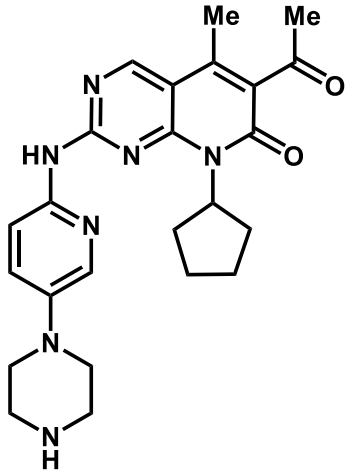
核准日期：2018 年 07 月 31 日
修订日期：2019 年 11 月 20 日；2020 年 06 月 24 日；2020 年 12 月 15 日；2021 年 08 月 09 日；
2021 年 10 月 26 日；2023 年 05 月 29 日；2024 年 01 月 22 日；2024 年 12 月 10 日；
2025 年 03 月 20 日；2025 年 07 月 01 日；2026 年 09 月 01 日

哌柏西利胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】
通用名称：哌柏西利胶囊
商品名称：爱博新® / IBRANCE®
英文名称：Palbociclib Capsules
汉语拼音：Paiboxili Jiaonang

【成份】
本品主要成份为哌柏西利
其化学名称为：
6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[[5-(1-哌嗪基) -2-吡啶基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
化学结构式：



分子式：$C_{24}H_{29}N_7O_2$
分子量：447.54
辅料名称：微晶纤维素、单水乳糖、羧甲基淀粉钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁

【性状】
本品为胶囊剂，内容物为类白色至黄色粉末。

【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）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌，应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。

【规格】
(1) 75 mg; (2) 100 mg; (3) 125 mg

【用法用量】
应由具抗癌药物使用经验的医生开始并监督本品治疗。

推荐剂量

哌柏西利的推荐剂量为 125 mg，每天一次，连续服用 21 天，之后停药 7 天（3/1 给药方案），28 天为一个治疗周期。治疗应当持续进行，除非患者不再有临床获益或出现不可接受的毒性。

当与哌柏西利联用时，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。

给药方法

口服。应与食物同服，最好随餐服药以确保哌柏西利暴露量一致（见【药代动力学】）。哌柏西利不得与葡萄柚或葡萄柚汁同服（见【药物相互作用】）。

哌柏西利胶囊应整粒吞服（吞服前不得咀嚼、压碎或打开胶囊）。如果胶囊出现破损、裂纹或其他不完整的情况，则不得服用。

应鼓励患者在每天大约相同的时间服药。如果患者呕吐或者漏服，当天不得补服。应照常进行下次服药。

剂量调整
建议根据个体安全性和耐受性调整哌柏西利的剂量。

出现某些不良反应时可能需要暂时中断/延迟给药和/或减低剂量，或永久停药来进行控制，请参照表 1、2 和 3 中提供的方案进行剂量调整（见【注意事项】和【不良反应】）。

表 1. 出现不良反应时哌柏西利剂量调整的建议

剂量水平	剂量
推荐剂量	125 mg/天
第一次降低剂量	100 mg/天
第二次降低剂量	75 mg/天*

*如需进一步降低剂量至 75 mg/天以下，则终止治疗。

在开始哌柏西利治疗前、每个治疗周期开始时、前 2 个治疗周期的第 15 天以及有临床指征时应监测全血细胞计数。

对于前 6 个治疗周期内发生最高严重程度为 1 或 2 级中性粒细胞减少症的患者，其后续周期的全血细胞计数监测时间应为每 3 个月一次、各周期开始之前以及有临床指征时。

建议在中性粒细胞绝对计数（Absolute Neutrophil Count, ANC）≥1,000/mm^3 且血小板计数

≥50,000/mm^3 时接受哌柏西利。

表 2. 哌柏西利的剂量调整和管理—血液学毒性

CTCAE 级别	剂量调整
1 或 2 级	无需调整剂量。
3 级 [a]	治疗周期的第 1 天： 暂停服用哌柏西利，直至恢复至≤2 级，并在 1 周内重复监测全血细胞计数。当恢复至≤2 级时，以*相同剂量*开始下一治疗周期。 前 2 个治疗周期的第 15 天： 如果第 15 天时为 3 级，以当前剂量继续服用哌柏西利，直至治疗周期结束，并在第 22 天重复监测全血细胞计数。 如果第 22 天时为 4 级，请参见下面 4 级事件剂量调整指南。 如果 3 级中性粒细胞减少症恢复时间较长（>1 周）或在后续治疗周期第 1 天复发，考虑降低剂量。
3 级 ANC[b]（<1000 至 500/mm^3）+ 发热 ≥38.5 ºC 和/或感染	任何时间： 暂停服用哌柏西利，直至恢复至≤2 级。 以下一个较低的剂量重新开始治疗。
4 级 [a]	任何时间： 暂停服用哌柏西利，直至恢复至≤2 级。 以下一个较低的剂量重新开始治疗。

按照 CTCAE 版本 4.0 分级。

ANC = 中性粒细胞绝对计数；CTCAE = 不良事件通用术语标准；LLN = 正常值下限。

[a] 表格适用于除淋巴细胞减少症以外的所有血液学不良事件（除非伴随临床事件，如机会性感染）

[b] ANC：1 级：ANC < LLN - 1500/mm^3；2 级：ANC 1000 - <1500/mm^3；3 级：ANC 500 - <1000/mm^3；4 级：ANC <500/mm^3。

表 3. 哌柏西利的剂量调整和管理—非血液学毒性

CTCAE 级别	剂量调整
1 或 2 级	无需调整剂量。
≥3 级非血液学毒性（如果治疗后仍然持续）	暂停给药，直至症状缓解至： • ≤1 级； • ≤2 级（如果认为对患者的安全无风险） 以下一个较低的剂量重新开始治疗。

按照 CTCAE 版本 4.0 分级。

CTCAE = 不良事件通用术语标准。

患有严重的间质性肺疾病（ILD）/肺部炎症的患者，永久停用哌柏西利。

特殊人群

老年人

≥65 岁的患者无需调整哌柏西利的剂量（见【药代动力学】）。

儿科人群
尚无在儿科人群中使用本品治疗乳腺癌的相关数据。尚未确定本品在 18 岁以下的儿童和青少年中的疗效。当前可用的数据见【不良反应】和【药代动力学】。

肝功能损害
轻度或中度肝功能损害患者（Child-Pugh A 级和 B 级）无需调整哌柏西利的剂量。重度肝功能损害（Child-Pugh C 级）患者的推荐剂量为 75 mg，每天一次，采用 3/1 给药方案（见【注意事项】和【药代动力学】）。

肾功能损害
轻度、中度或重度肾功能损害患者（肌酐清除率 [Creatinine Clearance, CrCl] ≥15 mL/min）无需调整哌柏西利的剂量。需要血液透析患者的数据不充分，无法对该人群提供任何剂量调整建议（见【注意事项】和【药代动力学】）。

与 CYP3A 强效抑制剂合用时的剂量调整
避免伴随使用 CYP3A 强效抑制剂，考虑替换为没有或只有微弱 CYP3A 抑制作用的其他伴随用药。如果患者必须合用 CYP3A 强效抑制剂，则将哌柏西利的剂量减少至 75 mg，每天一次。如果停用强效抑制剂，则将哌柏西利的剂量增加至开始使用 CYP3A 强效抑制剂之前的剂量（在抑制剂的 3 至 5 个半衰期后）（见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

【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哌柏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。

安全性特征概要

哌柏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哌柏西利与内分泌疗法联合治疗（527 例与来曲唑联用和 345 例与氟维司群联用）的 872 例患者的合并数据 [包括研究 PALOMA-1 (A5481003)，研究 PALOMA-2 (A5481008)，研究 PALOMA-3 (A5481023)]。

临床研究中，接受哌柏西利治疗的患者报告的最常见（≥20%）的任何级别的不良反应为中性粒细胞减少症、感染、白细胞减少症、疲乏、恶心、口腔炎、贫血、腹泻、脱发和血小板减少症。哌柏西利的最常见（≥2%）的 ≥3 级不良反应为中性粒细胞减少症、白细胞减少症、感染、贫血、天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高、疲乏和丙氨酸氨基转移酶（ALT）增高。

在研究 PALOMA-2 中评估了哌柏西利（125 mg/天）联合来曲唑（2.5 mg/天）治疗对照安慰剂联合来曲唑治疗的安全性。哌柏西利联合来曲唑的中位治疗持续时间为 19.8 个月，而安慰剂联合来曲唑的中位治疗持续时间为 13.8 个月。在接受哌柏西利联合来曲唑治疗的患者中，有 36% 的患者因任何级别的不良反应而减量。43/444（9.7%）例接受哌柏西利联合来曲唑治疗的患者以及 13/222（5.9%）例接受安慰剂联合来曲唑治疗的患者发生了与不良反应相关的永久停药。导致接受哌柏西利联合来曲唑治疗的患者永久停药的不良反应包括中性粒细胞减少症

（1.1%）和丙氨酸转氨酶升高（0.7%）。

不良反应列表

表 4 报告了 3 项随机研究 [研究 PALOMA-1 (A5481003)，研究 PALOMA-2 (A5481008)，研究 PALOMA-3 (A5481023)] 的合并数据集中的不良反应。最终总生存期（OS）分析时，合并数据集中哌柏西利治疗的中位持续时间为 14.8 个月。

表 5 报告了 3 项随机研究的合并数据集中的实验室检查异常。

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（≥1/10）、常见（≥1/100 至 <1/10）和偶见（≥1/1,000 至 <1/100）。

表 4. 基于 3 项随机研究（N=872）合并数据集及上市后经验的不良反应

系统器官分类 **频率** **首选术语**[a]	**所有级别** **n (%)**	**3 级** **n (%)**	**4 级** **n (%)**
感染和侵染类疾病			
十分常见			
感染[b]	516 (59.2)	49 (5.6)	8 (0.9)
血液及淋巴系统疾病			
十分常见			
中性粒细胞减少症[c]	716 (82.1)	500 (57.3)	97 (11.1)
白细胞减少症[d]	424 (48.6)	254 (29.1)	7 (0.8)
贫血[e]	258 (29.6)	45 (5.2)	2 (0.2)
血小板减少症[f]	194 (22.2)	16 (1.8)	4 (0.5)
常见			
发热性中性粒细胞减少症	12 (1.4)	10 (1.1)	2 (0.2)
代谢及营养类疾病			
十分常见			
食欲下降	152 (17.4)	8 (0.9)	0 (0.0)
各类神经系统疾病			
常见			
味觉障碍	79 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼器官疾病			
常见			
视物模糊	48 (5.5)	1 (0.1)	0 (0.0)
流泪增加	59 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
干眼	36 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管与淋巴管类疾病			
常见			
静脉血栓栓塞[j]	28 (3.2)	11 (1.3)	7 (0.8)
呼吸系统、胸及纵隔疾病			
常见			

表 4. 基于 3 项随机研究（N=872）合并数据集及上市后经验的不良反应

系统器官分类 **频率** **首选术语[a]**	**所有级别** **n (%)**	**3 级** **n (%)**	**4 级** **n (%)**
鼻衄	77 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
间质性肺疾病 (ILD)/肺部炎症[i]	12 (1.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃肠系统疾病			
十分常见			
口腔炎[g]	264 (30.3)	8 (0.9)	0 (0.0)
恶心	314 (36.0)	5 (0.6)	0 (0.0)
腹泻	238 (27.3)	9 (1.0)	0 (0.0)
呕吐	165 (18.9)	6 (0.7)	0 (0.0)
皮肤及皮下组织类疾病			
十分常见			
皮疹[h]	158 (18.1)	7 (0.8)	0 (0.0)
脱发	234 (26.8)	N/A	N/A
皮肤干燥	93 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
常见			
掌跖红肿综合征	16 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
偶见			
皮肤红斑狼疮	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形性红斑	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性疾病及给药部位各种病况			
十分常见			
疲乏	362 (41.5)	23 (2.6)	2 (0.2)
乏力	118 (13.5)	14 (1.6)	1 (0.1)
发热	115 (13.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
各类检查			
十分常见			
ALT 升高	92 (10.6)	18 (2.1)	1 (0.1)
AST 升高	99 (11.4)	25 (2.9)	0 (0.0)
常见			
血肌酐升高	57 (6.5)	3 (0.3)	2 (0.2)

ALT=丙氨酸氨基转移酶；AST=天冬氨酸氨基转移酶；ILD=间质性肺病；N/n=患者人数；N/A=不适用。

[a] 按照 17.1 版 MedDRA 列出首选术语（Preferred Term, PT）。

[b] 感染包括系统器官分类感染和侵染类疾病部分的所有 PT。

[c] 中性粒细胞减少症包括以下 PT：中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数降低。

[d] 白细胞减少症包括以下 PT：白细胞减少症、白细胞计数降低。

[e] 贫血包括以下 PT：贫血、血红蛋白降低、血细胞比容降低。

[f] 血小板减少症包括以下 PT：血小板减少症、血小板计数降低。

[g] 口腔炎包括以下 PT：阿弗他性口腔黏膜炎、唇炎、舌炎、舌痛、口腔溃疡、粘膜炎症、口腔疼痛、口咽不适感、口咽疼痛、口腔黏膜炎。

[h] 皮疹包括以下 PT：皮疹、斑丘疹、皮疹瘙痒、红斑皮疹、丘疹样皮疹、皮炎、痤疮样皮炎、毒性斑疹。

[i] 间质性肺疾病 (ILD)/肺部炎症包含标准 MedDRA 分析查询中间质性肺疾病（狭义）已纳入的 PTs。

[j] 静脉血栓栓塞包括以下 PT：肺栓塞、栓塞、深静脉血栓、周围栓塞、血栓形成。

表 5. 基于 3 项随机研究（N=872）合并数据集的实验室检查异常

	哌柏西利+来曲唑/氟维司群			对照组*		
实验室检查异常	**所有级别 %**	**3级 %**	**4级 %**	**所有级别 %**	**3级 %**	**4级 %**
WBC 减少	97.4	41.8	1.0	26.2	0.2	0.2
中性粒细胞减少	95.6	57.5	11.7	17.0	0.9	0.6
血肌酐升高	95.5	1.6	0.3	86.8	0.0	0.0
贫血	80.1	5.6	N/A	42.1	2.3	N/A
血小板减少	65.2	1.8	0.5	13.2	0.2	0.0
AST 升高	55.5	3.9	0.0	43.3	2.1	0.0
ALT 升高	46.1	2.5	0.1	33.2	0.4	0.0

WBC-白细胞；AST-天冬氨酸氨基转移酶；ALT-丙氨酸氨基转移酶；N-患者人数；N/A-不适用。

注：实验室检查结果按照 NCI CTCAE 版本 4.0 严重程度级别分级。

* 来曲唑或氟维司群。

在 PALOMA-2 和 PALOMA-3 两项研究中，纳入了 200 例亚裔患者。在接受哌柏西利的亚裔患者中报告的 3 级或 4 级中性粒细胞减少症和白细胞减少症发生率高于非亚裔患者，因而在亚裔患者中的剂量中断、剂量减少和周期延迟发生频率也略高于非亚裔患者，但通过方案规定的剂量调整可控制总体安全性，亚裔患者与非亚裔患者具有相似的中位治疗持续时间。根据对已有的哌柏西利剂量暴露、安全性和疗效数据进行的累积分析，将 125mg 每日一次作为亚裔患者的起始剂量是恰当的。需根据患者个体的安全性和耐受性，严格遵循说明书调整哌柏西利剂量。

特定不良反应的描述

总体而言，3 项随机研究中有 716 例（82.1%）无论以何种联用方案接受哌柏西利治疗的患者报告了任何级别的中性粒细胞减少症，其中分别有 500 例（57.3%）和 97 例（11.1 %）患者报告 3 级和 4 级中性粒细胞减少症（见表 4）。

3 项随机临床研究中，至首次发生任何级别中性粒细胞减少症的中位时间为 15 天（12-700 天），≥3 级中性粒细胞减少症的中位持续时间为 7 天。

0.9% 接受哌柏西利与氟维司群联用和 1.7% 接受哌柏西利与来曲唑联用的患者报告了发热性中性粒细胞减少症。

在总体临床研究中，大约 2% 接受哌柏西利治疗的患者曾报告过发热性中性粒细胞减少症。

儿科人群

研究 A5481092 已在 79 例实体瘤（包括复发/难治性尤文肉瘤 [EWS]）儿科患者中评估了哌柏西利联合化疗的研究，哌柏西利在该儿科人群中的安全性特征与已知的成人人群中的安全性特征一致。

【禁忌】
对活性成分或章节【成份】项下所列的任一辅料过敏者禁用。
禁止使用含圣约翰草的制品（见【药物相互作用】）。

【注意事项】
绝经前/围绝经期女性

鉴于芳香化酶抑制剂的作用机制，绝经前/围绝经期女性接受哌柏西利与芳香化酶抑制剂联合治疗时，必须进行卵巢切除或使用促黄体生成激素释放激素（Luteinizing Hormone Releasing Hormone, LHRH）激动剂抑制卵巢功能。哌柏西利联合氟维司群用于绝经前/围绝经期女性的研究中，仅与 LHRH 激动剂联合用药。

危重内脏疾病（转移）

尚未在危重的有内脏疾病（转移）患者中研究哌柏西利的疗效和安全性（见【临床试验】）。

血液学毒性

中性粒细胞减少症是临床研究中最常报告的不良反应，临床研究中大约有 2%的接受哌柏西利治疗的患者曾报告过发热性中性粒细胞减少症，并报告了 1 例中性粒细胞减少性败血症引起的死亡。应在哌柏西利治疗开始前、每个周期开始时、前两个周期的第 15 天以及出现临床指征时监测全血细胞计数。对于出现 3 或 4 级中性粒细胞减少症的患者，建议中断给药、减少剂量或延迟开始治疗周期，并进行密切监测。（见【用法用量】和【不良反应】）。医生应告知患者立即报告任何发热事件。

间质性肺疾病/肺部炎症

用细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6（CDK4/6）抑制剂（包括哌柏西利）与内分泌治疗联用治疗的患者，可能会发生严重，威胁生命或致命的间质性肺疾病（ILD）和/或肺部炎症。

在整个临床试验（PALOMA-1，PALOMA-2，PALOMA-3）中，接受哌柏西利治疗的患者中有 1.4%患有任何级别的 ILD /肺部炎症，有 0.1%患有 3 级，并且没有 4 级或致命病例的报道。在上市后还观察到了其他 ILD /肺部炎症病例，并报告有死亡病例（见【不良反应】）。

监测患者的肺部症状，提示 ILD /肺部炎症（例如，低氧，咳嗽，呼吸困难）。对于有新的或恶化的呼吸道症状且怀疑已发展为肺部炎症的患者，应立即中断哌柏西利并评估患者。重度 ILD 或肺部炎症患者应永久停用哌柏西利（见【用法用量】）。

感染

因为哌柏西利具有骨髓抑制特性，其可使患者易于出现感染。

多项随机研究报道了哌柏西利组患者的感染率高于各自的对照组患者。分别有 5.6% 和 0.9% 的接受哌柏西利任何联用方案治疗的患者发生了 3 级和 4 级感染（见【不良反应】）。

应监测患者的感染体征和症状并且适当时应给予治疗（见【用法用量】）。

患者在出现任何骨髓抑制或感染体征或症状时立即报告，例如发热、寒战、头晕、气短、无力或出血和/或瘀伤倾向加重。

静脉血栓栓塞

在接受本品治疗的患者中已有静脉血栓栓塞事件的报告（见【不良反应】）。应监测患者-深静脉血栓形成和肺栓塞的体征和症状，并给予适当治疗。

肝功能损害

中度或重度肝功能损害患者应慎用哌柏西利，并密切监测毒性体征（见【用法用量】和【药代动力学】）。

肾功能损害

中度或重度肾功能损害患者应慎用哌柏西利，并密切监测毒性体征（见【用法用量】和【药代动力学】）。

与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂联合治疗

强效 CYP3A4 抑制剂可导致毒性增加（见【药物相互作用】）。哌柏西利治疗期间应避免与强效 CYP3A 抑制剂合用。仅在认真评估潜在获益和风险后才可考虑同时使用。如不能避免与强效 CYP3A 抑制剂同时使用，应将哌柏西利的剂量降至 75 mg 每天一次。停止使用强效抑制剂时，应将哌柏西利的剂量(抑制剂的 3-5 个半衰期后)增加至开始使用强效 CYP3A 抑制剂前的剂量（见【药物相互作用】）。

与 CYP3A 诱导剂同时使用可导致哌柏西利的暴露量降低，所以有缺乏疗效的风险。因此，应避免哌柏西利与强效 CYP3A4 诱导剂合用。哌柏西利与中效 CYP3A 诱导剂同时使用时无需调整剂量（见【药物相互作用】）。

有生育能力的女性或其配偶

有生育能力的女性或其男性配偶在使用哌柏西利治疗期间必须使用一种高效的避孕方法（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

乳糖

哌柏西利含乳糖。存在半乳糖不耐症、总乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良症等罕见遗传疾病的患者不得服用哌柏西利。

钠

本品每粒胶囊含钠少于 1 mmol（23 mg），即基本上认为是“无钠的”。

对驾驶和操作机器能力的影响

哌柏西利对驾驶和操作机器能力的影响很小。但是，哌柏西利可能引起疲乏，患者在驾驶或操作机器时应谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
有生育能力的女性/避孕

接受本药品治疗的有生育能力的女性或其男性配偶，应在治疗期间以及完成治疗后分别至少 3 周（女性）或 14 周（男性）内采取充分的避孕措施（如，双重屏障避孕）（见【药物相互作用】）。

妊娠

尚缺乏关于孕妇使用哌柏西利的数据或数据有限。动物研究显示哌柏西利具有生殖毒性（见【药理毒理】）。不建议孕妇和未采取避孕措施的有生育能力的女性使用哌柏西利。

哺乳

尚未在人体或动物中进行相关研究以评价哌柏西利对乳汁生成的影响、是否存在于母乳中或对母乳喂养婴儿的影响。尚不清楚哌柏西利是否会分泌至人类乳汁中。接受哌柏西利治疗的患者不应哺乳。

生育力

在非临床生殖毒性研究中，未发现对大鼠的发情周期（雌性）或交配和生育力（雄性和雌性）有影响。尚未获得对人类生育力影响的临床数据。根据非临床安全性研究中雄性生殖器官的变化（睾丸曲细精管变性、附睾精子减少、精子活力和密度降低以及前列腺分泌减少），哌柏西利治疗可能会损害男性的生育力（见【药理毒理】）。因此，男性在开始哌柏西利治疗前应考虑保存精液。

【儿童用药】
尚未确定哌柏西利在 18 岁以下的儿童和青少年患者中的安全性和疗效。尚无相关数据。

【老年用药】
在 PALOMA-2 研究中接受哌柏西利治疗的 444 例患者中，181（41%）例患者 ≥65 岁，48（11%）例患者 ≥75 岁。未发现上述患者与年轻患者在哌柏西利的安全性或有效性方面存在差异。65 岁及以上患者无需调整哌柏西利的剂量（见【药代动力学】）。

【药物相互作用】
哌柏西利主要被 CYP3A 和磺基转移酶（Sulphotransferase, SULT）SULT2A1 代谢。在体内，哌柏西利是 CYP3A 的时间-依赖性弱抑制剂。

其它药品对哌柏西利药代动力学的影响

CYP3A 抑制剂的影响
同时给予多剂量 200 mg 伊曲康唑与单剂量 125 mg 哌柏西利，相对于单独给予单剂量 125 mg 哌柏西利，哌柏西利的全身暴露量（AUC_{inf}）和峰浓度（C_{max}）分别增加了约 87% 和 34%。

应避免与强效 CYP3A 抑制剂合用，包括但不限于：克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、酮康唑、洛匹那韦/利托那韦、奈法唑酮、奈非那韦、泊沙康唑、沙奎那韦、特拉匹韦、泰利霉素、伏立康唑和葡萄柚或葡萄柚汁（见【用法用量】和【注意事项】）。

与轻度和中度 CYP3A 抑制剂合用时无需调整剂量。

CYP3A 诱导剂的影响
同时给予多剂量 600 mg 利福平与单剂量 125 mg 哌柏西利，相对于单独给予单剂量 125 mg 哌柏西利，哌柏西利 AUC_{inf} 和 C_{max} 分别降低了约 85% 和 70%。

应避免与强效 CYP3A 诱导剂合用，包括但不限于：卡马西平、恩杂鲁胺、苯妥英、利福平和圣约翰草（见【禁忌】和【注意事项】）。

同时给予多剂量每天 400 mg 莫达非尼（一种中效 CYP3A 诱导剂）与单剂量 125 mg 哌柏西利，相对于单独给予单剂量 125 mg 哌柏西利，哌柏西利 AUC_{inf} 和 C_{max} 分别降低了约 32% 和 11%。与中效 CYP3A 诱导剂合用时无需调整剂量（见【注意事项】）。

抗酸药的影响

餐后（摄入中脂餐）同时给予多剂量质子泵抑制剂（Proton Pump Inhibitor, PPI）雷贝拉唑与单剂量 125 mg 哌柏西利，相对于单独给予单剂量 125 mg 哌柏西利，哌柏西利 C_{max} 降低了 41%，但对 AUC_{inf} 的影响有限（降低了 13%）。

空腹条件下同时给予多剂量质子泵抑制剂（PPI）雷贝拉唑与单剂量 125 mg 哌柏西利，哌柏西利 AUC_{inf} 和 C_{max} 分别降低了 62% 和 80%。因此，哌柏西利应与食物同服，最好随餐服用（见【用法用量】和 【药代动力学】）。

鉴于 H2 受体拮抗剂和局部抗酸剂与 PPI 相比对胃内 pH 的影响较小，哌柏西利与食物同服时，预期 H2 受体拮抗剂或局部抗酸剂对哌柏西利的暴露量无临床相关影响。

哌柏西利对其它药品药代动力学的影响

在每天给予 125 mg 达到稳态后，哌柏西利是一种弱的时间-依赖性 CYP3A 抑制剂。与咪达唑仑单独给药相比，多剂量哌柏西利与咪达唑仑同时给药时，咪达唑仑 AUC_{inf} 和 C_{max} 值分别增加了 61% 和 37%。

治疗指数狭窄的敏感 CYP3A4 底物（如，阿芬太尼、环孢素、双氢麦角胺、麦角胺、依维莫司、芬太尼、匹莫齐特、奎尼丁、西罗莫司和他克莫司）与哌柏西利同时使用时可能需要降低剂量，因为哌柏西利可增加它们的暴露量。

哌柏西利与来曲唑之间的药物相互作用

一项乳腺癌患者临床研究的药物相互作用（Drug-Drug Interaction, DDI）评价部分的数据表明，哌柏西利与来曲唑联用时，两种药品之间无药物相互作用。

他莫昔芬对哌柏西利暴露量的影响

在健康男性受试者中进行的一项 DDI 研究的数据表明，单剂量哌柏西利与多剂量他莫昔芬同时给药，与哌柏西利单独给药时的暴露量相当。

哌柏西利与氟维司群之间的药物相互作用

在乳腺癌患者中进行的一项临床研究的数据表明，哌柏西利与氟维司群联用时，两种药品之间无临床相关药物相互作用。

哌柏西利与口服避孕药之间的药物相互作用

尚未对哌柏西利与口服避孕药之间的 DDI 进行研究（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

与转运蛋白的体外研究

根据体外研究数据，预计哌柏西利抑制肠道 P-糖蛋白（P-Glycoprotein, P-gp）和乳腺癌耐药蛋白质（Breast Cancer Resistance Protein, BCRP）介导的转运。因此，哌柏西利与 P-gp （如，地高辛、达比加群、秋水仙碱）或 BCRP（如，普伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、柳氮磺胺吡啶）的底物类药品合并用药可增加它们的治疗作用和不良反应。

根据体外研究数据，哌柏西利可抑制摄取转运体有机阳离子转运蛋白 OCT1，因此可增加该转运蛋白的底物类药品（如，二甲双胍）的暴露量。

哌柏西利与他汀类药物之间的药物相互作用

哌柏西利与他汀类药物（CYP3A4 和/或 BCRP 的底物）合并用药可能因他汀类药物血浆浓度升高而增大出现横纹肌溶解症的风险。已有报道称，哌柏西利与辛伐他汀或阿托伐他汀合并用药后出现横纹肌溶解症病例（包括致死性病例）。

【药物过量】
尚无针对哌柏西利的特效解毒药。如果哌柏西利用药过量，可能出现胃肠道（如，恶心、呕吐）和血液学（如，中性粒细胞减少症）毒性，应给予一般的支持性治疗。

【临床试验】
随机 III 期研究 PALOMA-2：哌柏西利与来曲唑联用作为雌激素受体（ER）阳性、HER2 阴性的晚期或转移性乳腺癌患者初始内分泌治疗

在 ER 阳性、HER2 阴性的不能通过手术切除或放疗治愈的局部晚期乳腺癌患者或既往未接受过针对转移灶的全身治疗的晚期乳腺癌患者中进行了一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心研究，评价了哌柏西利与来曲唑联用和来曲唑与安慰剂联用的疗效。

共计 666 例绝经后妇女以 2:1 的比例随机分配至哌柏西利 + 来曲唑组或安慰剂 + 来曲唑组，并按病灶部位（内脏、非内脏）、从完成（新）辅助治疗至疾病复发的无病间期（新发转移、≤12 个月、>12 个月）、既往（新）辅助抗肿瘤治疗的类型（既往激素治疗、无既往激素治疗）分层。研究排除了存在晚期、症状性、内脏转移，短期内可能出现危及生命的并发症（包括大量积液无法控制 [胸膜积液、心包液、腹膜积液]、肺淋巴管炎以及肝脏受累面积超过 50%）的患者。

患者持续接受分配的治疗，直到发生客观疾病进展、症状恶化、不可接受的毒性、死亡或撤销同意书，以先发生者为准。不允许治疗组间交叉治疗。

哌柏西利 + 来曲唑组与安慰剂 + 来曲唑组之间患者的基线人口统计学以及预后特征具有可比性。入组本研究的患者的中位年龄为 62 岁（范围：28-89岁），多数患者为白种人（78%），且多数患者的美国东部肿瘤协作组（ECOG）体力状态（PS）为 0 或 1（98%）。在诊断为晚期乳腺癌前，48.3% 患者接受过化疗和 56.3% 患者接受过抗激素治疗， 37.2% 的患者既往未接受过全身治疗。大多数患者（97.4%）在基线时有转移病灶，23.6% 的患者只有骨转移，49.2% 的患者有内脏转移。

研究的主要终点是由研究者按照实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1 评估的无进展生存期（Progression-Free Survival, PFS）。次要疗效终点包括客观缓解率（Objective Response Rate, ORR）、临床获益缓解（Clinical Benefit Response, CBR）、安全性和生活质量（Quality of Life, QoL）变化。

数据截止日期至 2016 年 2 月 26 日时，研究达到了主要终点。风险比（Hazard Ratio, HR）为 0.576（95% CI：0.46, 0.72)，单侧分层对数秩检验 p 值 <0.000001。额外 15 个月的随访（数据截止日期：2017 年 5 月 31 日）后，对主要和次要终点进行了更新分析。共计观察到 405 例 PFS 事件；哌柏西利 + 来曲唑组 245 例事件（55.2%），对照组 160 例事件（72.1%）。

表 6 根据研究者评估和独立审查，依据 PALOMA-2 研究中的主要和更新分析，列出了疗效结

果。

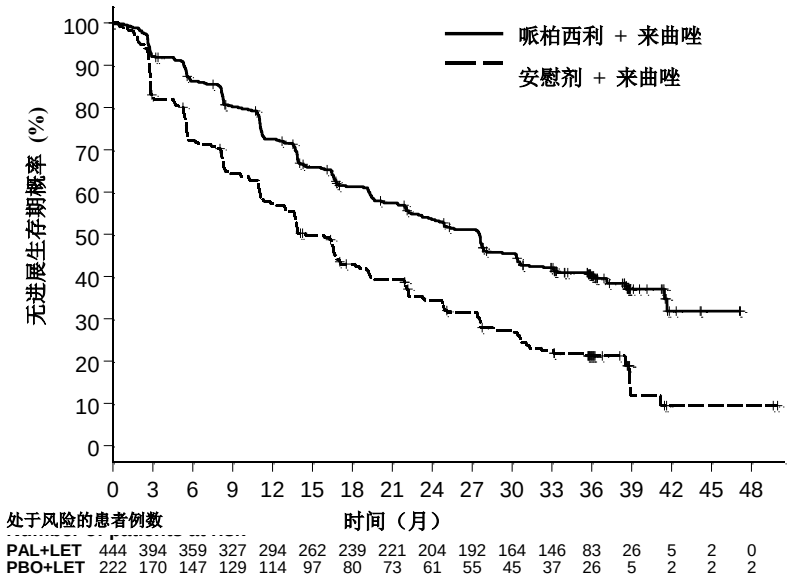
表 6. 基于主要和更新截止日期的 PALOMA-2 疗效结果（意向治疗人群）

	主要分析（2016 年 2 月 26 日截止）		更新分析（2017 年 5 月 31 日截止）	
	哌柏西利 + 来曲唑（N=444）	**安慰剂 + 来曲唑（N=222）**	**哌柏西利 + 来曲唑（N=444）**	**安慰剂 + 来曲唑（N=222）**
基于研究者评估的无进展生存期				
事件数（%）	194（43.7）	137 (61.7)	245 (55.2)	160 (72.1)
中位 PFS［月数(95%CI)］	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)	27.6 (22.4, 30.3)	14.5 (12.3, 17.1)
风险比［（95% CI）和 p 值］	0.576 (0.463, 0.718), p<0.000001		0.563 (0.461, 0.687), p<0.000001	
基于独立评估的无进展生存期				
事件数（%）	152 (34.2)	96 (43.2)	193 (43.5)	118 (53.2)
中位 PFS［月数（95% CI）］	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)	35.7 (27.7, 38.9)	19.5 (16.6, 26.6)
风险比（95% CI）和单侧 p 值	0.653 (0.505, 0.844), p=0.000532		0.611 (0.485, 0.769), p=0.000012	
OR* [% (95% CI)]	46.4 (41.7, 51.2)	38.3 (31.9, 45.0)	47.5 (42.8, 52.3)	38.7(32.3, 45.5)
OR*（可测量疾病） [% (95% CI)]	60.7 (55.2, 65.9)	49.1 (41.4, 56.9)	62.4 (57.0, 67.6)	49.7 (42.0, 57.4)
CBR* [% (95% CI)]	85.8 (82.2, 88.9)	71.2 (64.7, 77.0)	85.6 (82.0, 88.7)	71.2 (64.7, 77.0)

N=患者人数；CI=置信区间；NE=不可估计；OR=客观缓解；CBR=临床获益缓解；PFS=无进展生存期。
*次要终点结果基于根据 RECIST 1.1 证实和未经证实的缓解。

下图 1 列出了基于更新截止日期 2017 年 5 月 31 日的 PFS Kaplan-Meier 曲线。

图 1. PALOMA-2 研究—无进展生存期（研究者评估，意向治疗人群）的 Kaplan-Meier 曲线 （2017 年 5 月 31 日）



PAL=哌柏西利；LET=来曲唑；PBO=安慰剂。

基于预后因素和基线特征进行一系列预先定义的亚组 PFS 分析以考察治疗效果的内部一致性。主要和更新分析中，在所有个体患者亚组（按分层因素以及基线特征定义）中观察到了哌柏西利 + 来曲唑组可降低疾病进展风险或死亡风险。

基于截至日期 2017 年 5 月 31 日的数据，在以下亚组中继续观察到风险降低：（1）内脏转移患者（HR = 0.62 [95% CI:0.47, 0.81]，中位无进展生存期 [median Progression-Free Survival, mPFS] 为 19.3 个月与 12.3 个月），或不伴内脏转移的患者(HR = 0.50 [95% CI:0.37, 0.67]，mPFS 35.9 个月与 17.0 个月），（2）仅发生骨转移的患者 (HR = 0.41 [95% CI:0.26, 0.63]，mPFS 36.2 个月与 11.2 个月）或没有仅骨转移的患者 （HR = 0.62 [95% CI:0.50, 0.78], mPFS 为 24.2 个月与 14.5 个月）。与之相似，在 512 例通过免疫组化（Immunohistochemistry, IHC）检测肿瘤 Rb 蛋白质表达结果呈阳性的患者中，观察到哌柏西利 + 来曲唑的疾病进展或死亡风险下降(HR = 0.543 [95% CI:0.433, 0.681], mPFS 为 27.4 个月与 13.7 个月)。IHC 肿瘤 Rb 蛋白表达阴性的 51 例患者中，哌柏西利 + 来曲唑组与安慰剂 + 来曲唑组组间差异不具有统计显著性（HR 为 0.868 [95% CI: 0.424, 1.777], mPFS 23.2 与 18.5 个月）。

基于截止日期 2017 年 5 月 31 日的数据，在伴或不伴内脏疾病的患者亚组中评估的其它疗效指标（OR 和 至首次肿瘤缓解时间 [TTR]）见表 7。

表 7. PALOMA–2 研究中内脏疾病或非内脏疾病患者的疗效结果（意向治疗人群；截止日期 2017 年 5 月 31 日）

	内脏疾病		非内脏疾病	
	哌柏西利 + 来曲唑 （N=214）	安慰剂 + 来曲唑 （N=110）	哌柏西利 + 来曲唑 （N=230）	安慰剂 + 来曲唑 （N=112）
OR [% (95% CI)]	59.8 (52.9, 66.4)	46.4 (36.8, 56.1)	36.1 (29.9, 42.7)	31.3 (22.8, 40.7)
TTR，中位数[月数(范围)]	5.4 (2.0, 30.4)	5.3 (2.6, 27.9)	3.0 (2.1, 27.8)	5.5 (2.6, 22.2)

N= 患者人数；CI= 置信区间；OR= 客观缓解，基于根据 RECIST 1.1 证实和未经证实的缓解；TTR= 至首次肿瘤缓解时间。

进行更新分析时，哌柏西利 + 来曲唑组和安慰剂 + 来曲唑组随机分组至第二次后续治疗的中位时间分别为 38.8 个月和 28.8 个月，HR 0.73 (95% CI: 0.58, 0.91)。

PALOMA-2 研究的最终 OS 分析的结果见表 8。在 90 个月中位随访时间之后，最终 OS 结果没有统计学显著性。OS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 2。

表 8. PALOMA-2（意向治疗人群）– 最终总生存期结果

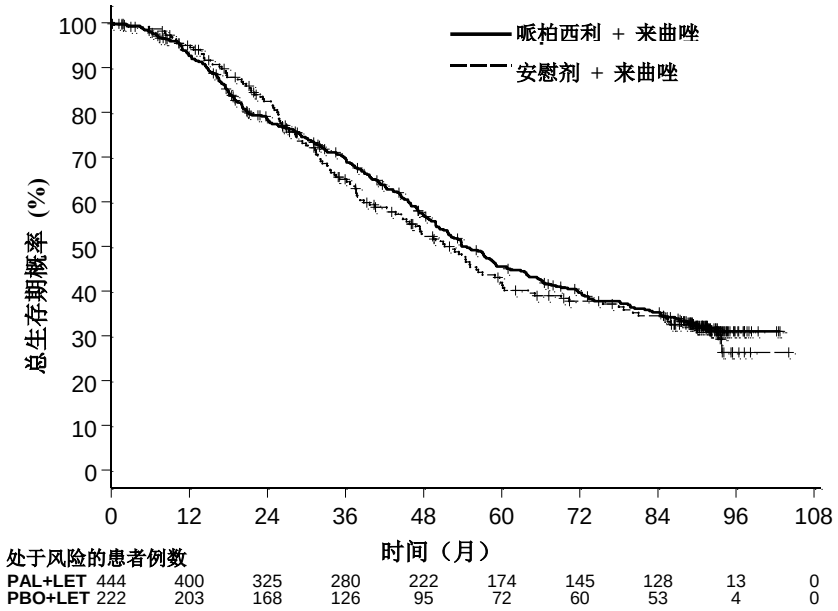
最终总生存期(OS) （截止日期 2021 年 11 月 15 日）		
	IBRANCE + 来曲唑 (N=444)	安慰剂 + 来曲唑 (N=222)
事件数量 (%)	273 (61.5)	132 (59.5)
随访中剩余的受试者人数(%)	112 (25.2)	43 (19.4)
中位 OS（月数 [95% CI]）	53.9 (49.8, 60.8)	51.2 (43.7, 58.9)
风险比 (95% CI) 和 p 值†	0.956 (0.777, 1.177), p=0.6755†*	

CI=置信区间。

* 没有统计学显著性。

† 通过按随机化疾病部位（内脏 vs 非内脏）分层的对数秩检验得出双侧 p 值。

图 2.　总生存期的 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）- PALOMA-2



PAL=哌柏西利；LET=来曲唑；PBO=安慰剂

【药理毒理】

药理作用

哌柏西利是细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）4 和 6 的抑制剂。周期蛋白 D1 和 CDK4/6 位于细胞增殖信号通路的下游。在体外，通过阻滞细胞从 G1 期进入 S 期，而减少雌激素受体（ER）阳性乳腺癌细胞系的细胞增殖。在细胞系试验中，视网膜母细胞瘤（Rb）的减少与哌柏西利活性丧失相关联。但在采用新鲜肿瘤样本进行的后续研究中，未见 RB1 表达与肿瘤缓解之间的相关性。同样地，在患者来源性的异种移植*体内*模型（PDX 模型）中研究哌柏西利药效时，也未见相关性。

毒理研究

一般毒性：在犬遥测试验中，给药剂量在人体临床暴露量（C_{max}）4 倍以上时，可见心血管影响（QTc 延长、心率下降、RR 间期延长和收缩压升高）。

在一项大鼠 27 周重复给药毒性试验中，大鼠在试验早期尚未成熟，发现与胰腺（胰岛细胞空泡形成）、眼睛（白内障、晶状体变性）、肾脏（肾小管空泡形成、慢性进行性肾病）和脂肪组织（萎缩）变化相关的葡萄糖代谢改变（尿糖、高血糖症、胰岛素下降），这种现象在哌柏西利经口给药剂量≥30 mg/kg/天（AUC 约为临床推荐剂量下的成人人体暴露量的 11 倍）的雄鼠中发生率最高。其中一些不良反应（尿糖/高血糖症、胰岛细胞空泡形成和肾小管空泡形成）在未成熟大鼠中进行的 15 周重复给药毒性试验中发生率和严重程度较低。在试验开始时已成熟的大鼠中进行的 27 周重复给药毒性试验，以及 39 周犬重复给药毒性试验中未见葡萄糖代谢改变

或胰腺、眼睛、肾脏和脂肪组织相关变化。在大鼠中可见与葡萄糖代谢改变无关的牙齿毒性。哌柏西利以 100mg/kg 给药剂量给药 27 周（AUC 约为临床推荐剂量下的成人人体暴露量的 15 倍）可导致大鼠切牙生长异常（变色、造釉细胞变性/坏疽、单核细胞浸润）。

遗传毒性：哌柏西利 Ames 试验和体外人淋巴细胞染色体畸变试验结果阴性，中国仓鼠卵巢细胞体外试验、雄性大鼠骨髓试验微核试验结果阳性。

生殖毒性：在雌性大鼠生育力试验中，给药剂量高达 300 mg/kg/天（AUC 约为人体临床暴露量的 4 倍）时，未见哌柏西利对动物交配或生育力产生影响。在大鼠、犬重复给药毒性试验中，大鼠给药剂量高达 300 mg/kg/天，犬给药剂量高达 3 mg/kg/天（AUC 分别约为临床推荐剂量下人体暴露量的 6 倍以及与人体暴露量相当）时，未见哌柏西利对雌性动物生殖器官产生任何不良影响。在大鼠和犬重复给药毒性试验、以及大鼠雄性生育力试验中可见哌柏西利对雄性生殖系统和生育力产生不良影响。重复给药毒性试验中，大鼠和犬分别给予哌柏西利≥30 mg/kg/天和≥0.2 mg/kg/天（AUC 分别约为临床推荐剂量下人体暴露量的 ≥10 倍和≥ 0.1 倍）时，可见给药相关的睾丸、附睾、前列腺和精囊器官重量下降、萎缩或变性、精子减少、小管内细胞碎片和分泌减少，分别经过 4 周和 12 周的停药期后，上述对大鼠和犬雄性生殖器官的影响部分可逆。在雄性大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，哌柏西利给药剂量为 100 mg/kg/天（推算 AUC 约为临床推荐剂量下人体暴露量的 20 倍）时未见对交配产生影响，但生育力出现轻微下降，表现为精子活力和密度较低。在雌性大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中，从交配前 15 天至妊娠第 7 天经口给予哌柏西利，在剂量达到 300 mg/kg/天（母体全身暴露约为临床推荐剂量下的人体暴露量的 4 倍）时未见导致胚胎毒性。

在大鼠和兔胚胎-胎仔发育试验中，妊娠动物在器官形成期分别经口给予哌柏西利高达 300 mg/kg/天和 20 mg/kg/天，大鼠在母体毒性剂量 300 mg/kg/天时可引起胎仔毒性，导致胎仔体重下降，剂量≥100 mg/kg/天时，骨骼变异的发生率增加（第七颈椎出现肋骨的发生率增加）。兔在母体毒性剂量 20 mg/kg/天时，骨骼变异（包括前肢小趾骨）的发生率增加。大鼠剂量为 300 mg/kg/天和兔剂量为 20 mg/kg/天时，母体全身暴露量（AUC）分别约为临床推荐剂量下人体暴露量的 4 倍和 9 倍。

文献报道，CDK4/6 双基因敲除小鼠在胎仔发育晚期（妊娠第 14.5 天至出生）因重度贫血死亡。但是由于靶点抑制程度存在差异，基因敲除小鼠数据可能无法预测对人的影响。

致癌性：开展了一项转基因小鼠 6 个月致癌性试验和一项大鼠 2 年致癌性试验。在转基因小鼠 6 个月致癌试验中，雄性和雌性 rasH2 转基因小鼠经口给予哌柏西利，在最高 60 mg/kg/天剂量下未见肿瘤发生率增加。在大鼠 2 年致癌试验中，经口给予哌柏西利 30 mg/kg/天（以 AUC 计，约为人体临床暴露量的 8 倍），可见雄性大鼠中枢神经系统小神经胶质细胞瘤发生率增加。雌性大鼠在最高 200 mg/kg/天（以 AUC 计，约为人体临床暴露量的 5 倍）剂量下未见肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

在实体瘤患者（包括晚期乳腺癌）和健康志愿者中研究了哌柏西利的药代动力学特征。

吸收

哌柏西利一般在口服后 6-12 小时之间达峰浓度（C_{max}）。口服 125 mg 哌柏西利后，其平均绝对生物利用度为 46%。在 25-225 mg 剂量范围时，血药浓度时间曲线下面积（Area Under the Curve, AUC）和 C_{max} 通常随剂量成比例增加。在每天一次重复给药后 8 天内达到稳态。哌柏西利按每天一次重复给药可出现蓄积，中位蓄积比为 2.4（范围：1.5-4.2）。

食物影响

在大约 13%的空腹人群中，哌柏西利的吸收和暴露量极低。在这一小部分人群中，进食增加了哌柏西利的暴露量，但在其余人群中，进食对哌柏西利的暴露量没有临床相关影响。与禁食过夜后给药相比，哌柏西利与高脂食物同服时 AUC_{inf} 和 C_{max} 分别升高了 21% 和 38%，与低脂食物同服时分别升高了 12% 和 27%，而在哌柏西利给药前 1 小时和给药后 2 小时进食中脂食物时分别升高了 13%和 24%。此外，进食还显著降低了个体间和个体自身的哌柏西利暴露量差异。根据上述结果，哌柏西利应与食物同服（见【用法用量】）。

分布

哌柏西利在体外与人血浆蛋白的结合率为 85%，无浓度依赖性。在体内，人体血浆中哌柏西利的平均游离分数（f_u）随肝功能恶化程度逐渐增加。在体内，随肾功能恶化，人体血浆中哌柏西利的平均 f_u 无明显变化趋势。在体外，人体肝细胞主要通过被动扩散摄取哌柏西利。哌柏西利不是 OATP1B1 或 OATP1B3 的底物。

生物转化

体外和体内研究表明哌柏西利经由肝细胞进行广泛代谢。人单次口服 [^{14}C]标记的哌柏西利 125 mg 后，哌柏西利的主要代谢途径是磺化和氧化，次要途径是葡萄糖苷酸化和酰化。血循环中检测到的主要为哌柏西利原型药。

大部分以代谢物形式排泄。哌柏西利的氨基磺酸结合物是在粪便中发现的主要药物相关成分，占给药剂量的 25.8%。采用人肝细胞、肝胞浆和人肝 S9 组份以及重组磺基转移酶（SULT）进行的体外研究表明主要参与哌柏西利代谢的酶为 CYP3A 和 SULT2A1。

消除

在晚期乳腺癌患者中，哌柏西利的几何平均表观口服清除率（CL/F）为 63 L/h，平均血浆消除半衰期为 28.8 小时。6 例健康男性受试者单次口服 [^{14}C] 哌柏西利后，在 15 天内回收到了总放射量的 92%（中位数）；粪便（剂量的 74%）为主要排泄途径，尿中回收了 17% 的剂量。经粪便和尿液排泄的哌柏西利原型药的回收率分别占给药剂量的 2% 和 7%。

在体外研究中，在临床相关浓度时，哌柏西利不是 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19 和 2D6 的抑制剂，也不是 CYP1A2、2B6、2C8 和 3A4 的诱导剂。

体外评价表明，在临床相关浓度时，哌柏西利对有机阴离子转运体（Organic Anion Transporter,

OAT）1、OAT3、有机阳离子转运体（Organic Cation Transporter, OCT）2、有机阴离子转运多肽（Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP）1B1、OATP1B3 和胆盐输出泵（Bile Salt Export Pump, BSEP）活性的抑制作用较弱。

特殊人群

年龄、性别和体重

基于一项包括 183 例癌症患者（50 例男性和 133 例女性患者，年龄范围：22-89 岁，体重范围：38-123 kg）的群体药代动力学分析，性别对哌柏西利的暴露量没有影响，年龄和体重对哌柏西利的暴露量没有具临床意义的影响。

儿科人群

在患有 r/r 实体瘤的儿童、青少年及年轻成人中，当哌柏西利在第 1 至 14 天以 55-95 mg/m^2 的剂量（哌柏西利体表面积 [BSA] 归一化给药剂量）每天一次口服给药，随后停药 7 天的情况下，各年龄段（≤ 6 岁、>6 岁至 <12 岁、≥ 12 岁至 <18 岁以及 ≥ 18 岁）的暴露量相似。哌柏西利以 75 mg/m^2 每天一次的剂量对儿科人群给药时的稳态暴露量与已批准的 125 mg 每天一次的剂量对成人受试者给药（在第 1 天至第 21 天给药，然后停药 7 天）时观察到的稳态暴露量相似。

肝功能损害

在不同程度肝功能受试者中进行了一项药代动力学试验，数据表明，与肝功能正常受试者相比，轻度肝功能损害（Child-Pugh A 级）受试者中游离的哌柏西利暴露量（游离 AUC_{inf}）降低 17%，而中度（Child-Pugh B 级）和重度（Child-Pugh C 级）肝功能损害受试者分别增加 34%和 77%；轻度、中度和重度肝功能损害受试者中游离的哌柏西利峰浓度（C_{max}）分别增加 7%、38%和 72%。此外，基于一项包括 183 例晚期癌症患者的群体药代动力学分析，其中包括 40 例轻度肝功能损害患者（基于 NCI 分类；总胆红素≤ULN 和 AST> ULN，或总胆红素>1.0-1.5 × ULN 和任意水平 AST），轻度肝功能损害对哌柏西利的药代动力学无影响。

肾功能损害

在不同程度肾功能受试者中进行了一项药代动力学试验，数据表明，与肾功能正常（CrCl ≥90 mL/min）受试者相比，轻度（60 mL/min ≤ CrCl <90 mL/min）、中度（30 mL/min ≤ CrCl <60 mL/min）和重度（CrCl <30 mL/min）肾功能损害受试者对哌柏西利的总暴露量（AUC_{inf}）分别增加 39%、42%和 31%；哌柏西利峰暴露量（C_{max}）分别增加 17%、12%和 15%。此外，基于一项包括 183 例晚期癌症患者的群体药代动力学分析，其中包括 73 例轻度肾功能损害患者和 29 例中度肾功能损害，轻度和中度肾功能损害对哌柏西利的药代动力学无影响。尚未在需要血液透析患者中研究哌柏西利的药代动力学。

亚裔人群

在日本健康志愿者中进行了一项药代动力学试验，与非亚裔受试者相比，日本受试者单次口服给药后的哌柏西利 AUC_{inf} 和 C_{max} 分别高出 30% 和 35%。但在后续研究中，日本或亚裔乳腺癌患者接受多次给药后未观察到上述结果。基于亚裔和非亚裔人群的累积药代动力学、安全性和疗效数据分析，不需要基于亚裔人种进行剂量调整。

中国人群

研究 A5481019 (n=26)在既往未接受过任何针对晚期疾病的全身性抗癌治疗的 ER 阳性、HER2 阴性的绝经后晚期乳腺癌中国患者中评价哌柏西利与来曲唑联合治疗的 PK 特征。该研究中所观测到的中国患者哌柏西利的药代动力学特征与 PALOMA-2 和 PALOMA-3 研究中非中国患者的药代动力学特征一致。在 A5481019 研究中的中国患者的谷浓度与 PALOMA-2 研究中所观测到的谷浓度一致，不需要基于中国人群进行剂量调整。

【贮藏】
室温保存。开封后的药品请保存于原包装瓶内。

【包装】
带聚丙烯（PP）盖的高密度聚乙烯（HDPE）瓶包装，每瓶含有 21 粒胶囊。

【有效期】
36 个月

【执行标准】
进口药品注册标准 JX20180151

【批准文号】
(1) 75 mg: 国药准字 HJ20180041
(2) 100 mg: 国药准字 HJ20180042
(3) 125 mg: 国药准字 HJ20180040

【药品上市许可持有人】
名　　称：Pfizer Europe MA EEIG
注册地址：Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

【生产企业】
企业名称：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
生产地址：Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

【境内责任人】
名　　称：辉瑞投资有限公司
地　　址：上海市南京西路1168号中信泰富广场36层
联系方式：400 910 0055