核准日期：2025 年 05 月 27 日
修改日期：2025 年 07 月 28 日
修改日期：2025 年 09 月 09 日
修改日期：2026 年 04 月 27 日

复妥宁®

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】

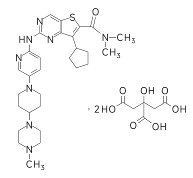
通用名称：枸橼酸伏维西利胶囊
商品名称：复妥宁
英文名称：Fovinaciclib Citrate Capsules
汉语拼音：Juyuansuan Fuweixili Jiaonang

【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：$C_{29}H_{40}N_{8}OS\cdot 2C_{6}H_{8}O_{7}$

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】

以$C_{29}H_{40}N_{8}OS$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500mg，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200mg、150 mg、100mg相邻剂量级依次下调，最低调整剂量为100mg，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（Child-Pugh B级）患者枸橼酸伏维西利的推荐剂量为150mg，每日一次（见【临床药理】）。重度肝功能不全（Child-Pugh 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，如果患者必须合并使用CYP3A4强效抑制剂，枸橼酸伏维西利的剂量应降低至100mg，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≥2%且严重程度在3级及以上的与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（≥1/10）、常见（≥1/100至<1/10）和偶见（≥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≥5%不良反应汇总

	枸橼酸伏维西利联合氟维司群				安慰剂联合氟维司群			
系统器官分类	N=160				N=158			
频率	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

	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			
系统器官分类	N=208				N=209			
频率	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]	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，建议剂量暂停和/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，如果患者必须合并使用CYP3A4强效抑制剂，枸橼酸伏维西利的剂量应降低至100mg，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，其他亚型的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，100mg枸橼酸伏维西利联合200mg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，如果患者必须合并使用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1147.4ng/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}（1181.2ng/mL）对应的ΔΔQTcF的均值为1.275ms，90%置信区间上限小于10ms。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200mg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200mg单药治疗时，稳态下伏维西利中位达峰时间为3.0h，C_{max}的几何平均值（CV%）为1181.2ng/mL（51.5%），谷浓度C_{trough}的几何平均值（CV%）为480.5ng/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200mg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1650.7ng/mL（45.0%），谷浓度C_{trough}的几何平均值（CV%）为847.1ng/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200mg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200mg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200mg枸橼酸伏维西利，消除半衰期的几何平均值（CV%）为36.1h（17.8%），表观清除率的几何平均值（CV%）为117mL/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200mg[14C]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200mg[14C]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≤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史（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。

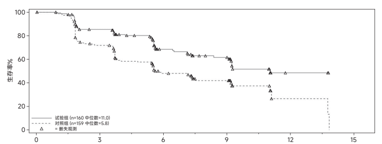
[1] 无进展生存和缓解持续时间的Median，Q1，Q3基于Kaplan Meier方法估计，所对应的95%置信区间通过Brookmeyer and Crowley方法估计。

[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≥24周的患者的比例。

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≤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±戈舍瑞林对比安慰剂联合来曲唑或阿那曲唑±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）±戈舍瑞林（试验组）或安慰剂联合来曲唑或阿那曲唑±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。

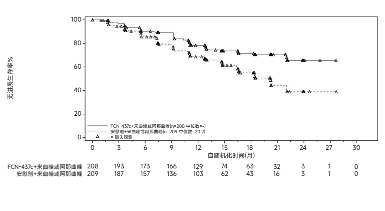
[1] 无进展生存和缓解持续时间的Median，Q1，Q3基于 Kaplan Meier 方法估计，所对应的95%置信区间通过Brookmeyer and Crowley方法估计。

[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62.5mg/kg和125mg/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≥15mg/kg/天、犬≥0.3mg/kg/天剂量下（根据AUC计算，约为人临床推荐剂量200mg/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、50mg/kg（根据AUC计算，约为人临床推荐剂量200mg/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，30mg/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°C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。

25mg ：21粒/瓶，1瓶/盒
100mg：21粒/瓶，1瓶/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

国家药品监督管理局药品注册标准YBH11062025

【批准文号】

（1）25mg（以$C_{29}H_{40}N_{8}OS$计）：国药准字H20250023

（2）100mg（以$C_{29}H_{40}N_{8}OS$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