，導致治療終止的不良反應為感染(2%)、腹瀉(1%)、肝毒性(1%)、疲倦(0.7%)、噁心(0.2%)、腹痛(0.2%)、急性腎臟傷害(0.2%)及腦梗塞(0.2%)。

在治療期間或 30 天追蹤期間死亡者(不論與試驗藥物是否有因果關係)，在 VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人有 18 位(4%)通報，安慰劑併用 fulvestrant 的病人中則有 10 位(5%)。VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人死亡原因包括：7 位(2%)病人因既存疾病死亡，4 位(0.9%)死於敗血症、2 位(0.5%)死於肺發炎(pneumonitis)、2 位(0.5%)死於肝毒性，以及 1 位(0.2%)死於腦梗塞。

VERZENIO 組中最常見(≥20%)的不良反應為腹瀉、疲倦、嗜中性球低下症、噁心、感染、腹痛、貧血、白血球低下症、食慾不振、嘔吐和頭痛(表 8)。最常通報(≥5%)的第 3 或 4 級不良反應為嗜中性球低下症、腹瀉、白血球低下症、貧血和感染。

表 8 : MONARCH 2 中接受 VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人中發生率≥10%且較安慰劑併用 Fulvestrant 組高出≥2%的不良反應

	VERZENIO 併用 fulvestrant N = 441			安慰劑併用 fulvestrant N = 223		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
胃腸道疾患						
腹瀉	86	13	0	25	<1	0
噁心	45	3	0	23	1	0
腹痛 ^a	35	2	0	16	1	0
嘔吐	26	<1	0	10	2	0
口腔炎	15	<1	0	10	0	0
感染與寄生蟲病						
感染 ^b	43	5	<1	25	3	<1
血液與淋巴系統疾患						
嗜中性球低下症 ^c	46	24	3	4	1	<1
貧血 ^d	29	7	<1	4	1	0
白血球低下症 ^e	28	9	<1	2	0	0
血小板減少症 ^f	16	2	1	3	0	<1
全身與用藥部位狀況						
疲倦 ^g	46	3	0	32	<1	0
周邊水腫	12	0	0	7	0	0
發燒	11	<1	<1	6	<1	0
新陳代謝與營養疾患						
食慾不振	27	1	0	12	<1	0
呼吸、胸部與縱膈疾患						
咳嗽	13	0	0	11	0	0
皮膚與皮下組織疾患						
脫髮	16	0	0	2	0	0

搔癢症	13	0	0	6	0	0
紅疹	11	1	0	4	0	0
神經系統疾患						
頭痛	20	1	0	15	<1	0
味覺異常	18	0	0	3	0	0
頭暈	12	1	0	6	0	0
檢查結果						
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	13	4	<1	5	2	0
AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	12	2	0	7	3	0
肌酸酐增加	12	<1	0	<1	0	0
體重減輕	10	<1	0	2	<1	0

- a 包括腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不適、腹部壓痛。
- b 包括上呼吸道感染、泌尿道感染、肺部感染、咽喉炎、結膜炎、鼻竇炎、陰道感染、敗血症。
- c 包括嗜中性球低下症、嗜中性球數降低。
- d 包括貧血、血比容降低、血紅素降低、紅血球數降低。
- e 包括白血球低下症、白血球數降低。
- f 包括血小板數降低、血小板減少症。
- g 包括衰弱乏力、疲倦。

MONARCH 2 的其他不良反應包括靜脈血栓栓塞事件(深層靜脈血栓、肺栓塞、腦靜脈竇血栓、鎖骨下靜脈血栓、腋靜脈血栓及下腔靜脈深層靜脈血栓[DVT inferior vena cava])，VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人中有 5%通報發生靜脈血栓栓塞事件，相較之下 fulvestrant 併用安慰劑的病人中則有 0.9%。

表 9：MONARCH 2 中接受 VERZENIO 併用 fulvestrant 的病人發生率≥10%且較安慰劑併用 fulvestrant 組高出≥2%的實驗室檢驗值異常

	VERZENIO 併用 fulvestrant N = 441			安慰劑併用 fulvestrant N = 223		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
肌酸酐增加	98	1	0	74	0	0
白血球減少	90	23	<1	33	<1	0
嗜中性球數降低	87	29	4	30	4	<1
貧血	84	3	0	33	<1	0

淋巴球數降低	63	12	<1	32	2	0
血小板數降低	53	<1	1	15	0	0
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	41	4	<1	32	1	0
AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	37	4	0	25	4	<1

肌酸酐增加

Abemaciclib 已被證實會因抑制腎小管分泌轉運蛋白而增加血清肌酸酐，但不影響腎絲球功能[請見臨床藥理學(12.3)]。臨床試驗中，血清肌酸酐增加(平均增加 0.2-0.3 mg/dL)發生於 VERZENIO 用藥的第一個 28 天週期，在治療期間持續偏高但穩定，治療停止時可恢復正常。可考慮以非根據肌酸酐的替代標記(如血中尿素氮[BUN]、cystatin C 或估算之腎絲球過濾率[GFR])判定腎臟功能是否受損。

VERZENIO 單獨使用在轉移性乳癌中 (MONARCH 1)

HR 陽性、HER2 陰性乳癌且先前因轉移性疾病接受內分泌療法和於轉移後接受 1 至 2 種化療療程的病人

下面的安全性資料依據為 MONARCH 1 - 一項針對 132 位患有可測量之 HR 陽性、HER2 陰性轉移性乳癌女性的單組、開放性、多中心試驗。病人接受 VERZENIO 200 mg 每日口服兩次，直到疾病惡化或出現無法處置的毒性。治療時間中位數為 4.5 個月。

10 位病人(8%)因腹痛、動脈血栓、天門冬胺酸轉胺酶(AST)增加、血中肌酸酐增加、慢性腎臟疾病、腹瀉、心電圖(ECG) QT 延長、疲倦、髖關節骨折及淋巴球減少症(各 1 位病人)等不良反應而停止試驗治療。49%的病人因不良反應而降低劑量。最常導致劑量降低的不良反應為腹瀉(20%)、嗜中性球低下症(11%)和疲倦(9%)。

2%的病人通報於治療期間或 30 天追蹤期間死亡。這些病人的死因為感染。

最常見的不良反應(≥20%)為腹瀉、疲倦、噁心、食慾不振、腹痛、嗜中性球低下症、嘔吐、感染、貧血、頭痛及血小板減少症(表 10)。在接受 abemaciclib 治療的病人中觀察到重度(第 3 和 4 級)嗜中性球低下症[請見用法用量(2.2)]。

表 10 : MONARCH 1 的不良反應(≥10%的病人)

	VERZENIO N = 132		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
胃腸道疾患			
腹瀉	90	20	0

噁心	64	5	0
腹痛	39	2	0
嘔吐	35	2	0
便秘	17	<1	0
口乾	14	0	0
口腔炎	14	0	0
感染與寄生蟲病			
感染	31	5	2
全身與用藥部位狀況			
疲倦 ^a	65	13	0
發燒	11	0	0
血液與淋巴系統疾患			
嗜中性球低下症 ^b	37	19	5
貧血 ^c	25	5	0
血小板減少症 ^d	20	4	0
白血球低下症 ^e	17	5	<1
新陳代謝與營養疾患			
食慾不振	45	3	0
脫水	10	2	0
呼吸、胸部與縱膈疾患			
咳嗽	19	0	0
肌肉骨骼和結締組織方面的異常			
關節痛	15	0	0
神經系統疾患			
頭痛	20	0	0
味覺異常	12	0	0
頭暈	11	0	0
皮膚與皮下組織疾患			
脫髮	12	0	0
檢查結果			
肌酸酐增加	13	<1	0
體重減輕	14	0	0

- a 包括衰弱乏力、疲倦。
- b 包括嗜中性球低下症、嗜中性球數降低。
- c 包括貧血、血比容降低、血紅素降低、紅血球數降低。
- d 包括血小板數降低、血小板減少症。
- e 包括白血球低下症、白血球數降低。

表 11 : MONARCH 1 中接受 VERZENIO 病人的實驗室檢驗值異常

	VERZENIO		
	N = 132		
	所有等級	第 3 級	第 4 級
	%	%	%
肌酸酐增加	98	<1	0
白血球減少	91	28	0
嗜中性球數降低	88	22	5
貧血	68	0	0
淋巴球數降低	42	13	<1
血小板數降低	41	2	0
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	31	3	0
AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	30	4	0

肌酸酐增加

Abemaciclib 已被證實會因抑制腎小管分泌轉運蛋白而增加血清肌酸酐，但不影響腎絲球功能[請見臨床藥理學(12.3)]。臨床試驗中，血清肌酸酐增加(平均增加 0.2-0.3 mg/dL)發生於 VERZENIO 用藥的第一個 28 天週期，在治療期間持續偏高但穩定，治療停止時可恢復正常。可考慮以非根據肌酸酐的替代標記(如 BUN、cystatin C 或估算之 GFR)判定腎臟功能是否受損。

東亞族群病人

在 MONARCH 2, 3 臨床試驗中，東亞族群病人肝功能異常、貧血、嗜中性球低下症、白血球低下症的發生率比西方族群病人稍高。Table 12 及 13 列出 MONARCH 2 及 3 試驗中，東亞族群治療後出現不良事件(TEAEs, Treatment-Emergent Adverse Events) 發生率。

表12: MONARCH 2試驗中東亞安全族群治療後出現不良事件發生率

	東亞族群	非東亞族群
--	------	-------

不良事件	VERZENIO 併用 fulvestrant N=146		安慰劑併用 fulvestrant N=65		VERZENIO 併用 fulvestrant N=295		安慰劑併用 fulvestrant N=158	
	所有等級	≥3 級	所有等級	≥3 級	所有等級	≥3 級	所有等級	≥3 級
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	34 (23.3)	10 (6.8)	2 (3.1)	0	25 (8.5)	8 (2.7)	10 (6.3)	4 (2.5)
AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	29 (19.9)	7 (4.8)	3 (4.6)	1 (1.5)	25 (8.5)	3 (1.0)	12 (7.6)	5 (3.2)
嗜中性球低下症	99 (67.8)	65 (44.5)	3 (4.6)	2 (3.1)	104 (35.3)	52 (17.6)	6 (3.8)	2 (1.3)
白血球低下症	60 (41.1)	20 (13.7)	2 (3.1)	0	65 (22.0)	19 (6.4)	2 (1.3)	0
貧血	54 (37.0)	17 (11.6)	3 (4.6)	2 (3.1)	74 (25.1)	15 (5.1)	5 (3.2)	0
感染	60 (41.1)	2 (1.4)	19 (29.2)	3 (4.6)	128 (43.4)	27 (9.2)	36 (22.8)	5 (3.2)

表13: MONARCH 3試驗中東亞安全族群治療後出現不良事件發生率

不良事件	東亞族群				非東亞族群			
	VERZENIO 併用 NSAI N=102		安慰劑併用 NSAI N=42		VERZENIO 併用 NSAI N=225		安慰劑併用 NSAI N=119	
	所有等級	≥3 級	所有等級	≥3 級	所有等級	≥3 級	所有等級	≥3 級
ALT(丙胺酸轉胺酶)增加	33 (32.4)	14 (13.7)	5 (11.9)	2 (4.8)	24 (10.7)	7 (3.1)	7 (5.9)	1 (0.8)
AST(天門冬胺酸轉胺酶)增加	33 (32.4)	9 (8.8)	4 (9.5)	1 (2.4)	22 (9.8)	3 (1.3)	8 (6.7)	1 (0.8)
嗜中性球低下症	59 (57.8)	30 (29.4)	0	0	84 (37.3)	48 (21.3)	3 (2.5)	2 (1.7)
白血球低下症	33 (32.4)	11 (10.8)	3 (7.1)	1 (2.4)	39 (17.3)	17 (7.6)	1 (0.8)	0
貧血	36 (35.3)	13 (12.7)	1 (2.4)	0	67 (29.8)	10 (4.4)	12 (10.1)	2 (1.7)
感染	44 (43.1)	9 (8.9)	15 (35.7)	0	103 (45.8)	18 (8)	40 (33.6)	5 (4.2)

6.2 對操作機械和駕駛交通工具的影響

VERZENIO 對操作機械和駕駛交通工具會有輕微影響。疲倦和頭暈為 VERZENIO 非常常見之不良反應，需告知病人於疲倦或頭暈時操作機械和駕駛交通工具須小心。

如有任何藥品安全方面的疑慮請諮詢台灣禮來股份有限公司，諮詢專線：02-2715-2950。

如果您懷疑發生了與藥品相關的不良反應，請儘快諮詢醫療專業人員，或通報至全國藥物不良反應通報中心。(電話：02-2396-0100;傳真：02-2358-4100;網站：

<http://adr.fda.gov.tw/Manager/WebLogin.aspx>)

7 藥物交互作用

7.1 其他藥物對 VERZENIO 的影響

CYP3A 抑制劑

強效和中效 CYP3A4 抑制劑會增加 abemaciclib 及其活性代謝產物的曝露量到具臨床意義的程度，並可能導致毒性增加。

Ketoconazole

避免合併使用 ketoconazole。預測 ketoconazole 會使 abemaciclib 的 AUC 增加最高達 16 倍[請見臨床藥理學(12.3)]。

其他強效 CYP3A 抑制劑

與非 ketoconazole 之強效 CYP3A 抑制劑併用時，對於使用建議起始劑量 200 mg 每日兩次或 150 mg 每日兩次的病人，應降低 VERZENIO 劑量至 100 mg 每日兩次。與強效 CYP3A 抑制劑併用時，在已因不良反應而降低劑量至 100 mg 每日兩次的病人，應進一步降低 VERZENIO 劑量至 50 mg 每日兩次。若使用 VERZENIO 的病人停止強效 CYP3A 抑制劑治療，應增加 VERZENIO 劑量(抑制劑的 3 至 5 個半衰期後)至開始抑制劑治療前使用的劑量。病人應避免食用葡萄柚製品[請見用法用量(2.2)及臨床藥理學(12.3)]。

中效 CYP3A 抑制劑

併用中效 CYP3A 抑制劑時，監測不良反應，需要時考慮依表一說明每次減少 50 mg 來調降 VERZENIO 劑量。

強效及中效 CYP3A 誘導劑

併用強效或中效 CYP3A 誘導劑會使 abemaciclib 及其活性代謝產物的血漿濃度降低，並可能導致活性降低。避免併用強效或中效 CYP3A 誘導劑並考慮替代藥物[請見臨床藥理學(12.3)]。

8 特殊族群用藥

8.1 懷孕

風險摘要

根據動物試驗的發現及藥物作用機轉，若給予懷孕婦女 VERZENIO，可能會造成胎兒傷害[請見臨床藥理學(12.1)]。目前並無人類的藥物風險資料。應告知懷孕婦女此藥物可能對胎兒造成之潛在危害。在動物生殖試驗中，在器官形成期間投予 abemaciclib，abemaciclib 的母體曝露量與最大建議人體劑量下的 AUC 之人類臨床曝露量相近時，具有致畸胎性也會導致胎兒體重減輕(請見資料)。應告知懷孕婦女此藥物可能對胎兒造成之潛在危害。

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，發生重大先天缺陷的背景風險為 2 至 4%，流產的背景風險為 15 至 20%。

資料

動物資料

在一項胚胎 - 胎兒發育試驗中，於器官形成期間給予懷孕大鼠最高達 15 mg/kg/day 的 abemaciclib 口服劑量。劑量 ≥ 4 mg/kg/day 會導致胎兒體重降低，及心血管和骨骼畸形與變異事件的發生率提高。這

些發現包括缺乏無名動脈和主動脈弓、鎖骨下動脈錯位、胸骨未骨化、胸椎椎體的二分骨化，及雛肋或結節狀肋骨。使用 4 mg/kg/day 的大鼠其母體全身曝露量大約與建議劑量的人體曝露量(AUC)相當。

8.2 授乳

風險摘要

目前沒有 abemaciclib 是否進入人體乳汁，對授乳嬰兒或對乳汁分泌影響的資料。由於 VERZENIO 可能使授乳嬰兒發生嚴重不良反應，應告知哺乳婦女於 VERZENIO 治療期間及接受最後一劑治療後至少 3 週內不可哺乳。

8.3 具有生育能力的男性與女性

懷孕檢測

根據動物試驗資料，懷孕婦女使用 VERZENIO 可能對胎兒造成傷害[請見特殊族群使用(8.1)]。建議具有生育能力的女性在開始 VERZENIO 治療前進行懷孕檢測。

避孕

女性

給予懷孕婦女 VERZENIO 可能對胎兒造成傷害[請見特殊族群使用(8.1)]。告知具有生育能力的女性，在 VERZENIO 治療期間及接受最後一劑治療後至少 3 週應採用有效的避孕措施。

不孕

男性

根據動物試驗的結果，有生育能力的男性若使用 VERZENIO，生育力可能損害 [請見非臨床毒理學(13.1)]。

8.4 孩童用藥

VERZENIO 對於孩童病人的安全性與療效尚未確立。

8.5 老年人用藥

在 MONARCH 1、MONARCH 2 和 MONARCH 3 中接受 VERZENIO 治療的 900 位病人中，有 38% 年齡在 65 歲以上，10% 在 75 歲以上。65 歲以上病人在 MONARCH 1、2、3 中最常見之第 3 和 4 級不良反應(≥5%)為嗜中性球低下症、腹瀉、疲倦、噁心、脫水、白血球低下症、貧血、感染及 ALT 上升。在這些病人與較年輕的病人中，並未觀察到 VERZENIO 在安全性或療效有整體性的差異。

8.6 腎臟功能不全

輕度或中度腎臟功能不全($CL_{Cr} \geq 30$ 至 89 mL/min ，以 Cockcroft-Gault [C-G]估算)的病人不需調整劑量。尚不清楚 abemaciclib 在重度腎臟功能不全($CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$ ，C-G)、末期腎臟疾病或接受透析病人的藥物動力學數據[請見臨床藥理學(12.3)]。

8.7 肝臟功能不全

輕度或中度肝功能不全(Child-Pugh A 或 B)的病人不需調整劑量。

給予重度肝臟功能不全(Child-Pugh C)的病人 VERZENIO，應降低用藥頻率[請見用法用量(2.2)以及臨床藥理學(12.3)]。

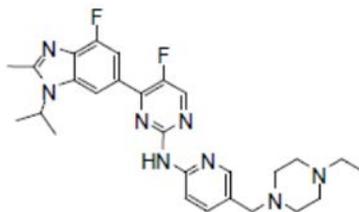
10 用藥過量

VERZENIO 並無已知的解毒劑。VERZENIO 過量的治療方式應包含一般性的支持性治療。

11 概說

Abemaciclib 是一種口服給藥的激酶抑制劑(kinase inhibitor)，外觀為白色至黃色粉末，分子式為 $C_{27}H_{32}F_2N_8$ ，分子量為 506.59。

Abemaciclib 化學名為 2-Pyrimidinamine, *N*-[5-[(4-ethyl-1-piperazinyl) methyl]-2-pyridinyl]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]-。Abemaciclib 的結構如下：



VERZENIO (abemaciclib)錠劑為快速釋放型的橢圓形白色、土黃色或黃色錠劑。無活性成分如下：賦形劑 - microcrystalline cellulose 101, microcrystalline cellulose 102, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate, silicon dioxide。顏色混合成分-polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, iron oxide yellow 及 iron oxide red。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Abemaciclib 是細胞週期蛋白依賴性激酶 4 和 6 (CDK4 和 CDK6)的抑制劑。這些激酶在與 D 細胞週期蛋白(D-cyclins)結合後被活化。在雌激素受體陽性(ER+)的乳癌細胞株中，細胞週期蛋白 D1 和 CDK4/6 促進視網膜母細胞瘤蛋白(Rb)的磷酸化、細胞週期進展和細胞增生。在體外試驗中，連續暴露於 abemaciclib 抑制了 Rb 磷酸化並阻斷從細胞週期的 G1 期進入 S 期，導致細胞衰老和細胞凋亡。在乳癌異種移植模型中，每日不間斷單獨給予 abemaciclib 或併用抗雌激素藥物，均導致腫瘤尺寸縮小。

12.2 藥物效力學

心臟電生理學

根據病人(144 位晚期癌症病人)及健康志願者試驗中進行的 QTc 間隔評估，abemaciclib 並未導致 QTc 間隔的平均值大幅增加(如 20 ms)。

12.3 藥物動力學

Abemaciclib 的藥物動力學於實體腫瘤(包括轉移性乳癌)的病人及健康受試者中被研究。

給予單次及反覆每日兩次給予 50 mg (核准建議劑量 150 mg 的 0.3 倍)至 200 mg abemaciclib，血漿曝露量(AUC)和 C_{max} 的增加大約和劑量成比例。反覆每日兩次給藥後 5 天內達到穩定狀態，且根據 C_{max} 和 AUC 估算的幾何平均值累積比值分別為 2.3 (50% CV)和 3.2 (59% CV)。

藥物吸收

給予單次口服劑量 200 mg，abemaciclib 的絕對生體可用率為 45% (19% CV)。Abemaciclib 的 T_{max} 中位數為 8.0 小時(範圍：4.1 至 24.0 小時)。

食物的影響

給予健康受試者高脂、高卡路里的飲食(約 800 至 1000 大卡，150 大卡來自蛋白質、250 大卡來自碳水化合物，及 500 至 600 大卡來自脂肪)後，abemaciclib 及其活性代謝產物的 AUC 增加 9%，而 C_{max} 增加 26%。

分佈

體外試驗顯示，於濃度範圍 152 ng/mL 至 5066 ng/mL，abemaciclib 與人類血漿蛋白、血清白蛋白及 α -1-酸性糖蛋白的結合，不受濃度影響。在一項臨床試驗中，abemaciclib 的結合率平均值(標準差，SD)為 96.3% (1.1)、M2 為 93.4% (1.3)、M18 為 96.8% (0.8)，而 M20 為 97.8% (0.6)。全身分佈體積幾何平均值約為 690.3 L (49% CV)。

晚期癌症(包括乳癌)病人，其腦脊髓液中 abemaciclib 及其活性代謝產物 M2 和 M20 的濃度與非結合的血漿濃度相當。

排除

病人的 abemaciclib 肝臟清除率(CL)幾何平均值為 26.0 L/h (51% CV)，而病人的 abemaciclib 血漿清除半衰期平均值為 18.3 小時(72% CV)。

代謝

肝臟代謝為 abemaciclib 清除的主要途徑。Abemaciclib 主要透過 P450 (CYP) 3A4 代謝成多種代謝產物，N-desethylabemaciclib (M2)的形成代表主要代謝路徑。其他代謝產物包括 hydroxyabemaciclib (M20)、hydroxy-N-desethylabemaciclib (M18)，及一種氧化代謝產物(M1)。M2、M18 和 M20 的效力與 abemaciclib 相當，且其 AUC 分別佔血漿中總循環分析物的 25%、13%和 26%。

排泄

單次投予放射性標定 abemaciclib 口服劑量 150 mg 後，約 81%的劑量自糞便回收，3%的劑量自尿液回收。糞便排除的劑量大多為代謝產物。

特殊族群

年齡、性別和體重

癌症病人的群體藥物動力學分析顯示，年齡(範圍 24 至 91 歲)、性別(134 位男性和 856 位女性)及體重(範圍 36 至 175 kg)對 abemaciclib 的曝露量並無影響。

腎功能不全的病人

針對 990 位受試者進行的群體藥物動力學分析中(其中 381 位受試者有輕度腎臟功能不全[$60 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ mL/min}$]而 126 位受試者有中度腎臟功能不全[$30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$])，輕度和中度腎臟功能不全對於 abemaciclib 的曝露量並無影響[請見特殊族群使用(8.6)]。重度腎臟功能不全($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$)對於 abemaciclib 藥物動力學的影響未知。

肝功能不全的病人

投予單次 200 mg 口服劑量的 abemaciclib 後，相對於肝臟功能正常的受試者($n=10$)，血漿中 abemaciclib 及其活性代謝產物(M2、M18、M20)經相對效力調整之非結合 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 在輕度肝臟功能不全(Child-Pugh A, $n=9$)受試者中增加 1.2 倍、在中度肝臟功能不全(Child-Pugh B, $n=10$)受試者中增加 1.1 倍，而在重度肝臟功能不全(Child-Pugh C, $n=6$)受試者中增加 2.4 倍[請見特殊族群使用(8.7)]。重度肝臟功能不全受試者，abemaciclib 的血漿清除半衰期平均值增加至 55 小時，相較之下肝臟功能正常的受試者為 24 小時。

藥物交互作用試驗

其他藥物對 Abemaciclib 的影響

強效 CYP3A 抑制劑：Ketoconazole (強效 CYP3A 抑制劑)預計會使 abemaciclib 的 AUC 增加最高達 16 倍。

在癌症病人中，相對於 abemaciclib 單獨治療，合併投予 clarithromycin (強效 CYP3A 抑制劑)500 mg 每日兩次及 VERZENIO 單次 50 mg (核准建議劑量 150 mg 的 0.3 倍)使 abemaciclib 及其活性代謝產物(M2、M18 與 M20)經相對效力調整之非結合 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 增加 2.5 倍。

中效 CYP3A 抑制劑：Verapamil 及 diltiazem(中效 CYP3A 抑制劑)預計分別會使 abemaciclib 及其活性代謝產物(M2、M18 與 M20)經相對效力調整之非結合 AUC 增加約 1.6 倍和 2.4 倍。

強效 CYP3A 誘導劑：健康受試者併用 rifampin(強效 CYP3A 誘導劑)600 mg 的每日劑量及 VERZENIO 單次 200 mg，使 abemaciclib 及其活性代謝產物(M2、M18 與 M20)經相對效力調整之非結合 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 降低約 70%。

中效 CYP3A 誘導劑：Efavirenz、bosentan 和 modafinil(中效 CYP3A 誘導劑)預期使 abemaciclib 及其活性代謝產物(M2、M18 與 M20)經相對效力調整之非結合 AUC 分別降低 53%、41%及 29%。

Loperamide：健康受試者併用單次 loperamide 8 mg 與單次 abemaciclib 400 mg 使 abemaciclib 及其活性代謝產物(M2 與 M20)經相對效力調整之非結合 $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$ 增加 12%，此數值並不認為具臨床相關性。

內分泌治療：針對乳癌病人的臨床試驗中，fulvestrant、anastrozole、letrozole 或 exemestane 對於 abemaciclib 藥物動力學並無臨床相關的影響。

Abemaciclib 對其他藥物的影響

Loperamide：一項針對健康受試者的臨床藥物交互作用試驗中，與 loperamide 單獨治療相比併用單次 loperamide 8 mg 與單次 abemaciclib 400 mg (核准建議劑量 150 mg 的 2.7 倍)使 loperamide AUC_{0-12h} 增加 9%，而 C_{max} 增加 35%。Loperamide 曝露量的這些增加並不認為具臨床相關性。

Metformin：一項針對健康受試者的臨床藥物交互作用試驗中，與 metformin 單獨治療相比，併用 metformin (一種腎臟 OCT2、MATE1 和 MATE2-K 轉運蛋白的臨床相關受質)單次 1000 mg 與 abemaciclib 單次 400 mg (核准建議劑量 150 mg 的 2.7 倍) 使 metformin AUC_{0-12h} 增加 37%， C_{max} 增加 22%。與 metformin 單獨治療相比，abemaciclib 分別使 metformin 的腎臟清除和腎臟分泌降低 45% 和 62%，但對以 iohexol 清除及血清 cystatin C 測量之腎絲球過濾率(GFR)並無任何影響。

內分泌治療：乳癌病人的臨床試驗中，abemaciclib 對於 fulvestrant、anastrozole、letrozole 或 exemestane 的藥物動力學均無臨床相關的影響。

體外試驗

轉運蛋白系統：在核准建議劑量可達到的濃度下，abemaciclib 及其主要活性代謝產物會抑制腎臟轉運蛋白 OCT2、MATE1 與 MATE2-K。Abemaciclib 臨床試驗中觀察到的血清肌酸酐增加可能是抑制腎小管經 OCT2、MATE1 與 MATE2-K 分泌肌酸酐所引起[請見不良反應(6.1)]。臨床相關濃度下，abemaciclib 及其主要代謝產物不會抑制肝臟吸收轉運蛋白 OCT1、OATP1B1 與 OATP1B3，或腎臟吸收轉運蛋白 OAT1 與 OAT3。

Abemaciclib 為 P 糖蛋白(P-gp)與乳癌抗藥性蛋白(BCRP)的受質。Abemaciclib 及其主要活性代謝產物 (M2 與 M20)並非肝臟吸收轉運蛋白 OCT1、有機陰離子轉運多肽 1B1 (OATP1B1)或 OATP1B3 的受質。Abemaciclib 會抑制 P-gp 與 BCRP。此結果對敏感性 P-gp 與 BCRP 受質的臨床影響不明。

CYP 代謝路徑：在臨床相關濃度下，abemaciclib 及其主要活性代謝產物(M2 與 M20)不會誘導 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A。Abemaciclib 及其主要活性代謝產物(M2 與 M20)會負調控 CYP 的 mRNA，包括 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 與 CYP3A4。目前尚未了解此負調控的機轉及其臨床相關性。然而，abemaciclib 為 CYP3A4 的受質，且並未觀察到其代謝因自我抑制而導致 abemaciclib 的藥物動力學出現與時間相關的變化。

P-gp 與 BCRP 抑制劑：在體外，abemaciclib 為 P-gp 與 BCRP 的受質。目前尚未研究 P-gp 或 BCRP 抑制劑對於 abemaciclib 藥物動力學的影響。

13 臨床前毒理學

13.1 致癌性、突變性、生殖損害

尚未進行 abemaciclib 的致癌性試驗。

Abemaciclib 及其活性人體代謝產物(M2 與 M20)在細菌逆向突變(Ames)測定中並無致突變性，或在中國倉鼠卵巢細胞或人體周邊血液淋巴球進行的體外染色體異常測定中不具致畸變作用。Abemaciclib 在一項大鼠體內骨髓微核測定中不具致畸變作用。

尚未進行試驗來評估 abemaciclib 對生育力影響。在為期最長達 3 個月的反覆劑量毒性試驗中，大鼠劑量 ≥ 10 mg/kg/day 及犬類劑量 ≥ 0.3 mg/kg/day 時，在睪丸、附睪、前列腺和精囊中得到的 abemaciclib 相關發現包括器官重量減少、管內細胞碎片、精子減少、管狀擴張、萎縮及變性/壞死。大鼠和犬類的劑量分別達到約最大建議人體劑量下人體曝露量(AUC)的 2 倍和 0.02 倍。

14 臨床試驗

VERZENIO 併用芳香環酶抑制劑(Anastrozole 或 Letrozole) (MONARCH 3)

HR 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌，且先前未於此臨床狀況下接受全身性療法的停經後婦女 MONARCH 3 為一項隨機分配(2 : 1)、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗，針對 HR 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌的停經後女性(包括先前未接受乳癌全身性療法治療的病人)併用非類固醇類芳香環酶抑制劑作為第一線內分泌療法。

隨機分配依疾病部位(內臟、僅骨骼、其他)及先前的術前輔助(neoadjuvant)/術後輔助(adjuvant)內分泌療法(芳香環酶抑制劑、其他、先前未接受內分泌療法)分層。共 493 位病人被隨機分配接受每日口服兩次 150 mg VERZENIO 或安慰劑，併用醫師選定之 letrozole (80%的病人)或 anastrozole (20%的病人)。病人年齡中位數為 63 歲(範圍 32 至 88 歲)，且大多數為白人(58%)或亞洲人(30%)。共 51%先前曾接受全身性療法、有 39%的病人曾接受化療，53%為內臟疾病、22%為僅骨骼疾病。

療效結果摘要如表 14 及表 15 與圖 1。無惡化存活期評估是根據 RECIST 第 1.1 版，盲性獨立影像審核評估的無惡化存活期結果與試驗主持人的評估結果一致。病人疾病部位及先前的術前輔助(neoadjuvant)/術後輔助(adjuvant)內分泌療法之分層於次族群間觀察到的結果一致。無惡化存活期最終分析時，有 19%的病人已死亡(於兩組觀察到 93 個事件)，整體存活資料尚未成熟。其 HR 為 1.057(95%信賴區間：0.683, 1.633)，p 值為 0.8017。

表 14：MONARCH 3 的療效結果(試驗主持人評估，意圖治療族群(Intent-to-Treat population))

	VERZENIO 併用 Anastrozole 或 Letrozole	安慰劑併用 Anastrozole 或 Letrozole
無惡化存活期	N = 328	N = 165
發生事件的病人數(n, %)	138 (42.1)	108 (65.5)
中位數 (月, 95%信賴區間)	28.2 (23.5, NR)	14.8 (11.2, 19.2)

危險比(95%信賴區間)	0.540 (0.418, 0.698)	
p 值	<0.0001	
具可測量疾病病人的客觀反應	N = 267	N = 132
客觀反應率 ^{a,b} (n , %)	148 (55.4)	53 (40.2)
95%信賴區間	49.5, 61.4	31.8, 48.5

縮寫名詞：NR =未達到。

a 完全反應+部分反應。

b 依據確認反應

表 15：東亞族群病人在 MONARCH 3 的療效結果(試驗主持人評估，意圖治療族群) (N=144)

	VERZENIO 併用 Anastrozole 或 Letrozole	安慰劑併用 Anastrozole 或 Letrozole
無惡化存活期	N = 102	N = 42
發生事件的病人數(n , %)	36 (35.3)	30 (71.4)
中位數 (月 , 95%信賴區間)	NR (28.2, NR)	12.8 (9.0, 17.6)
危險比(95%信賴區間)	0.333 (0.198, 0.561)	
p 值	<0.0001	
具可測量疾病病人的客觀反應	N=86	N=37
客觀反應率 ^{a,b} (n , %)	60 (69.8)	17 (45.9)
95%信賴區間	60.1 - 79.5	29.9 - 62.0

縮寫名詞：NR =未達到。

a 完全反應+部分反應。

b 依據確認反應

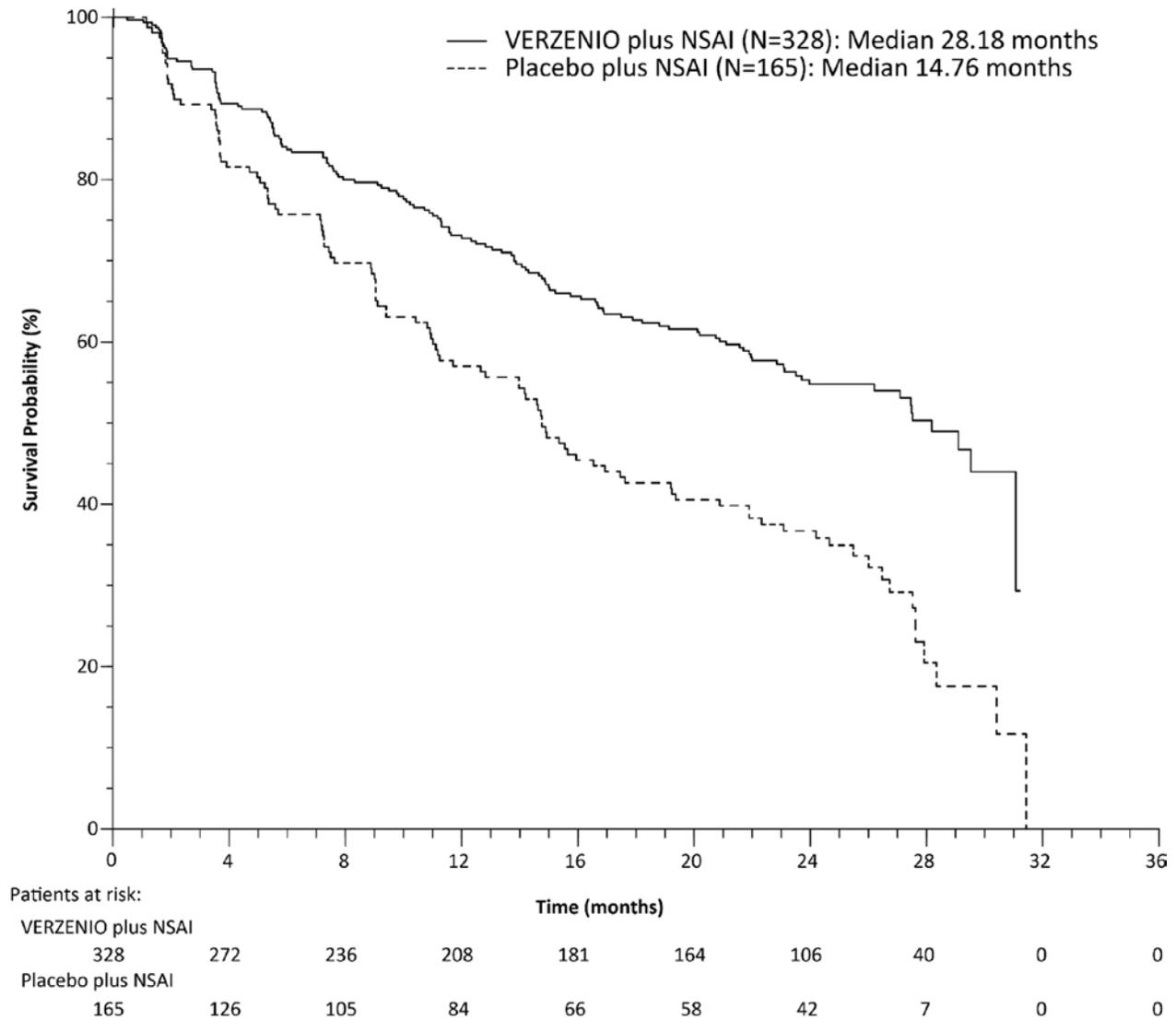


圖 1 : Kaplan-Meier 無惡化存活曲線 : VERZENIO 併用 anastrozole 或 letrozole 相較於安慰劑併用 anastrozole 或 letrozole (MONARCH 3)

VERZENIO 併用 Fulvestrant 治療(MONARCH 2)

HR 陽性、HER2 陰性之晚期或轉移性乳癌病人，於先前術後輔助療法或轉移性內分泌療法期間或之後疾病惡化

MONARCH 2 (NCT02107703)為一項隨機分配、安慰劑對照、多中心試驗，併用 fulvestrant 治療，其先前使用內分泌療法治療後出現疾病惡化且未曾接受化療治療疾病轉移，HR 陽性、HER2 陰性之轉移性乳癌的病人。隨機分配依疾病部位(內臟、僅骨骼或其他)及對先前內分泌療法的敏感性(原發或繼發抗藥性)進行分層。原發內分泌療法抗藥性定義為使用術後輔助內分泌療法前 2 年內復發，或於第一線內分泌療法治療轉移性乳癌時，在前 6 個月內疾病惡化。共 669 位病人隨機分配接受每日口服兩次

VERZENIO 或安慰劑，並於第 1 週期第 1 天和第 15 天及第 2 週期起(28 天為一個週期)於第 1 天合併肌肉注射 500 mg fulvestrant。試驗納入停經前/停經前後婦女，並於開始試驗前至少 4 週及試驗期間使用促性腺激素釋放激素致效劑 goserelin。病人維持連續治療，直到疾病惡化或發生無法處置的毒性。病人年齡中位數為 60 歲(範圍 32 至 91 歲)，37%的病人年齡大於 65 歲。大多數為白人(56%)，有 99%的病人在美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能表現為 0 或 1 分。20%的病人自始表現為轉移性疾病、27%為僅骨骼疾病，及 56%為內臟疾病。25%的病人具有原發性內分泌療法抗藥性。17%的病人為停經前或停經前後。

MONARCH 2 試驗的療效結果摘要如表 16 及 17 與圖 2。盲性獨立影像審核評估的無惡化存活期中位數與試驗主持人的評估結果一致。病人分層次族群(疾病部位及內分泌療法抗藥性)間觀察到的結果一致。在無惡化存活的最終分析時，整體存活資料尚不成熟(已有 20%的病人死亡，於兩組觀察到 133 個事件)。其 HR 為 0.854(95%信賴區間：0.589, 1.221)，p 值為 0.3886。

表 16：MONARCH 2 的療效結果(試驗主持人評估，意圖治療族群)

	VERZENIO 併用 fulvestrant	安慰劑併用 fulvestrant
無惡化存活期	N = 446	N = 223
發生事件的病人數(n, %)	222 (49.8)	157 (70.4)
中位數 (月, 95%信賴區間)	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 12.7)
危險比(95%信賴區間)	0.553 (0.449, 0.681)	
p 值	< 0.0001	
具可測量疾病病人的客觀反應	N = 318	N = 164
客觀反應率 ^a (n, %)	153 (48.1)	35 (21.3)
95%信賴區間	42.6, 53.6	15.1, 27.6

^a 完全反應+部分反應。

表 17：東亞族群病人在 MONARCH 2 的療效結果(試驗主持人評估，意圖治療族群) (N=212)

	VERZENIO 併用 fulvestrant	安慰劑併用 fulvestrant
無惡化存活期	N=147	N=65
發生事件的病人數(n, %)	70 (47.6)	51 (78.5)
中位數 (月, 95%信賴區間)	21.2 (14.6, NR)	11.6 (10.2, 15.0)
危險比(95%信賴區間)	0.541 (0.373, 0.785)	
p 值	p=.001	
具可測量疾病病人的客觀反應	N=122	N=47
客觀反應率 ^a (n, %)	58 (47.5)	11 (23.4)
95%信賴區間	38.7, 56.4	11.3, 35.5

a 完全反應+部分反應。

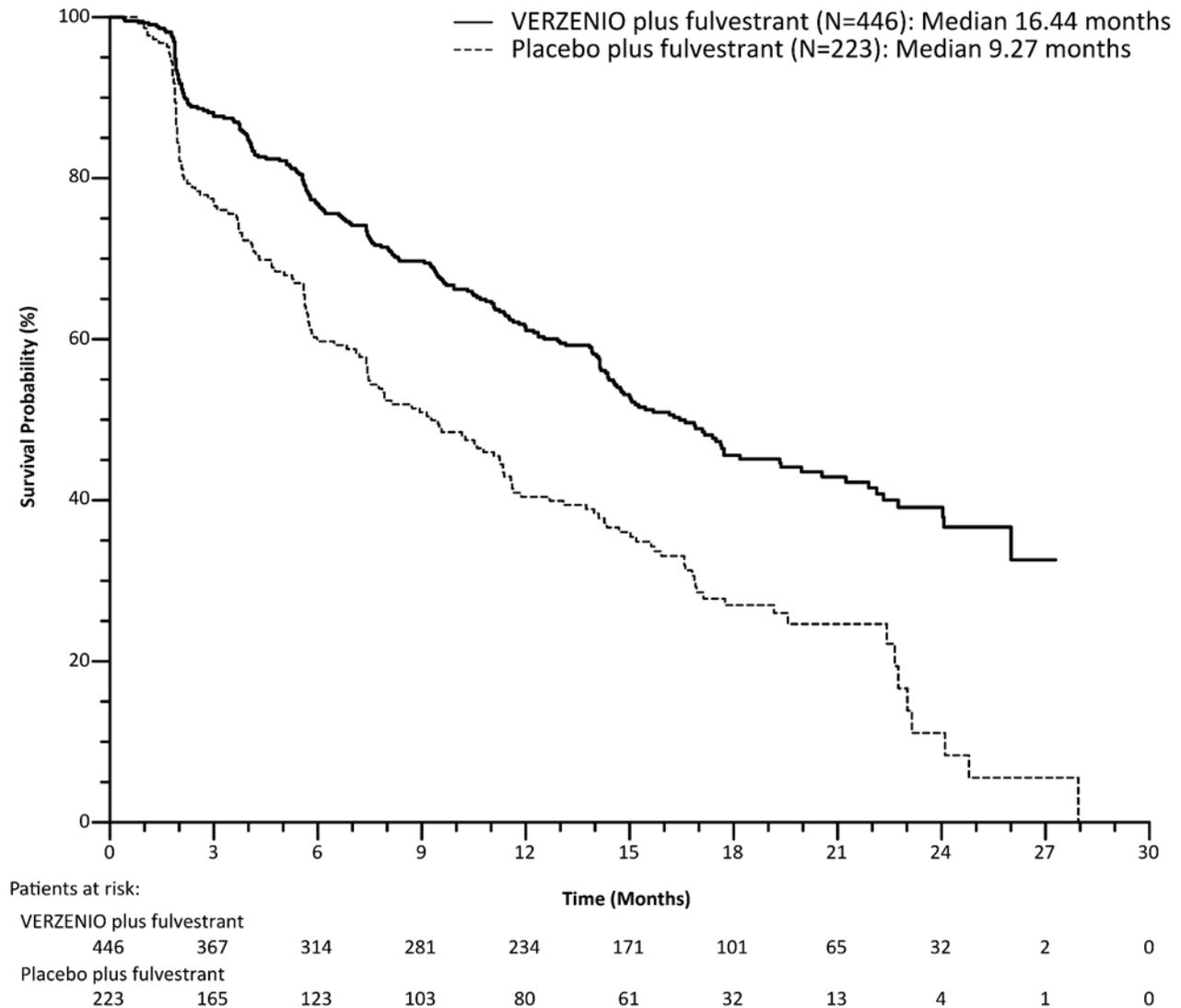


圖 2 : Kaplan-Meier 無惡化存活曲線 : VERZENIO 併用 Fulvestrant 相較於安慰劑併用 Fulvestrant(MONARCH 2)

於轉移性乳癌單獨使用 VERZENIO (MONARCH 1)

HR 陽性、HER2 陰性乳癌且先前因轉移性疾病接受內分泌療法和 1 至 2 種化療療程的病人

MONARCH 1 (NCT02102490) 是一項單臂、開放性、多中心試驗，對象為有可測量之 HR 陽性、HER2 陰性轉移性乳癌婦女且於內分泌療法治療期間或治療後疾病惡化、在任何情況下曾接受 taxane 治療，及轉移性疾病狀況下接受 1 或 2 個化療療程。共 132 位病人接受 200 mg VERZENIO 每日口服兩次連續治療，直到疾病惡化或發生無法處置的毒性。

病人年齡中位數為 58 歲(36 至 89 歲)，且大多數病人為白人(85%)。病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能表現(PS)為 0 (55%的病人)或 1 (45%)。轉移性疾病的病期中位數為 27.6 個月。90%

的病人為內臟轉移，有 51%的病人具有 3 處以上的轉移性疾病部位。51%的病人曾接受轉移性疾病的一線化療。69%的病人在轉移性疾病期間曾使用含 taxane 治療，55%曾在轉移性疾病期間接受 capecitabine 治療。表 18 提供 MONARCH 1 的療效結果。

最佳整體療效反應 - 試驗主持人評估

本試驗之主要療效指標為試驗主持人依據 RECIST version 1.1(確認單臂試驗反應)來決定 MONARCH 1 病人的最佳整體療效反應。該試驗收納 132 位病人，試驗結果顯示沒有病患為完全反應(CRs)，26 位為部分反應(PRs)，確認客觀反應率(ORR)為 19.7% (95% CI: 13.3, 27.5)。95%信賴區間的下邊界沒有排除 15%(15%為參考這群病人以化學治療的歷史客觀反應率所選擇之參考數值)。

表 18 : MONARCH 1 的療效結果(意圖治療族群)

	VERZENIO 200 mg N = 132	
	試驗主持人評估	獨立審核
客觀反應率 ^{a,b} , n (%)	26 (19.7)	23 (17.4)
95%信賴區間(%)	13.3, 27.5	11.4, 25.0
反應持續時間中位數	8.6 個月	7.2 個月
95%信賴區間(%)	5.8, 10.2	5.6, NR

縮寫名詞：NR =未達到。

a 所有反應均為部分反應。

b 依據確認反應

16 包裝與儲存

16.1 包裝

VERZENIO 50 mg 錠劑為橢圓形土黃色的錠劑，一面刻「Lilly」，另一面刻「50」。

VERZENIO 100 mg 錠劑為橢圓形白色或接近白色的錠劑，一面刻「Lilly」，另一面刻「100」。

VERZENIO 150 mg 錠劑為橢圓形黃色的錠劑，一面刻「Lilly」，另一面刻「150」。

VERZENIO 200 mg 錠劑為橢圓形土黃色的錠劑，一面刻「Lilly」，另一面刻「200」。

28 顆鋁箔盒裝。

16.2 儲存

儲存於 30°C 以下。

17 病人衛教資訊

告知病人應閱讀以下病人資訊。

腹瀉

VERZENIO 可能導致腹瀉，在某些案例中可能較為嚴重[請見警語和注意事項(5.1)]。

- 早期發現及介入治療對於能否適當處置腹瀉極為重要。指示病人一旦發現有稀便的情況，即應開始止瀉劑治療(例如 loperamide)，並通知其醫療照護人員以利提供進一步指示及適當追蹤。
- 建議病人增加口服液體攝取量。
- 經由止瀉療法治療後，若腹瀉未於 24 小時內緩解至≤第 1 級，則暫停 VERZENIO 給藥[請見用法用量(2.2)]。

嗜中性球低下症

告知病人可能出現嗜中性球低下症，若有發燒(特別是如果伴隨有感染的徵兆)的情況應立即聯絡其醫療照護人員[請見警語和注意事項(5.2)]。

肝毒性

告知病人發生肝毒性時的徵兆和症狀。告知病人若有肝毒性的徵兆或症狀，應立即聯絡其醫療照護人員[請見警語和注意事項(5.3)]。

靜脈血栓栓塞

告知病人若有任何血栓栓塞的徵兆或症狀，例如肢體疼痛或腫脹、呼吸短促、胸痛、呼吸急促和心跳過快等，應立即聯絡其醫療照護人員[請見警語和注意事項(5.4)]。

胚胎-胎兒毒性

告知具有生育能力的女性此藥可能對胎兒構造有潛在風險，應於 VERZENIO 治療期間及接受最後一劑治療後至少 3 週內採取有效的避孕措施。告知病人若發現或疑似懷孕，應告知其醫療照護人員[請見警語和注意事項(5.5)及特殊族群使用(8.1, 8.3)]。

授乳

告知授乳中女性於 VERZENIO 治療期間及接受最後一劑治療後至少 3 週內不要授乳[請見特殊族群使用(8.2)]。

藥物交互作用

- 告知病人應避免併用 ketoconazole。若併用其他強效 CYP3A 抑制劑或中效 CYP3A 抑制劑，可能需要降低劑量[請見用法用量(2.2)及藥物交互作用(7)]。
- 葡萄柚可能與 VERZENIO 產生交互作用。告知病人在接受 VERZENIO 治療期間，應避免食用葡萄柚製品。
- 告知病人應避免併用強效或中效 CYP3A 誘導劑，並考慮改用替代藥物[請見用法用量(2.2)及藥物交互作用(7)]。
- 告知病人應通知其醫療人員所有併用的藥物，包括處方藥物、成藥、維生素和草藥製劑[請見用法用量(2.2)及藥物交互作用(7)]。

用藥方式

- 指示病人每天大約相同的時間服用 VERZENIO，且應吞服整顆藥物(不可將錠劑咀嚼、壓碎或切半後吞服) [請見用法用量(2.1)]。
- 若病人服藥後嘔吐或漏服一劑藥物，請病人依照排定時間服用下劑藥物 [請見用法用量(2.1)]。
- 告知病人 VERZENIO 可隨餐或空腹使用 [請見用法用量(2.1)]。

本藥須由醫師處方使用

VERZENIO 50 毫克 衛部藥輸字第 027643 號

VERZENIO 100 毫克 衛部藥輸字第 027642 號

VERZENIO 150 毫克 衛部藥輸字第 027641 號

VERZENIO 200 毫克 衛部藥輸字第 027640 號

製造廠：Lilly Del Caribe Inc.

廠址：12.6KM, 65th Infantry Road, Carolina 00985, Puerto Rico

分包裝廠：Lilly S.A.

廠址：Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

藥商：台灣禮來股份有限公司

住址：台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature revised Apr11, 2019

註冊商標係由美商美國禮來大藥廠授權使用