

核准日期:

修改日期:

枸橼酸伏维西利胶囊说明书

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: 枸橼酸伏维西利胶囊

商品名称: 复妥宁[®]

英文名称: Fovinaciclib Citrate Capsules

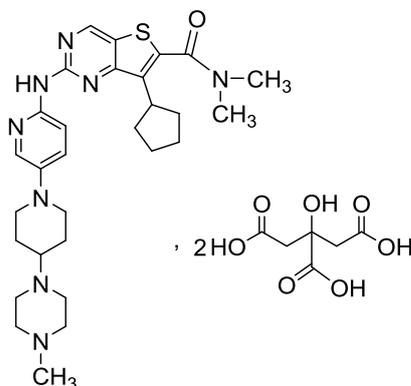
汉语拼音: Juyuansuan Fuweixili Jiaonang

【成份】

本品活性成份为枸橼酸伏维西利。

化学名称: 7-环戊基-*N,N*-二甲基-2-((5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-6-甲酰胺二枸橼酸盐。

化学结构式:



分子式: $C_{29}H_{40}N_8OS \cdot 2C_6H_8O_7$

分子量: 933.00

辅料: 乳糖、二氧化硅、硬脂富马酸钠、明胶空心胶囊。

【性状】

本品为白色至浅黄色不透明的硬胶囊剂, 内容物为浅黄色颗粒状粉末。

【适应症】

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

- 与芳香化酶抑制剂联合使用作为初始内分泌治疗；
- 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】

按 $C_{29}H_{40}N_8OS$ 计 (1) 25mg (2) 100mg

【用法用量】

本品应在具有抗肿瘤药物治疗经验的医师指导下用药。

推荐剂量和给药方法

枸橼酸伏维西利胶囊推荐剂量为 200mg，口服给药，每日一次，可空腹或餐后服用。每天大约同一时间服药，连续服用 21 天，之后停药 7 天，28 天为一个治疗周期。如果患者漏服，应在错过计划服药当天或随后尽快服药。离下次计划服药时间 ≤ 8 小时，当天不需要补服，下一次按计划服药即可。

当与枸橼酸伏维西利胶囊联用时，氟维司群的推荐剂量为每次 500 mg，分别在第 1、15、29 天给药，之后每月一次。有关氟维司群用药的详细信息，请参见氟维司群的药品说明书。当与枸橼酸伏维西利胶囊联用时，芳香化酶抑制剂使用具体请参见批准的说明书中的剂量方案给药。

接受枸橼酸伏维西利胶囊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。

治疗用药应持续直到患者不再有临床获益或出现不可接受的毒性。

剂量调整

药物不良反应导致的剂量调整

治疗过程中如患者出现不良反应，可通过暂停给药、剂量下调或者永久停药进行管理。可参考表 1 对枸橼酸伏维西利进行暂停用药或/和下调剂量。

枸橼酸伏维西利剂量调整按照 200 mg、150 mg、100 mg 相邻剂量级依次下调，最低调整剂量为 100 mg，参考表 2。如患者因血液学毒性导致剂量降低，且患者无感染或发热，临床医师可以根据患者的获益风险比，决定是否剂量回调，每次依次回调一个剂量级；如患者回调剂量后再次发生 3 级及以上 AE，则该患者后续周期不允许再次回调剂量。

如果出现给药暂停或剂量下调，原则上不进行给药周期的调整。

表 1 针对不良反应推荐的枸橼酸伏维西利剂量调整方案

不良反应	CTCAE*级别	给药方案调整
血液学毒性	1-2 级	无需剂量调整
	3 级	暂停给药，直至恢复到 ≤ 2 级，原剂量恢复用药；如再次发生，暂停给药，恢复至 ≤ 2 级后根据临床医师判断原剂量恢复给药或下调一个剂量给药
	3 级伴发热**或 4 级	暂停给药，恢复至 ≤ 2 级后下调一个剂量给药；如再次发生，恢复至 ≤ 2 级后再次下调一个剂量给药；最多不超过两次剂量下调。
非血液学毒性	1-2 级	无需剂量调整
	3-4 级	暂停给药，直至恢复到 ≤ 1 级或 ≤ 2 级（如果认为对患者的安全无风险），原剂量或下调一个剂量给药。

*根据 CTCAE 版本 5.0（CTCAE = 不良事件通用术语标准）进行分级。

**发热性中性粒细胞减少

表 2 枸橼酸伏维西利剂量调整建议

	剂量
推荐初始剂量	200mg，每日一次
第一次剂量下调	150mg，每日一次
第二次剂量下调	100mg*，每日一次

*如需进一步降低剂量至 100mg 以下，则终止治疗。

特殊人群的使用

儿童或青少年

尚缺乏本品在 18 岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性数据。

老年人

本品目前在 ≥65 岁的老年患者中应用数据有限，建议应在医师指导下使用。

肝功能不全

轻度肝功能不全（Child-Pugh A 级）患者使用枸橼酸伏维西利无需调整剂量。

中度肝功能不全（ChildPugh B 级）患者枸橼酸伏维西利的推荐剂量为 150 mg，每日一次（见【临床药理】）。重度肝功能不全（ChildPugh C 级）患者的数据不充分，建议慎用。

肾功能不全

目前尚无针对肾功能不全患者进行的药代动力学研究。根据本品在 105 例肾功能正常或轻/中度不全（肾功能正常患者 79 例、轻度肾功能不全患者 25 例、中度肾功能不全患者 1 例）的晚期乳腺癌患者中的群体药代动力学分析，未见轻度肾功能不全对本品的药代动力学有明显影响。轻度肾功能不全患者使用枸橼酸伏维西利无

需调整剂量（见【临床药理】）。中度和重度肾功能不全患者的数据不充分，建议慎用。

合并使用细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 抑制剂

药物相互作用临床研究结果显示本品与 CYP3A 强抑制剂伊曲康唑联用具有显著相互作用（见【药物相互作用】）。因此应避免合并使用 CYP3A4 强效抑制剂，如果患者必须合用 CYP3A4 强效抑制剂，枸橼酸伏维西利的剂量应降低至 100 mg，每日一次。如果停用 CYP3A4 强效抑制剂，枸橼酸伏维西利的剂量应升高至开始使用 CYP3A4 强效抑制剂前所使用的剂量（在该 CYP3A4 抑制剂的 3 至 5 个半衰期之后）。

基于生理药代动力学模型预测结果，合用中效或弱效 CYP3A4 抑制剂的患者无需调整剂量。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由枸橼酸伏维西利和/或内分泌治疗引起的不良反应及其发生率。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，也可能无法反映临床实践中的实际发生率。

安全性概述

枸橼酸伏维西利的安全性数据来自一项 Ib/II 期临床研究 (AH150201/AH150202-1) 和两项 III 期临床研究 (FCN-437c-III201 和 FCN-437c-III202) 中接受枸橼酸伏维西利 (≥ 200mg) 联合内分泌治疗的共计 464 例患者的汇总数据，包括 196 例患者接受枸橼酸伏维西利联合氟维司群（其中 160 例患者来自关键 III 期研究 FCN-437c-III202）和 268 例患者接受枸橼酸伏维西利联合来曲唑/阿那曲唑（其中 208 例患者来自关键 III 期研究 FCN-437c-III201）。

接受枸橼酸伏维西利联合不同内分泌治疗给药的 464 例患者均为女性、亚洲人，中位年龄为 55 岁（范围：27-84）。枸橼酸伏维西利的中位暴露时间为 428.5 天（范围：3-901）。

在 464 例接受枸橼酸伏维西利联合内分泌治疗的患者中报告的发生率≥20%且与枸橼酸伏维西利相关的不良事件包括：白细胞计数降低，中性粒细胞计数降低，贫血，血小板计数降低，高甘油三酯血症，天门冬氨酸氨基转移酶升高，丙氨酸氨基

转移酶升高。

在 464 例接受枸橼酸伏维西利联合内分泌治疗的患者中报告的发生率 $\geq 2\%$ 且严重程度在 3 级及以上的和枸橼酸伏维西利相关的不良事件包括：中性粒细胞计数降低，白细胞计数降低，血小板计数降低，淋巴细胞计数降低，心电图 QT 间期延长，贫血，高甘油三酯血症。

不良反应列表

按系统器官分类和发生频率列出不良反应。发生频率定义为：十分常见 ($\geq 1/10$)、常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$) 和偶见 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)。

表 3 枸橼酸伏维西利联合氟维司群治疗后发生率 $\geq 5\%$ 不良反应汇总

系统器官分类 频率	枸橼酸伏维西利联合氟维司群 N=160				安慰剂联合氟维司群 N=158				
	n (%)				n (%)				
	首选术语	所有级别	≥ 3 级	3 级	4 级	所有	≥ 3 级	3 级	4 级
血液及淋巴系统疾病									
十分常见									
贫血 ^a	112 (70.0%)	13 (8.1%)	13 (8.1%)	0	32 (20.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	
代谢及营养类疾病									
十分常见									
高脂血症 ^b	58 (36.3%)	5 (3.1%)	3 (1.9%)	2 (1.3%)	48 (30.4%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0	
低白蛋白血症	20 (12.5%)	0	0	0	7 (4.4%)	0	0	0	
常见									
低钠血症	12 (7.5%)	0	0	0	6 (3.8%)	0	0	0	
感染及侵染类疾病									
十分常见									
感染 ^c	53 (33.1%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0	41 (25.9%)	6 (3.8%)	6 (3.8%)	0	
皮肤及皮下组织类疾病									
十分常见									
皮疹 ^d	24 (15.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	7 (4.4%)	0	0	0	
常见									
瘙痒	9 (5.6%)	0	0	0	5 (3.2%)	0	0	0	
皮肤剥脱	9 (5.6%)	0	0	0	0	0	0	0	
胃肠系统疾病									
十分常见									
腹泻	22 (13.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	9 (5.7%)	0	0	0	
恶心	21 (13.1%)	0	0	0	8 (5.1%)	0	0	0	
呕吐	16 (10.0%)	0	0	0	6 (3.8%)	0	0	0	
常见									

便秘	12 (7.5%)	0	0	0	8 (5.1%)	0	0	0
眼器官疾病								
十分常见								
角膜炎 ^e	16 (10.0%)	6 (3.8%)	6 (3.8%)	0	0	0	0	0
常见								
干眼症 ^f	13 (8.1%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
心脏器官疾病								
常见								
窦性心动过速	10 (6.3%)	0	0	0	4 (2.5%)	0	0	0
血管与淋巴管类疾病								
常见								
高血压 ^h	8 (5.0%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0
各类检查								
十分常见								
白细胞计数降低	156 (97.5%)	84 (52.5%)	82 (51.3%)	2 (1.3%)	33 (20.9%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0
中性粒细胞计数降低 ^g	155 (96.9%)	119 (74.4%)	97 (60.6%)	22 (13.8%)	34 (21.5%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0
血小板计数降低	84 (52.5%)	13 (8.1%)	10 (6.3%)	3 (1.9%)	13 (8.2%)	0	0	0
淋巴细胞计数降低	46 (28.8%)	11 (6.9%)	11 (6.9%)	0	12 (7.6%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0
血乳酸脱氢酶升高	21 (13.1%)	0	0	0	17 (10.8%)	0	0	0
血碱性磷酸酶升高	16 (10.0%)	0	0	0	10 (6.3%)	0	0	0
常见								
心电图 QT 间期延长	11 (6.9%)	6 (3.8%)	6 (3.8%)	0	6 (3.8%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0

注：FCN-437c-III202 研究评估了枸橼酸伏维西利联合氟维司群±戈舍瑞林对比安慰剂联合氟维司群±戈舍瑞林的安全性。在接受枸橼酸伏维西利联合氟维司群±戈舍瑞林的 160 例受试者中，枸橼酸伏维西利中位暴露时间为 189 天，氟维司群中位暴露时间为 223 天。其中有 35% 的受试者发生枸橼酸伏维西利剂量下调。

^a贫血包括以下首选术语 (PT)：贫血，红细胞计数下降

^b高脂血症包括以下 PT：血脂异常，高脂血症，血胆固醇升高，血甘油三酯升高，低密度脂蛋白升高，高甘油三酯血症，高胆固醇血症

^c感染包括属于感染及侵染类疾病系统器官分类的所有 PT（因本临床研究进行的特殊时期以及 COVID-19 感染原因明确，故剔除 COVID-19）。

^d皮疹包括以下 PT：机械性荨麻疹，湿疹，痤疮样皮炎，皮炎，皮疹，荨麻疹，药疹，过敏性皮炎

^e角膜炎包括以下 PT：角膜炎，暴露性角膜炎，角膜损伤

^f干眼症包括以下 PT：干眼，干眼症

^g中性粒细胞计数降低包括以下 PT：中性粒细胞百分比降低，中性粒细胞计数降低

^h高血压包括以下 PT：血压升高，高血压

表 4 FCN-437c 联合来曲唑/阿那曲唑治疗后发生率≥5%不良反应汇总

系统器官分类 频率	枸橼酸伏维西利联合来曲唑/阿那曲唑				安慰剂联合来曲唑/阿那曲唑				
	N=208				N=209				
	首选术语	所有级别	≥3 级	3 级	4 级	所有	≥3 级	3 级	4 级
血液及淋巴系统疾病									
十分常见									
贫血 ^a	125 (60.1%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0	39 (18.7%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	
代谢及营养类疾病									
十分常见									
高甘油三酯血症 ^b	69 (33.2%)	8 (3.8%)	7 (3.4%)	1 (0.5%)	51 (24.4%)	5 (2.4%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	
常见									
食欲减退	12 (5.8%)	0	0	0	7 (3.3%)	0	0	0	
低磷血症	17 (8.2%)	0	0	0	10 (4.8%)	0	0	0	
肾脏及泌尿系统疾病									
十分常见									
蛋白尿 ^c	30 (14.4%)	0	0	0	15 (7.2%)	0	0	0	
血尿 ^d	25 (12.0%)	0	0	0	13 (6.2%)	0	0	0	
皮肤及皮下组织类疾病									
十分常见									
皮疹 ^e	21 (10.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	8 (3.8%)	0	0	0	
常见									
瘙痒	11 (5.3%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	
口腔黏膜炎 ^f	11 (5.3%)	0	0	0	3 (1.4%)	0	0	0	
胃肠系统疾病									
十分常见									
腹泻	27 (13.0%)	0	0	0	18 (8.6%)	0	0	0	
呕吐	23 (11.1%)	0	0	0	9 (4.3%)	0	0	0	
常见									
恶心	17 (8.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	9 (4.3%)	0	0	0	
便秘	13 (6.3%)	0	0	0	8 (3.8%)	0	0	0	
眼器官疾病									
常见									
角膜疾病 ^g	14 (6.7%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	
干眼症 ^h	13 (6.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (1.4%)	0	0	0	
各类神经系统疾病									
常见									
头晕	20 (9.6%)	0	0	0	13 (6.2%)	0	0	0	
心脏器官疾病									
常见									
窦性心动过速	19 (9.1%)	0	0	0	11 (5.3%)	0	0	0	
各类检查									
十分常见									
中性粒细胞计数降低	202 (97.1%)	159 (76.4%)	142 (68.3%)	17 (8.2%)	39 (18.7%)	7 (3.3%)	6 (2.9%)	1 (0.5%)	

白细胞计数降低	201 (96.6%)	115 (55.3%)	114 (54.8%)	1 (0.5%)	45 (21.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血小板计数降低	83 (39.9%)	7 (3.4%)	7 (3.4%)	0	17 (8.1%)	0	0	0
肝功能检查异常 ⁱ	76 (36.5%)	7 (3.4%)	7 (3.4%)	0	73 (34.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
淋巴细胞计数降低	42 (20.2%)	9 (4.3%)	9 (4.3%)	0	17 (8.1%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
血乳酸脱氢酶升高	37 (17.8%)	0	0	0	27 (12.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心电图 QT 间期延长	32 (15.4%)	12 (5.8%)	12 (5.8%)	0	14 (6.7%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	0
常见								
血肌酐升高	17 (8.2%)	0	0	0	11 (5.3%)	0	0	0

注：FCN-437c-III201 研究评估了枸橼酸伏维西利联合来曲唑/阿那曲唑±戈舍瑞林对比安慰剂联合来曲唑/阿那曲唑±戈舍瑞林的安全性。在接受枸橼酸伏维西利联合来曲唑/阿那曲唑±戈舍瑞林的受试者中，枸橼酸伏维西利中位暴露时间为 439.5 天，来曲唑中位暴露时间为 455.5 天，阿那曲唑中位暴露时间为 382.5 天。其中有 38.9% 的受试者进行过枸橼酸伏维西利剂量下调。

^a 贫血包括以下 PT：贫血，红细胞计数下降，血红蛋白降低

^b 高甘油三酯血症包括以下 PT：高甘油三酯血症，血甘油三酯升高

^c 蛋白尿包括以下 PT：蛋白尿，尿蛋白检出，尿白蛋白检出

^d 血尿包括以下 PT：血尿症，尿潜血，尿潜血阳性，潜血阳性

^e 皮疹包括以下 PT：湿疹，痤疮样皮炎，皮炎，皮疹，荨麻疹，药疹，神经性皮炎，过敏性皮炎

^f 口腔黏膜炎包括以下 PT：牙龈肿胀，口腔溃疡，口腔黏膜炎，非感染性龈炎

^g 角膜疾病包括以下 PT：角膜炎，角膜损伤，角膜脱落，角膜疾病

^h 干眼症包括以下 PT：干眼，干眼症

ⁱ 肝功能检查异常包括以下 PT：丙氨酸氨基转移酶升高，天门冬氨酸氨基转移酶升高，血胆红素升高，结合胆红素升高，γ-谷氨酰转移酶升高

特定不良反应的描述

中性粒细胞减少症

FCN-437c-III202 研究中接受枸橼酸伏维西利联合氟维司群±戈舍瑞林治疗的患者共 160 例，其中 155 例（96.9%）患者发生与枸橼酸伏维西利相关的中性粒细胞减少，其中 119 例患者（74.4%）发生 3 级及以上的中性粒细胞减少，仅有 1 例报告发热性中性粒细胞减少症（4 级）。中性粒细胞减少的中位至首次事件发生时间是 15 天，中位持续时间为 12.5 天。44 例（27.5%）患者发生了剂量下调，无患者因中性粒细胞减少导致永久停药。

FCN-437c-III201 研究中接受枸橼酸伏维西利联合来曲唑/阿那曲唑±戈舍瑞林治疗的患者共 208 例，其中 202 例（97.1%）患者发生与枸橼酸伏维西利相关的中性粒细胞减少，其中 159 例患者（76.4%）发生 3 级及以上的中性粒细胞减少，分别有 1 例患者报告发热性中性粒细胞减少症（3 级）和 1 例患者报告骨髓抑制（3 级）。中性粒细胞减少的中位至首次事件发生时间是 15 天，中位持续时间为 15 天。63 例（30.3%）患者发生了剂量下调，无患者因中性粒细胞减少导致永久停药。

对于 3-4 级中性粒细胞减少，可能需要暂停给药、减量或停用本品，详见表 1

（见用法用量）。

【禁忌】

已知对枸橼酸伏维西利或本品任何成分过敏者禁用。

【注意事项】

中性粒细胞减少症、血小板减少、贫血

建议在每周期接受枸橼酸伏维西利治疗前以及出现临床指征时监测全血细胞计数。对于出现 3 级及以上血液学实验室检查结果异常的患者，通过剂量暂停和/或剂量下调、加强支持治疗等进行处理，并密切监测全血细胞计数（见【用法用量】和【不良反应】）。医师应告知患者立即报告任何发热事件。对于出现血小板减少症的患者和正在接受抗凝治疗的患者，在本品治疗期间，应该对其进行密切监测。

与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂联合使用

药物相互作用临床研究结果显示本品与 CYP3A 强诱导剂利福平和强抑制剂伊曲康唑联用均具有显著相互作用。

与 CYP3A4 强效抑制剂同时使用可导致枸橼酸伏维西利暴露量增加，有毒性增加的风险（见【药物相互作用】）。枸橼酸伏维西利治疗期间应避免合并使用 CYP3A4 强效抑制剂，如果患者必须合用 CYP3A4 强效抑制剂，枸橼酸伏维西利的剂量应降低至 100 mg，每日一次。如果停用 CYP3A4 强效抑制剂，枸橼酸伏维西利的剂量应升高至开始使用 CYP3A4 强效抑制剂前所使用的剂量（见【用法用量】和【药物相互作用】）。基于生理药代动力学模型，CYP3A4 中等或弱效抑制剂对枸橼酸伏维西利的暴露水平影响较小，合用 CYP3A4 中等或弱效抑制剂的患者无需调整剂量（见【药物相互作用】）。

与 CYP3A4 强诱导剂同时使用可导致枸橼酸伏维西利暴露量降低，有降低疗效的风险。（见【药物相互作用】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

有生育能力的女性

接受枸橼酸伏维西利治疗的有生育能力的女性，应在治疗期间以及治疗结束后至少 90 天内采取有效的避孕措施（见【药理毒理】）。

孕妇

尚缺乏关于孕妇使用枸橼酸伏维西利的临床数据。动物研究显示枸橼酸伏维西

利具有生殖毒性（见【药理毒理】）。不建议孕妇使用枸橼酸伏维西利。

哺乳期妇女

尚未在人体或动物中进行相关研究以评价枸橼酸伏维西利对乳汁生成、是否存在于母乳中或对母乳喂养婴儿的影响。尚不清楚枸橼酸伏维西利是否会分泌至人乳汁中。建议哺乳期妇女在接受枸橼酸伏维西利治疗期间停止母乳喂养。

【儿童用药】

尚缺乏枸橼酸伏维西利在儿童和 18 岁以下青少年患者中的安全性和有效性数据。不推荐 18 岁以下患者使用。

【老年用药】

在接受枸橼酸伏维西利联合氟维司群治疗的 160 例患者中，20 例（12.5%）为 65 岁及以上患者；在接受 FCN-437c 联合来曲唑/阿那曲唑±戈舍瑞林治疗的 208 例患者中，62 例（29.8%）为 65 岁及以上患者。尚未发现上述患者与年轻患者在使用 FCN-437c 治疗的安全性或有效性方面存在明显差异。建议老年患者应在医师指导下使用。

【药物相互作用】

体外人肝微粒体及重组酶代谢研究显示，CYP3A4 和 CYP3A5 可以催化枸橼酸伏维西利的氧化代谢，其它亚型的 CYP 酶不参与其氧化代谢过程。枸橼酸伏维西利对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 基本无抑制作用，同时对 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 酶不存在诱导作用。

枸橼酸伏维西利与 CYP3A4 抑制剂的药物相互作用

一项 24 例健康受试者的药物相互作用研究结果显示，100 mg 枸橼酸伏维西利联合 200 mg 伊曲康唑（CYP3A4 强抑制剂）用药后，枸橼酸伏维西利在受试者体内的暴露量较单用时明显增加， AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别升高至 2.5 倍，2.6 倍和 1.6 倍。枸橼酸伏维西利治疗期间应避免合并使用 CYP3A4 强抑制剂，如果患者必须合用 CYP3A4 强效抑制剂，则应降低本品的剂量（参见【用法用量】），并密切监测不良反应。强效 CYP3A4 抑制剂包括但不限于：伊曲康唑、酮康唑、泊沙康唑、伏立康唑、克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮、利托那韦、奈非那韦、沙奎那韦、茚地那韦、特拉匹韦和葡萄柚或葡萄柚汁（见【用法用量】和【注意事

项】)。

基于生理药代动力学模型，CYP3A4 中等或弱效抑制剂对枸橼酸伏维西利的暴露水平影响较小，合用 CYP3A4 中等或弱效抑制剂的患者无需调整剂量（见【注意事项】）。

枸橼酸伏维西利与 CYP3A4 诱导剂的药物相互作用

一项 24 例健康受试者的药物相互作用研究结果显示，200 mg 枸橼酸伏维西利联合 600 mg 利福平（CYP3A4 强诱导剂）用药后，枸橼酸伏维西利在受试者体内的暴露量较单用时明显降低， AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别降低了 91.9%，91.0% 和 77.2%。由于存在降低疗效的风险，枸橼酸伏维西利治疗期间应避免合并使用 CYP3A4 强诱导剂，包括但不限于：卡马西平、恩扎卢胺、苯妥英、利福平和圣约翰草（见【注意事项】）。

基于生理药代动力学模型，合并使用 CYP3A4 中等诱导剂时可能会导致枸橼酸伏维西利的暴露量降低（预测 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别降低 45%和 24%）。

枸橼酸伏维西利与转运蛋白的相互作用

本品对 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）转运体有一定的抑制作用。枸橼酸伏维西利与 P-gp 底物类药品（如，地高辛、达比加群、非索非那丁）或 BCRP 底物类药品（如，普伐他汀、瑞舒伐他汀、柳氮磺胺吡啶）合并使用或可增加它们的暴露量。

此外，基于体外数据，本品不是 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT2、OAT3、MATE1、MATE2-K 转运体的底物；枸橼酸伏维西利对转运体 OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K 存在浓度依赖性抑制，基于转运体抑制试验结果和临床血药浓度数据，OCT2、MATE1 和 MATE2-K、OAT1、OAT3 摄取转运体 $I_{max,u}/IC_{50}<0.1$ ，摄取转运体 OATP1B1、OATP1B3 的 $R<1.1$ ，临床发生药物相互作用的可能性比较低。

【药物过量】

尚无在人群中过量使用本品的报告病例。

目前尚无已知的用于本品药物过量的解毒剂。对本品药物过量的治疗应包括常规支持性疗法。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

QT/QTc 延长

在一项 18 例健康受试者中进行的 C-QTc 研究显示，单次给予 300mg 和 400mg 枸橼酸伏维西利未发现对心脏复极化产生有临床意义的作用（300mg 和 400mg 剂量组 C_{max} 几何平均值分别为 758.4 ng/mL 和 1147.4 ng/mL，最大 C_{max} 达到 1400 ng/mL）。基于 C-QTc 建模结果预测了患者中本品临床治疗剂量 200mg 下稳态 C_{max} （1181.2 ng/mL）对应的 $\Delta\Delta QTcF$ 的均值为 1.275 ms，90%置信区间上限小于 10 ms。说明在治疗剂量下，枸橼酸伏维西利导致 QT 间期延长的风险较小，未发现对心脏复极化产生有临床意义的作用。在晚期或转移性乳腺癌患者中进行的 III 期临床研究，试验组和对照组均报告有 QTc 间期延长。上述 QTc 间期延长的临床意义尚不明确。

药代动力学

在一项枸橼酸伏维西利单药或联合来曲唑 I 期研究（AH150201）和一项枸橼酸伏维西利联合用药的 II 期研究（AH150202-1）中分别考察了本品单药、联合来曲唑、联合氟维司群及联合来曲唑+戈舍瑞林用药在晚期乳腺癌患者中的药代动力学特征，共计 105 例患者。另外，在健康受试者中考察了本品的物质平衡及生物转化、食物效应、联合用药对枸橼酸伏维西利药代动力学的影响以及枸橼酸伏维西利对 QT 间期延长的影响。

吸收

乳腺癌患者单次口服 200 mg 枸橼酸伏维西利，中位达峰时间约为 3.0h。每日 1 次连续服药 15 天后，血药浓度基本达到稳态， C_{max} 和 AUC 的蓄积比分别为 1.25 和 1.7。在 50-450mg 范围内，血浆暴露量（AUC 和 C_{max} ）增加的比例略低于剂量增加比例。枸橼酸伏维西利胶囊 200 mg 单药治疗时，稳态下伏维西利中位达峰时间为 3.0 h， C_{max} 的几何平均值（CV%）为 1181.2 ng/mL（51.5%），谷浓度 C_{trough} 的几何平均值（CV%）为 480.5 ng/mL（62.4%），稳态 AUC_{0-24h} 的几何平均值（CV%）为 17606.578 h*ng/mL（59.1%）。枸橼酸伏维西利 200 mg 与氟维司群联用时，稳态下伏维西利中位达峰时间为 3.0 h， C_{max} 的几何平均值（CV%）为 1650.7 ng/mL（45.0%），谷浓度 C_{trough} 的几何平均值（CV%）为 847.1 ng/mL（57.1%）。

食物影响

24 例健康受试者分别于高脂餐后及空腹状态下单次口服 200 mg 枸橼酸伏维西利。与空腹相比，健康受试者食用高脂餐后，枸橼酸伏维西利的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值分别增加 5.68 %、13.08 %、13.42 %，这些变化不具有临床意义。

分布

枸橼酸伏维西利的平均人血浆蛋白结合率为 95.0%，无浓度依赖性。本品体内分布广泛，乳腺癌患者单次口服 200 mg 枸橼酸伏维西利，几何平均（CV%）表观分布容积为 6119 mL/kg（74.8%）。

消除

乳腺癌患者单次口服 200 mg 枸橼酸伏维西利，消除半衰期的几何平均值（CV%）为 36.1 h（17.8%），表观清除率的几何平均值（CV%）为 117 mL/h/kg（79.8%）。

代谢与排泄

体外研究表明，枸橼酸伏维西利主要通过 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢清除。6 例健康男性受试者单次口服 200 mg [^{14}C]枸橼酸伏维西利后，血浆中原形药物占药物相关物质总暴露量的 97.80%，未检测到明显代谢物；尿中原形药物和 M724-2（葡萄糖醛酸结合）共流，占给药量的 10.94%，M534-2（去甲基化）为含量最高的代谢物，占给药量的 3.03%；粪中，原形药物占给药量的 9.21%，M564-2（氧化）为含量最高的代谢物，共占给药量的 19.44%。本品在人体内的主要代谢途径有氧化、去甲基、氧化去烷基、半胱氨酸结合、谷胱甘肽结合和葡萄糖醛酸结合。

6 例健康男性受试者单次口服 200 mg [^{14}C]枸橼酸伏维西利后，尿和粪中放射性物质累计排泄量占给药量的 96.35%，其中粪便中总放射性物质的平均累积回收率为 77.16%，尿中总放射性物质的平均累积回收率为 19.19%。

特殊人群

年龄、体重

基于一项包括 105 例乳腺癌患者（年龄范围：27-69 岁，体重范围：40-117 kg）的群体药代动力学分析，年龄、体重对枸橼酸伏维西利的暴露量均没有显著影响。

儿童与青少年

本品尚无儿童与青少年人群的临床试验数据。

肝功能不全

枸橼酸伏维西利在肝脏代谢。在不同程度肝功能不全受试者中进行了一项药代动力学试验，数据表明，轻度肝功能不全（Child-Pugh A 级）对本品暴露量（ C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ ）无明显影响。枸橼酸伏维西利在轻度肝功能不全人群血浆中总药物的 C_{max} 升高了 9.49%， AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 降低了 4.78% 和 4.81%；游离药物的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别升高了 24.69%、8.44% 和 8.40%。在中度肝功能不全（Child-Pugh B 级）受试者中，枸橼酸伏维西利血浆总药物的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别降低了 16.74%、17.14% 和 15.70%，游离药物的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别升高了 47.77%、47.06% 和 49.62%。此外，基于一项包括 105 例乳腺癌患者的群体药代动力学分析，其中包括 20 例轻度肝功能不全患者（基于 NCI 分类：总胆红素 \leq ULN 和 $AST > ULN$ ，或总胆红素 $> 1.0-1.5 \times ULN$ 和任意水平 AST ），轻度肝功能不全对枸橼酸伏维西利的药代动力学未见明显影响。尚未在重度肝功能不全受试者中研究枸橼酸伏维西利的药代动力学。

肾功能不全

目前尚未获得肾功能不全患者中的药代动力学研究数据。

根据本品在 105 例肾功能正常或轻/中度不全的晚期乳腺癌患者（肾功能正常患者 79 例、轻度肾功能不全患者 25 例、中度肾功能不全患者 1 例）中的群体药代动力学分析，轻度肾功能不全对枸橼酸伏维西利的药代动力学未见明显影响。中度肾功能不全患者的数据较少，不足以评估其影响。尚无重度肾功能不全患者的研究数据。

遗传药理学

尚无本品的遗传药理学相关数据。

【临床试验】

枸橼酸伏维西利联合氟维司群

FCN-437c-III202 研究是一项多中心、随机双盲、对照 III 期临床研究，在既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的 HR+、HER2-局部晚期或转移性乳腺癌女性患者中评价了枸橼酸伏维西利联合氟维司群的有效性和安全性。

受试者按照 1:1 随机接受枸橼酸伏维西利联合氟维司群治疗（试验组）或安慰剂联合氟维司群治疗（对照组）。随机分层因素为：内脏转移（有 vs. 无）、内分

泌耐药类型（原发耐药 vs. 继发耐药 vs. 不适用（三线及以上受试者））和既往针对晚期乳腺癌靶向治疗或化疗（有 vs. 无）。所有受试者将持续治疗直至疾病进展、不可耐受的毒副作用、撤回知情同意、死亡。研究的主要有效性终点为独立影像评审委员会（IRC）根据 RECIST 1.1 版评估的无进展生存期（PFS），次要疗效终点包括研究者评估的 PFS、IRC 和研究者评估的客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、临床获益率（CBR）、缓解持续时间（DOR）、以及总生存期（OS）等。

共 319 例受试者随机入组，全部纳入意向治疗分析集（ITT）。基于 ITT 集，受试者中位年龄为 53 岁（范围：27-79 岁），137 例（42.9%）受试者基线美国东部肿瘤协作组（ECOG）体力状况评分为 0 分，200 例（62.7%）受试者基线时有内脏转移，所有受试者既往均接受过至少一线内分泌治疗，118 例（37.0%）受试者接受过针对晚期乳腺癌的化疗，172 例（53.9%）受试者为绝经后。两组受试者人口学和基线特征分布基本均衡。

有效性结果见表 5 和图 1， OS 数据尚未成熟（详见表 5 和图 1）。

表 5、 FCN-437c-III202 有效性数据总结（ITT 集）

	试验组 (n=160)	对照组 (n=159)
PFS (IRC 评估)		
事件数, n (%)	54 (33.8)	85 (53.5)
中位 PFS (月, 95% CI) ^[1]	11.0 (9.2, NA)	5.8 (4.0, 9.2)
风险比 (95% CI) ^[2]	0.515 (0.351, 0.734)	
单侧 P 值 ^[3]	0.0001	
PFS (研究者评估)		
事件数, n (%)	66 (41.3)	91 (57.2)
中位 PFS (月, 95% CI) ^[1]	9.2 (8.2, 11.0)	7.2 (4.8, 9.2)
风险比 (95% CI)	0.576 (0.413, 0.804)	
次要疗效终点 (IRC 评估)		
ORR (% , 95% CI)	21.9 (15.7, 29.1)	10.7 (6.4, 16.6)
CBR ^[4] (% , 95% CI)	52.5 (44.5, 60.4)	38.4 (30.8, 46.4)
DCR (% , 95% CI)	83.1 (76.4, 88.6)	71.1 (63.4, 78.0)
DOR (月, 95% CI) ^[1]	NA (NA, NA)	10.2 (7.4, NA)

CI=置信区间, NA=未达到。

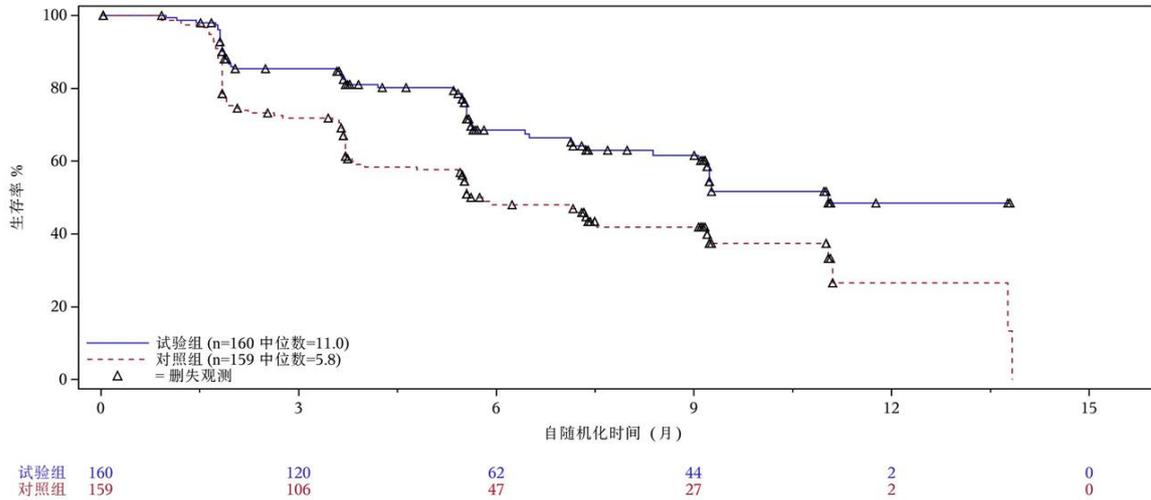
[1] 无进展生存和缓解持续时间的 Median, Q1, Q3 基于 Kaplan Meier 方法估计, 所对应的 95% 置信区间通过 Brookmeyer and Crowley 方法估计。

[2] 通过分层 Cox PH 模型估计。

[3] 分层对数秩检验。

[4] CBR 定义为经确认的 CR、PR 和 SD \geq 24 周的患者比例。

图 1 IRC 评估的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线 (ITT 集)



数据截至 2024 年 8 月 30 日，中位随访时间 22.6 个月，在 ITT 人群中收集到 IRC 评估的 191 例 PFS 事件，基于 IRC 评估的 PFS，试验组和对照组的 mPFS 分别为 14.0 个月 (95% CI: 11.0, 21.7) 和 5.6 个月 (95%CI: 4.8, 7.5)，名义单侧 $p \leq 0.0001$ ，HR 为 0.484 (95%CI: 0.359, 0.652)。基于研究者评估的 PFS，试验组和对照组的 mPFS 分别为 13.8 个月 (95% CI: 9.1, 16.5) 和 7.2 个月 (95% CI: 4.8, 7.4)，名义单侧 p 值 ≤ 0.0001 ，HR 为 0.519 (95%CI: 0.398, 0.678)。OS 数据尚未成熟。

枸橼酸伏维西利联合芳香化酶抑制剂

FCN-437c-III201 研究是一项多中心、随机双盲、安慰剂对照 III 期临床研究：评价 FCN-437c 联合来曲唑或阿那曲唑 \pm 戈舍瑞林对比安慰剂联合来曲唑或阿那曲唑 \pm 戈舍瑞林治疗 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌女性患者的有效性和安全性。

受试者按照 1:1 比例随机接受 FCN-437c (200mg，每日一次，连续服药 21 天，停药 7 天，每 28 天为一个周期) 联合来曲唑 (2.5mg，每日一次，连续给药，每 28 天为一个周期) 或阿那曲唑 (1.0mg，每日一次，连续给药，每 28 天为一个周期) \pm 戈舍瑞林 (试验组) 或安慰剂联合来曲唑或阿那曲唑 \pm 戈舍瑞林 (对照组) 治疗。随机分层因素为绝经状态 (绝经后；绝经前/围绝经期)、肝肺转移 (有；无)。所有受试者持续治疗直至疾病进展、不可耐受的毒副作用、撤回知情同意、死亡、妊娠、

开始新的抗肿瘤治疗、研究者判断需要停止治疗，或失访超过 3 个月等。研究的主要有效性终点为独立影像评审委员会（IRC）根据 RECIST1.1 版评估的 PFS），次要疗效终点包括研究者评估的 PFS、IRC 和研究者评估的 OR）、DCR、CBR、DOR、以及 OS 等。

共 417 例受试者随机入组，全部纳入意向治疗分析集（ITT）。基于 ITT 集，受试者中位年龄为 57.0 岁（范围：32-84），260 例（62.4%）的基线 ECOG 评分为 1 分，114（27.3%）例受试者入组时处在绝经前/围绝经期。397 例（95.2%）入组时临床分期为 IV 期，238 例（57.1%）受试者伴有内脏转移，86 例（20.6%）受试者仅存在骨转移。所有入组受试者中，106 例（25.4%）受试者既往辅助接受过内分泌治疗。FCN-437c 组和安慰剂组的基线特征均衡可比。

与安慰剂联合芳香化酶抑制剂相比，FCN-437c 联合芳香化酶抑制剂延长了受试者的 PFS。经研究者评估的 PFS 和 IRC 评估的 PFS 结论一致。联合治疗提高了 ORR、DCR 及 CBR，截至最新数据分析时 OS 数据尚未成熟（详见表 6 和图 2）。

表 6 FCN-437c-III201：有效性数据总结（ITT 集）

	试验组 (n=208)	对照组 (n=209)
PFS (IRC 评估)		
事件数, n (%)	53 (25.5)	80 (38.3)
中位 PFS (月, 95% CI) ^[1]	NA (NA, NA)	20.2 (16.4, NA)
风险比 (95% CI) ^[2]	0.545 (0.384, 0.773)	
单侧 P 值 ^[3]	0.0003	
PFS (研究者评估)		
事件数, n (%)	61 (29.3)	105 (50.2)
中位 PFS (月, 95% CI) ^[1]	NA (NA, NA)	16.6 (14.6, 20.3)
风险比 (95% CI)	0.491 (0.357, 0.675)	
次要疗效终点 (IRC 评估)		
ORR (% , 95% CI)	66.3 (59.5, 72.7)	39.2 (32.6, 46.2)
CBR ^[4] (% , 95% CI)	85.1 (79.5, 89.6)	77.5 (71.2, 83.0)
DCR (% , 95% CI)	94.7 (90.7, 97.3)	91.9 (87.3, 95.2)
DOR (月, 95% CI) ^[1]	NA (20.3, NA)	18.4 (12.9, NA)

CI=置信区间, NA=未达到。

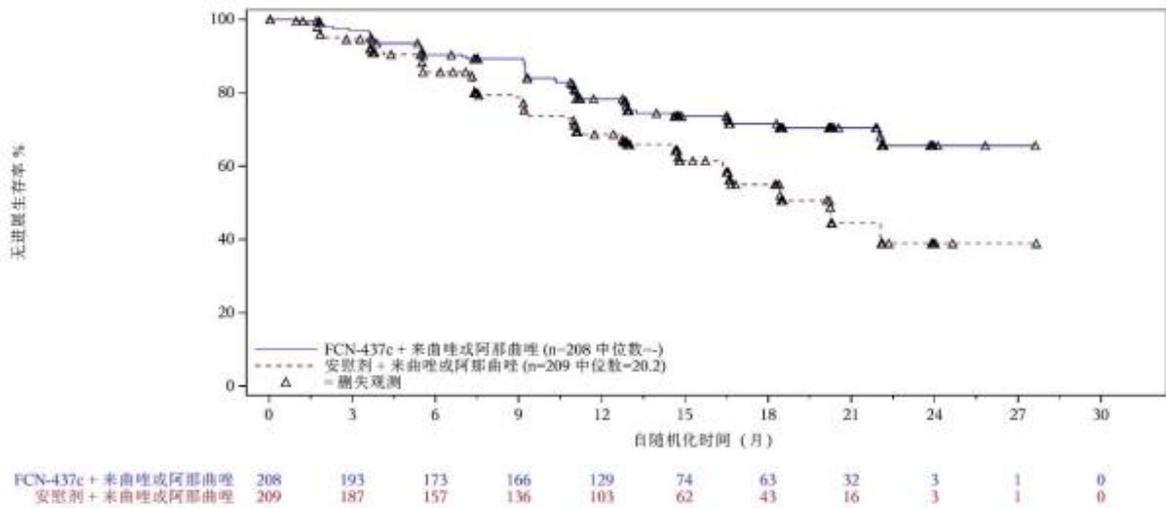
[1] 无进展生存和缓解持续时间的 Median, Q1, Q3 基于 Kaplan Meier 方法估计, 所对应的 95%置信区间通过 Brookmeyer and Crowley 方法估计。

[2] 通过分层 Cox PH 模型估计。

[3] 分层对数秩检验。

[4] CBR 定义为经确认的 CR、PR 和 SD≥24 周的患者的比例。

图 2 IRC 评估的无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线 (ITT 集)



【药理毒理】

药理作用

伏维西利是一种周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (CDK4 和 CDK6) 抑制剂。CDK4 和 CDK6 与细胞周期蛋白 D 结合后被激活，在细胞周期进程和细胞增殖信号传导通路中发挥着重要作用。细胞周期蛋白 D-CDK4/6 复合物通过视网膜母细胞瘤蛋白 (Rb) 的磷酸化调控细胞周期进程。

伏维西利可体外抑制 CDK4/6 激酶活性，降低 Rb 磷酸化水平，诱导细胞 G1 期阻滞，从而抑制 Rb 阳性肿瘤细胞的增殖。小鼠异种移植人肿瘤细胞模型伏维西利可引起肿瘤体积减小。乳腺癌异种移植模型中，伏维西利和雌激素抑制剂（如来曲唑、氟维司群）联合给药可导致肿瘤生长抑制增强。

毒理研究

遗传毒性

伏维西利 Ames 试验、体外 CHL 细胞染色体畸变试验结果为阴性，大鼠体内微核试验中，雄性动物 62.5 mg/kg 和 125 mg/kg 剂量下平均微核率增加。

生殖毒性

伏维西利尚未开展生育力毒性试验。大鼠 6 个月和犬 9 个月重复给药毒性试验中，大鼠≥15 mg/kg/天、犬≥0.3 mg/kg/天剂量下（根据 AUC 计算，约为人临床推荐剂量 200 mg/天的 1.08、0.05 倍），可见给药相关的睾丸、附睾器官重量下降，睾丸生精小管变性/萎缩，附睾管腔精子碎片增多和精子减少。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性剂量探索性试验中，妊娠大鼠在妊娠第 6~17 天经口给予伏维西利 10、30、50 mg/kg（根据 AUC 计算，约为人临床推荐剂量 200 mg/天的 0.56、1.55、2.18 倍），可见剂量相关性的母体体重下降、体重增量减少和胎仔体重降低，30 mg/kg 剂量下可见活胎数/率降低，50 mg/kg 剂量下可见早期吸收胎数/率、死胎数/率、总吸收胎数/率和着床后丢失数/率增加，活胎数/率降低，吸收胎或死胎的发生率为 100%。各剂量组活胎仔胎盘平均重量呈下降趋势。

致癌性

伏维西利尚未开展致癌性研究。

【贮藏】

遮光，密封，不超过 30℃ 保存。

打开后请在原包装中储存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯热封垫片瓶包装，内置固体药用高密度聚乙烯非织造布（泰维克）袋装干燥剂。

24 粒/瓶，1 瓶/盒；21 粒/瓶，1 瓶/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 YBH11062025

【批准文号】

(1) 25mg（按 $C_{29}H_{40}N_8OS$ 计）：国药准字 H20250023

(2) 100mg（按 $C_{29}H_{40}N_8OS$ 计）：国药准字 H20250024

【上市许可持有人】

名 称：锦州奥鸿药业有限责任公司

注册地址：辽宁省锦州市太和区松山大街 55 号

邮政编码：121013

电话号码：0416-3863131

传 真：0416-3885230

网 址：www.avancpharma.com

【生产企业】

企业名称：锦州奥鸿药业有限责任公司

生产地址：锦州市太和区松山大街 55 号

邮政编码：121013

电话号码：0416-3863131

传 真：0416-3885230

网 址：www.avancpharma.com