愛乳適 膠囊
75毫克、100毫克、125毫克
Ibrance Capsules
75 mg、100 mg、125 mg

75 mg：衛部藥輸字第027102號
100 mg：衛部藥輸字第027103號
125 mg：衛部藥輸字第027104號
本藥須由醫師處方使用

1. 藥品名稱
愛乳適 膠囊75毫克
愛乳適 膠囊100毫克
愛乳適 膠囊125毫克

2. 定性與定量組成
愛乳適膠囊75毫克
每顆硬膠囊含有75毫克palbociclib。
具已知作用的賦形劑
每顆硬膠囊含有56毫克乳糖(單水化合物)。
愛乳適 膠囊100毫克
每顆硬膠囊含有100毫克palbociclib。
具已知作用的賦形劑
每顆硬膠囊含有74毫克乳糖(單水化合物)。
愛乳適 膠囊125毫克
每顆硬膠囊含有125毫克palbociclib。
具已知作用的賦形劑
每顆硬膠囊含有93毫克乳糖(單水化合物)。
完整的賦形劑清單請參見**第6.1節**。

3. 劑型
硬膠囊。
愛乳適膠囊75毫克硬膠囊
不透明硬膠囊，膠囊體爲淡橙色(印有白色「PBC 75」字樣)，膠囊蓋爲淡橙色(印有白色「Pfizer」字樣)。
膠囊長度爲18.0 ± 0.3公釐。
愛乳適膠囊100毫克
不透明硬膠囊，膠囊體爲淡橙色(印有白色「PBC 100」字樣)，膠囊蓋爲淡褐色(印有白色「Pfizer」字樣)。
膠囊長度爲19.4 ± 0.3公釐。
愛乳適膠囊125毫克
不透明硬膠囊，膠囊體爲淡褐色(印有白色「PBC 125」字樣)，膠囊蓋爲淡褐色(印有白色「Pfizer」字樣)。
膠囊長度爲21.7 ± 0.3公釐。

4. 臨床特性
4.1 適應症
4.1.1 對於荷爾蒙受體爲陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女，IBRANCE可與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用。
4.1.2 對於雌激素受體爲陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，IBRANCE可合併fulvestrant用於先前曾接受過內分泌治療者。
說明：停經前/停經前後(pre/perimenopause)婦女，接受內分泌治療應合併黃體生成素-釋放激素(luteinizing hormone-releasing hormone；LHRH)致效劑
4.2 劑量與用法
應由熟悉使用抗癌藥物的醫師來開始及監督IBRANCE的治療。
劑量
建議劑量爲125毫克palbociclib每日一次，連續治療21天後停止治療7天(3/1療程)，以28天爲一個完整的週期。只要患者可獲得臨床效益，即應持續使用IBRANCE治療，或持續治療至出現無法接受的毒性反應爲止。
與palbociclib併用時，letrozole的建議劑量爲在整個28天週期中持續每天一次口服2.5毫克。請參閱letrozole的藥品仿單。
與palbociclib併用時，fulvestrant的建議劑量爲於第1、15、29天肌肉注射500毫克，之後則每月注射一次。請參閱fulvestrant的藥品仿單。對停經前/停經前後的婦女，在開始使用palbociclib加fulvestrant治療之前及整個治療期間，應依據臨床常規使用LHRH致效劑治療。
應建議患者每天於大約相同的時間服藥。如果患者嘔吐或漏服一劑藥物，當天不可額外再服一劑。應按照平常的時間服用下一個處方劑量。
劑量調整
建議依據個人的安全性與耐受性表現調整IBRANCE的劑量。
在某些不良反應的處置方面，依照表1、2及3中的劑量降低程序，可能須暫時中斷/延後給藥、並/或降低劑量、或永久停藥(參見**第4.4**及**4.8節**)。
表1. 使用IBRANCE發生不良反應時的建議劑量調整方式

劑量階層	劑量
建議劑量	125毫克/日
第一次降低劑量	100毫克/日
第二次降低劑量	75毫克/日*

* 如果須進一步將劑量降至75毫克/日以下，則停止治療。
在開始使用IBRANCE治療之前、各週期開始時、最初2個週期的第14天、以及臨床顯示有必要時，應監測全血球計數。
建議於絕對嗜中性白血球計數(ANC) ≥1000/mm^{3}且血小板計數≥50,000/mm^{3}的情況下才可接受IBRANCE的治療。
表2. IBRANCE的劑量調整與處置方式－血液學毒性

CTCAE分級	劑量調整方式
第1或2級	不須調整劑量。
第3級[a]	週期的第1天： 暫時停用IBRANCE，並於1週內重複監測全血球計數。如果恢復至≤第2級，則以相同的劑量開始下一個週期的治療。 最初2個週期的第14天： 繼續使用相同劑量的IBRANCE完成該週期的治療。於第21天重複監測全血球計數。 如果第3級嗜中性白血球減少症的復原時間過長(>1週)或復發第3級嗜中性白血球減少症，後續的週期應考慮降低劑量。
第3級ANC[b] (<1000至500/mm^3) + 發燒≥38.5ºC及/或感染	暫時停用IBRANCE，直到恢復至≤第2級。以下一階層的劑量重新開始治療。
第4級[a]	暫時停用IBRANCE，直到恢復至≤第2級。以下一階層的劑量重新開始治療。

依據CTCAE 4.0的分級。
ANC = 絕對嗜中性白血球計數；CTCAE = 不良事件常用術語標準；LLN = 正常值下限。
[a] 本表適用於除淋巴球減少症(除非伴有臨床事件，如伺機性感染)以外的所有血液學不良反應。
[b] ANC：第1級：ANC<LLN - 1500/mm^3；第2級：ANC 1000 - <1500/mm^3；第3級：ANC 500 - <1000/mm^3；第4級：ANC<500/mm^3。
表3. IBRANCE的劑量調整與處置方式－非血液學毒性

CTCAE分級	劑量調整方式
第1或2級	不須調整劑量。
≥第3級非血液學毒性(如果治療後仍持續不退)	暫時停藥，直到症狀消退至： •≤第1級； •≤第2級(若認爲對該患者不具安全性風險) 以下一階層的劑量重新開始治療。

依據CTCAE 4.0的分級。
CTCAE=不良事件常用術語標準。
特殊族群
老年人
對≥65歲的患者，並不須調整IBRANCE的劑量(參見**第5.2節**)。
肝功能不全
對輕度肝功能不全(總膽紅素≤1倍正常值上限[ULN]且天冬胺酸轉胺酶[AST] >1倍ULN，或總膽紅素>1.0至1.5倍ULN且AST爲任意值)的患者，並不須調整IBRANCE的劑量。對中度肝功能不全(總膽紅素>1.5倍ULN且AST爲任意值)的患者，目前並無足夠的資料可作爲劑量調整建議依據。因此，對中度及重度肝功能不全的患者，只有在審慎權衡潛在的效益與風險之後才可投予IBRANCE，並應嚴密監視是否出現毒性反應的徵兆(參見**第5.2節**)。
腎功能不全
對輕至中度腎功能不全(肌酸酐廓清率[CrCl] ≥30毫升/分鐘)的患者，並不須調整IBRANCE的劑量。對重度腎功能不全(CrCl <30毫升/分鐘)或須接受血液透析治療的患者，目前並無足夠的資料可作爲劑量調整建議依據。對重度腎功能不全的患者，只有在審慎權衡潛在的效益與風險之後才可投予IBRANCE，並應嚴密監視是否出現毒性反應的徵兆(參見**第5.2節**)。
兒童族群
IBRANCE用於兒童及≤18歲之青少年的安全性與療效尚未確立。目前並無任何資料可供參考。
用法
IBRANCE僅供口服使用。本品應與食物併服，最好是於用餐時服用，以確保palbociclib的暴露量維持一致(參見**第5.2節**)。Palbociclib不可與葡萄柚或葡萄柚汁併服(參見**第4.5節**)。
IBRANCE膠囊應整顆吞服(吞服前請勿咀嚼、咬碎或打開膠囊)。如果膠囊破損、有裂痕或殘缺不完整，請不要服用。

4.3 禁忌
對活性成分或第6.1節中所列之任何賦形劑過敏。
使用含有聖約翰草成分(St. John's Wort)(或稱金絲桃草)的製劑(參見**第4.5節**)。
4.4 特殊警語及使用注意事項
停經前/停經前後的婦女
僅曾在併用LHRH致效劑的情況下進行過對停經前/停經前後的婦女使用Palbociclib合併fulvestrant治療的臨床試驗。
重大內臟疾病(critical visceral disease)
目前尚未針對患有重大內臟疾病的患者研究過palbociclib的療效與安全性(參見**第5.1節**)。
血液學疾患
對發生第3或4級嗜中性白血球減少症的患者，建議中斷給藥、降低劑量或延後治療週期的開始時間。應進行適當的監視(參見**第4.2**及**4.8節**)。
感染
由於IBRANCE具有骨髓抑制的性質，因此可能會使患者較容易發生感染。
在隨機分組的臨床試驗中，和各個對照藥物治療組的患者相比較，使用IBRANCE治療之患者中的感染通報率較高。在使用任何IBRANCE合併療法治療的患者中，第3與第4級感染的發生率分別爲4.5%與0.7%(參見**第4.8節**)。
應監視患者是否出現感染的徵兆與症狀，並施以適當的治療(參見**第4.2節**)。
醫師應囑咐患者，如果出現任何發燒現象，應立即通報。
肝功能不全
在沒有資料的情況下，對中度和重度肝功能不全的患者投予IBRANCE時應謹慎(參見**第4.2**及**5.2節**)。
腎功能不全
在沒有資料的情況下，對重度腎功能不全的患者投予IBRANCE時應謹慎(參見**第4.2**及**5.2節**)。
與CYP3A4抑制劑或誘導劑併用
強效的CYP3A4抑制劑可能會導致毒性增強(參見**第4.5節**)。使用palbociclib治療期間應避免併用強效的CYP3A抑制劑。只有在審慎評估過潛在的效益與風險之後才可考慮併用。如果無法避免與強效的CYP3A抑制劑併用，應將IBRANCE的劑量降低至75毫克每日一次。停用該強效抑制劑時，(經過該抑制劑的3-5個半衰期之後)應將IBRANCE的劑量提高至開始使用該強效CYP3A抑制劑之前所使用的劑量(參見**第4.5節**)。
併用CYP3A誘導劑可能會導致palbociclib的暴露量降低，繼而引發療效不足的風險。因此，應避免將palbociclib與強效的CYP3A誘導劑併用。將palbociclib與中效的CYP3A誘導劑併用時，並不須調整劑量(參見**第4.5節**)。
具生育能力的婦女或其伴侶
具生育能力的婦女或其男性伴侶在使用IBRANCE治療期間必須採取高度有效的避孕措施(參見**第4.6節**)。
乳糖
本品含有乳醣成分。有半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題的患者不可使用本藥。
4.5 與其他藥物的交互作用或其他形式的交互作用
Palbociclib主要是透過CYP3A及磺基轉移酶(SULT) SULT2A1的作用進行代謝。體內試驗顯示，palbociclib是一種弱效的時間依賴性CYP3A抑制劑。
其他藥物對palbociclib之藥物動力學的影響
CYP3A抑制劑的影響
和僅投予單劑125毫克的palbociclib相比較，將多劑量的200毫克itraconazole與單劑125毫克的palbociclib合併投予會使palbociclib的總暴露量(AUC_{inf})與尖峰濃度(C_{max})分別升高約87%與34%。
應避免與強效的CYP3A抑制劑併用，包括但不限於：clarithromycin、indinavir、itraconazole、ketoconazole、lopinavir/ritonavir、nefazodone、nelfinavir、posaconazole、saquinavir、telaprevir、telithromycin、voriconazole、以及葡萄柚或葡萄柚汁(參見**第4.2**及**4.4節**)。
就弱效與中效的CYP3A抑制劑而言，並不須調整劑量。
CYP3A誘導劑的影響
和僅投予單劑125毫克的palbociclib相比較，將多劑量600毫克的rifampin與單劑125毫克的palbociclib合併投予會使palbociclib的AUC_{inf}與C_{max}分別降低85%與70%。
應避免與強效的CYP3A誘導劑併用，包括但不限於：carbamazepine、enzalutamide、phenytoin、rifampin、以及聖約翰草(參見**第4.3**及**4.4節**)。
和僅投予單劑125毫克的IBRANCE相比較，將多劑量每日400毫克的modafinil (一種中效的CYP3A誘導劑)與單劑125毫克的IBRANCE合併投予會使palbociclib的AUC_{inf}與C_{max}分別降低32%與11%。就中效的CYP3A誘導劑而言，並不須調整劑量(參見**第4.4節**)。
降胃酸藥物的影響
在進食狀態下(進用中脂餐食)，和僅投予單劑125毫克的IBRANCE相比較，將多劑量的質子幫浦抑制劑(PPI) rabeprazole與單劑125毫克的IBRANCE合併投予會使palbociclib的C_{max}降低41%，但對AUC_{inf}(降低13%)的影響有限。
在空腹狀態下，將多劑量的質子幫浦抑制劑(PPI) rabeprazole與單劑125毫克的IBRANCE合併投予會使palbociclib的AUC_{inf}與C_{max}分別降低62%與80%。因此，IBRANCE應與食物併服，最好是在進餐時服用(參見**第4.2**及**5.2節**)。
由於H_2接受體拮抗劑與局部制酸劑對胃中pH值的作用較PPIs弱，因此，將palbociclib與食物併服時，一般並不認爲H_2接受體拮抗劑或局部制酸劑會對palbociclib的暴露量造成任何具臨床關聯性的影響。
Palbociclib對其他藥物之藥物動力學的影響
每日投予125毫克之後，在穩定狀態下，palbociclib是一種弱效的時間依賴性CYP3A抑制劑。和單獨投予midazolam相比較，將多重劑量的palbociclib與midazolam合併投予會使midazolam的AUC_{inf}與C_{max}值分別升高61%與37%。
與IBRANCE併用時，治療指數狹窄之敏感CYP3A受質(如alfentanil、cyclosporine、dihydroergotamine、ergotamine、everolimus、fentanyl、pimozide、quinidine、sirolimus、以及tacrolimus)的劑量可能必須降低，因爲IBRANCE可能會升高其暴露量。
Palbociclib與letrozole間的藥物－藥物交互作用
一項針對乳癌患者所進行之臨床試驗的藥物-藥物交互作用評估部份的資料顯示，將palbociclib與letrozole合併投予時，這2種藥物之間並未發生任何藥物交互作用。
Tamoxifen對palbociclib之暴露量的影響
一項以健康男性受試者所進行之藥物-藥物交互作用研究的資料顯示，將單劑palbociclib與多重劑量的tamoxifen合併投予時，palbociclib的暴露量和單獨投予palbociclib時相當。
Palbociclib與fulvestrant間的藥物－藥物交互作用
一項針對乳癌患者所進行之臨床試驗的資料顯示，將palbociclib與fulvestrant合併投予時，這2種藥物之間並未發生任何具臨床關聯性的藥物交互作用。
Palbociclib與口服避孕藥間的藥物－藥物交互作用
目前尚未針對palbociclib與口服避孕藥進行過藥物-藥物交互作用研究(參見**第4.6節**)。
以運輸蛋白所進行的體外研究
根據體外試驗的資料，palbociclib預期會抑制腸內P-醣蛋白(P-gp)與乳癌抗藥蛋白(BCRP)所媒介的運輸作用。因此，將palbociclib與屬於P-gp受質(如digoxin、dabigatran、colchicine、pravastatin)或BCRP受質(如rosuvastatin、sulfasalazine)的藥物合併投予可能會增強其治療作用與不良反應。
根據體外試驗的資料，palbociclib可能會抑制吸收運輸蛋白有機陽離子運輸蛋白OCT1的作用，因此可能會升高屬於此運輸蛋白之受質的藥物(如metformin)的暴露量。
4.6 生育力、懷孕與授乳
具生育能力的婦女/避孕
具生育能力且正在接受本藥治療的婦女或其男性伴侶在治療期間應採取適當的避孕措施(如雙重阻隔避孕法)，且女性與男性在治療結束後分別應繼續避孕至少3週或14週(參見**第4.5節**)。
懷孕
目前並無或僅有有限的孕婦使用palbociclib的資料。動物研究顯示本品具有生殖毒性(參見**第5.3節**)。IBRANCE並不建議於懷孕期間使用，也不建議用於具生育能力但未採取避孕措施的婦女。
餵哺母乳
目前尚未進行過任何評估palbociclib對乳汁生成作用之影響、是否出現於乳汁中、或其對餵哺母乳之嬰兒的影響的人體研究或動物研究。目前並不確知palbociclib是否會分泌進入人類的乳汁。接受palbociclib治療的患者不可餵哺母乳。
生育力
在非臨床生殖研究中，本品對大鼠的動情週期(母大鼠)或交配能力與生殖能力(公大鼠或母大鼠)並未造成任何影響。不過，目前尚未獲得任何關於人類生育能力方面的臨床資料。根據非臨床安全性研究中在雄性生殖器官方面的發現(睪丸曲精小管變性、附睪精蟲過少、精蟲活動力與密度較低、以及前列腺分泌減少)，雄性生育力可能會因使用palbociclib治療而減弱(參見**第5.3節**)。因此，在開始使用IBRANCE治療之前，男性可能要考慮進行精子保存。
4.7 對駕駛及操作機械之能力的影響
IBRANCE對駕駛及操作機械之能力的影響極微。不過，IBRANCE可能會導致疲倦，因此，患者在駕駛或操作機械時應謹慎。
4.8 不良作用
安全性概況摘要
IBRANCE的整體安全性概況乃是以源自872位在針對HR陽性、HER2陰性晚期或轉移性乳癌所進行之隨機分組臨床試驗中接受palbociclib合併內分泌療法治療之患者(527位併用letrozole，345位併用fulvestrant)的整合資料爲基礎。
在隨機分組臨床試驗中接受palbociclib治療的患者中，最爲常見(≥20%)的任何等級不良反應爲嗜中性白血球減少症、感染、白血球減少症、疲倦、噁心、口腔炎、貧血、禿髮、以及腹瀉。使用palbociclib時最爲常見(≥2%)的≥第3級的不良反應爲嗜中性白血球減少症、白血球減少症、貧血、疲倦、以及感染。
在隨機分組臨床試驗中，有34.4%接受IBRANCE治療(不論併用何種藥物)的患者因發生不良反應而降低劑量或調整劑量。
在隨機分組臨床試驗中，有4.1%接受IBRANCE治療(不論併用何種藥物)的患者因發生不良反應而永久停藥。
不良反應列表
表4列出了3項隨機分組研究之整合資料中的不良反應。在此整合資料庫中，palbociclib的治療期間中位數爲12.7個月。
不良反應皆依系統器官類別與發生頻率等級分列。發生頻率等級的定義爲：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100至<1/10)、少見(≥1/1,000至<1/100)。
表4. 3項隨機分組研究之整合資料中的不良反應(N=872)

系統器官類別 發生頻率 選用術語	所有等級 n (%)	第3級 n (%)	第4級 n (%)
感染與寄生蟲侵染			
極常見			
感染[b]	477 (54.7)	39 (4.5)	6 (0.7)
血液與淋巴系統疾患			
極常見			
嗜中性白血球減少症[c]	703 (80.6)	482 (55.3)	88 (10.1)
白血球減少症[d]	394 (45.2)	228 (26.1)	5 (0.6)
貧血[e]	241 (27.6)	38 (4.4)	2 (0.2)
血小板減少症[f]	166 (19.0)	14 (1.6)	3 (0.3)
常見			
發燒性嗜中性白血球減少症	14 (1.6)	10 (1.1)	1 (0.1)
代謝與營養疾患			
極常見			
食慾降低	138 (15.8)	7 (0.8)	0 (0.0)
神經系統疾患			
常見			
味覺障礙	74 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼睛疾患			
常見			
視覺模糊	38 (4.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
淚液分泌增加	50 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼睛乾燥	31 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸道、胸腔與縱膈疾患			
常見			
鼻出血	73 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸道疾患			
極常見			
口腔炎[g]	252 (28.9)	6 (0.7)	0 (0.0)
噁心	298 (34.2)	3 (0.3)	0 (0.0)
腹瀉	214 (24.5)	9 (1.0)	0 (0.0)
嘔吐	149 (17.1)	4 (0.5)	0 (0.0)
皮膚與皮下組織疾患			
極常見			
皮疹[h]	144 (16.5)	6 (0.7)	0 (0.0)
禿髮	226 (25.9)	N/A	N/A
常見			
皮膚乾燥	82 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性疾患與投藥部位症狀			
極常見			
疲倦	342 (39.2)	20 (2.3)	2 (0.2)
常見			
無力	112 (12.8)	12 (1.4)	0 (0.0)
發燒	108 (12.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
檢查發現			
常見			
ALT升高	70 (8.0)	15 (1.7)	1 (0.1)
AST升高	75 (8.6)	22 (2.5)	0 (0.0)

ALT = 丙胺酸轉胺酶；AST = 天冬胺酸轉胺酶；N/n = 病患人數；N/A = 不適用。
[a] 選用術語(PTs)係依據MedDRA 17.1。
[b] 感染包括系統器官類別感染與寄生蟲侵染中的所有PTs。
[c] 嗜中性白血球減少症包括下列PTs：嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球計數減少。
[d] 白血球減少症包括下列PTs：白血球減少症、白血球計數減少。
[e] 貧血包括下列PTs：貧血、血紅素減少、血溶比降低。
[f] 血小板減少症包括下列PTs：血小板減少症、血小板計數減少。
[g] 口腔炎包括下列PTs：口瘡性口腔炎、唇炎、舌炎、舌痛、口腔潰瘍、黏膜發炎、口腔疼痛、口咽不適、口咽疼痛、口腔炎。
[h] 皮疹包括下列PTs：皮疹、斑丘疹、癢疹、紅疹、丘疹、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、毒性皮膚疹。
特定不良反應說明
整體而言，共有703位(80.6%)接受IBRANCE治療(不論併用何種藥物)的患者通報發生任何等級的嗜中性白血球減少症，其中有482位(55.3%)患者通報發生第3級嗜中性白血球減少症，並有88位(10.1%)患者通報發生第4級嗜中性白血球減少症(參見**表4**)。
在3項隨機分組的臨床試驗中，首次發生任何等級之嗜中性白血球減少症的中位時間爲15天(13-317天)，≥第3級之嗜中性白血球減少症的中位持續時間爲7天。
有0.9%接受IBRANCE合併fulvestrant治療的患者及2.1%接受palbociclib合併letrozole治療的患者通報發生發燒性嗜中性白血球減少症。
在整個臨床試驗計劃中，約有2%使用IBRANCE治療的患者通報發生發燒性嗜中性白血球減少症。
通報可疑不良反應
在藥物獲得核准之後，繼續通報可疑不良反應是極爲重要的一環。這樣可以持續監視藥物的效益/風險平衡情形。
4.9 過量
如果palbociclib使用過量，可能會發生胃腸道(如噁心、嘔吐)和血液學(如嗜中性白血球減少症)毒性反應，因此應採取一般的支持性照護措施。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥物治療分類：抗腫瘤劑、蛋白激酶抑制劑，ATC編碼：L01XE33。

作用機轉

Palbociclib是一種具高度選擇性及可逆性的週期素依賴性激酶(CDK) 4和6的抑制劑。週期素D1和CDK4/6是多種會導致細胞增生之訊息傳遞路徑的下游。

藥效學作用

透過抑制CDK4/6的作用，palbociclib可阻止細胞從細胞週期的G1期進展至S期，進而降低細胞增生的作用。利用一組已於分子層次徹底剖析的乳癌細胞株測試palbociclib，結果發現palbociclib對管狀乳癌具有高度的活性，尤其是ER陽性乳癌。在測試的細胞株中，視網膜母細胞瘤蛋白(Rb)減少會伴隨著palbociclib的活性減弱。現有的臨床資料在臨床療效與安全性段落中會有詳細的說明(參見**第5.1節**)。機轉分析顯示，palbociclib與抗雌激素藥物併用可抑制Rb磷酸化作用，從而增強Rb再活化作用，致使E2F訊息傳遞降低及生長停滯。利用病患ER陽性乳癌異種移植模型(HBCx-34)所進行的活體試驗顯示，palbociclib與letrozole併用可進一步增強對Rb磷酸化的抑制作用、下游訊息傳遞及劑量依賴性腫瘤生長抑制作用。目前仍在研究新鮮腫瘤樣本中Rb的表現對於palbociclib活性的重要性。

心臟電生理學

曾針對77位乳癌患者利用對應時間心電圖(ECG)相較於基礎期的變化與藥物動力學資料評估palbociclib對於心跳速率修正後之QT節段(QTc節段)的影響。在125毫克(3/1療程)的建議劑量下，達到穩定狀態濃度時，所有時間點之QTc相較於基礎值之增加幅度的單邊分析95% CI上限爲8毫秒。因此，在建議劑量下，並未發現任何與palbociclib相關的QT影響。

臨床療效與安全性

隨機分派第3期研究PALOMA-2：IBRANCE合併letrozole

一項跨國、隨機、雙盲、安慰劑對照性、平行分組、多中心研究曾針對患有ER陽性、HER2陰性局部晚期乳癌但不願接受切除手術或根治性放射治療，或患有轉移性乳癌，且先前未曾使用全身性療法治療其晚期疾病的婦女，評估palbociclib合併letrozole相較於與letrozole加安慰劑的療效。

共有666位停經後的婦女依2:1的比例隨機分配分別接受palbociclib加letrozole或安慰劑加letrozole治療，隨機分配依疾病部位(內臟或非內臟)、自先前(前導性)輔助治療結束至疾病復發的無疾病期間(新生轉移或≤12個月或>12個月)、以及先前(前導性)輔助抗癌治療的類型(先前曾接受荷爾蒙治療或先前未接受任何荷爾蒙治療)進行分層。在短期內出現晚期性症狀、蔓延至內臟等危及生命風險之併發症(包括出現大量無法控制之滲出液[胸膜、心包、腹膜]、肺淋巴管炎及侵犯超過50%肝臟的患者)，都不適合納入試驗。

患者持續接受分派的治療藥物，直到出現客觀的疾病惡化、症狀惡化、無法接受的毒性反應、死亡、或撤回同意等任一個最先發生的現象爲止。不允許治療組別間的交叉轉換。

Palbociclib加letrozole組與安慰劑加letrozole組的患者基礎人口統計學特性與預後特性相當符合。納入試驗的患者年齡中位數爲62歲(範圍：28-89歲)，患者在診斷爲晚期乳癌之前，48.3%曾使用化學治療，56.3%曾使用抗荷爾蒙療法作爲(前導性)輔助治療，然而亦有37.2%的患者先前未曾使用任何全身性療法作爲(前導性)輔助治療。大部份患者(97.4%)在基礎點都有轉移性疾病，有23.6%的患者僅轉移至骨骼，有49.2%的患者轉移至內臟。

試驗主要療效指標爲由試驗主持人依據實體腫瘤反應評估標準第1.1版(RECIST v1.1)評估的無惡化存活期(PFS)。次要療效指標包括客觀療效反應(OR)、臨床效益反應(CBR)、安全性、以及生活品質(QoL)的改變。

本試驗達到改善PFS的主要目標。所觀察到的危險比(HR)爲0.576 (95%信賴區間[CI]：0.46，0.72)，分層時數等級檢定分析的單邊p值爲<0.000001，palbociclib加letrozole組達到顯著較優性。Palbociclib加letrozole組患者的PFS中位數爲24.8個月(95% CI：22.1，NE)，安慰劑加letrozole組患者則爲14.5個月(95% CI：12.9，17.1)。

PALOMA-2試驗的療效資料摘列於表5，Kaplan-Meier估計的PFS曲線則如圖1所示。

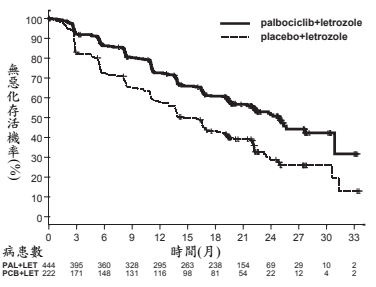
表5. PALOMA 2試驗的療效結果(意圖治療群體)

	截至2016年2月26日止	
	IBRANCE 加letrozole (N=444)	安慰劑 加letrozole (N=222)
無惡化存活期		
試驗主持人評估，事件數(%)	194 (43.7%)	137 (61.7%)
中位數[月(95% CI)]	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)
危險比(95% CI)與單邊分析p值	0.576 (0.46, 0.72), p<0.000001	
獨立放射檢查評估，事件數(%)	152 (34.2%)	96 (43.2%)
中位數[月(95% CI)]	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)
危險比(95% CI)與單邊分析p值	0.653 (0.505, 0.84), p=0.000532	
次要療效指標* (試驗主持人評估)		
OR [% (95% CI)]	42.1 (37.5, 46.9)	34.7 (28.4, 41.3)
OR (可評估疾病) [% (95% CI)]	55.3 (49.9, 60.7)	44.4 (36.9, 52.2)
DOR (可評估疾病) [月(95% CI)]	22.5 (19.8, 28.0)	16.8 (15.4, 28.5)
CBR [% (95% CI)]	84.9 (81.2, 88.1)	70.3 (63.8, 76.2)

* 療效反應指標以確定療效反應爲依據。

N = 病患人數；CI = 信賴區間；NE = 無法估算；OR = 客觀療效反應；CBR = 臨床效益反應；DOR = 療效反應持續時間。

圖1. Kaplan-Meier無惡化存活期圖(試驗主持人評估，意圖治療群體) – PALOMA-2試驗



PAL = palbociclib；LET = letrozole；PCB = 安慰劑。

依據預後因子與基礎點特性，進行預設的一系列PFS次群體分析，以探討治療效果內在的一致性。結果顯示在依據分層因子與基礎點特性定義的所有個別次群體中，都觀察到palbociclib加letrozole組療效較佳之降低疾病惡化或死亡風險的現象。例如：具內臟轉移次群體(HR爲0.67 [95% CI：0.50，0.89]，無惡化存活期中位數[mPFS]分別爲19.2個月與12.9個月)，而未具內臟轉移次群體(HR爲0.48 [95% CI：0.34，0.67]，mPFS分別爲未達到[NR]與16.8個月)；僅有骨骼轉移之次群體(HR爲0.36 [95% CI：0.22，0.59]，mPFS分別爲NR與11.2個月)，而不限於骨骼轉移之次群體(HR爲0.65 [95% CI：0.51，0.84]，mPFS分別爲22.2個月與14.5個月)，這種現象都很明顯。同樣地，在512位以免疫組織化學(IHC)分析法檢測腫瘤Rb蛋白表現爲陽性的患者中，也觀察到palbociclib加letrozole組可有效降低疾病惡化或死亡風險的現象(HR爲0.531 [95% CI：0.42，0.68]，PFS中位數(mPFS)分別爲24.2個月與13.7個月)。而在51位利用IHC分析法檢測腫瘤Rb蛋白表現爲陰性的患者中，palbociclib加letrozole降低疾病惡化或死亡風險的療效並未達到統計學上顯著(HR爲0.675 [95% CI：0.31，1.48]，mPFS分別爲NR與18.5個月)。

針對具有或未具有內臟轉移之次群體所進行的其他療效指標(OR與TTR)的評估如表6所示。

表6. PALOMA – 2試驗中具有及未具有內臟轉移次群體之療效結果(意圖治療群體)

	具內臟轉移		未具內臟轉移	
	IBRANCE 加letrozole (N=214)	安慰劑 加letrozole (N=110)	IBRANCE 加letrozole (N=230)	安慰劑 加letrozole (N=112)
OR* [% (95% CI)]	55.1 (48.2, 61.9)	40.0 (30.8, 49.8)	30.0 (24.2, 36.4)	29.5 (21.2, 38.8)
TTR*，中位數[月(範圍)]	4.3 (2.0, 19.5)	5.3 (2.6, 16.6)	2.9 (2.1, 19.4)	5.4 (2.6, 22.2)

* 療效反應相關結果以確定療效反應爲依據。

N = 病患人數；CI = 信賴區間；OR = 客觀療效反應；TTR = 首次出現腫瘤療效反應的時間。

隨機分派第3期試驗PALOMA-3：IBRANCE合併fulvestrant

一項跨國、隨機、雙盲、平行、多中心試驗針對HR陽性、HER2陰性局部晚期乳癌無法接受根治性切除手術或放射治療，或患有轉移性乳癌，且不論其停經狀態如何，先前曾使用內分泌療法進行(前導性)輔助治療或治療轉移性疾病後出現疾病惡化現象的婦女，評估palbociclib合併fulvestrant相較於fulvestrant加安慰劑的療效。

共有521位於輔助性內分泌療法結束後12個月內或於使用內分泌療法治療1個月內出現惡化現象之停經前/停經前後與停經後的晚期乳癌婦女，依2:1的比例隨機分配分別接受palbociclib加fulvestrant或安慰劑加fulvestrant治療，隨機分配依據對先前荷爾蒙治療是否具有敏感性、進入試驗時的停經狀態(停經前/停經前後或停經後)、以及是否出現內臟轉移分層。停經前/停經前後的婦女都接受LHRH致效劑goserelin的治療。在短期內出現晚期性症狀、蔓延至內臟等危及生命之風險併發症(包括出現大量無法控制之滲出液[胸膜、心包、腹膜]、肺淋巴管炎及侵犯超過50%肝臟的患者)，都不適合納入試驗。

患者持續接受分派的治療藥物，直到出現客觀的疾病惡化、症狀惡化、無法接受的毒性反應、死亡、或撤回同意等任一最先發生的現象爲止。不允許治療組別間的交叉轉換。

Palbociclib加fulvestrant組與安慰劑加fulvestrant組的患者基礎人口統計學特性與預後特性相當符合。納入此項試驗之患者年齡中位數爲57歲(範圍：29-88歲)。在各治療組中，大部份的患者爲白人、對先前的荷爾蒙治療具有敏感性及停經後婦女。約有20%的患者爲停經前/停經前後的婦女。在各治療組中，所有患者先前都曾接受全身性療法的治療，且大部份患者先前都曾使用化學療法治療其原始診斷疾病。有超過一半(62%)之患者的ECOG PS爲0，有60%有內臟轉移現象，並有60%先前曾使用超過1種荷爾蒙療法治療其原始診斷疾病。

試驗主要療效指標爲由試驗主持人依據RECIST 1.1進行評估的PFS。PFS支持性分析乃是依據中央獨立放射線審視評估。次要療效指標包括OR、CBR、OS、安全性、以及疼痛指標的惡化時間(TTD)。

本試驗在期中分析時達到了延長由試驗主持人評估之PFS的主要目標；在最新分析結果所觀察到的危險比(HR)爲0.497 (95%信賴區間[CI]：0.40，0.62)，分層對數等級檢定分析的單邊p值<0.000001，palbociclib加fulvestrant組達到顯著較優性。Palbociclib加fulvestrant組患者的PFS中位數爲11.2個月(95% CI：9.5，12.9)，安慰劑加fulvestrant組患者則爲4.6個月(95% CI：3.5，5.6)。其延長PFS效果不僅具統計意義亦具臨床意義。

療效相關資料列於表7。Kaplan-Meier估計的PFS曲線則如圖2所示。

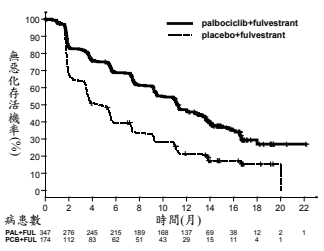
表7. 療效結果 – PALOMA-3試驗(試驗主持人評估，意圖治療群體)

	最新分析結果 (截至2015年10月23日)	
	IBRANCE 加fulvestrant (N=347)	安慰劑 加fulvestrant (N=174)
無惡化存活期(PFS)		
事件數(%)	200 (57.6)	133 (76.4)
中位數[月(95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
危險比(95% CI)與p值	0.497 (0.398, 0.620), p<0.000001	
次要療效指標*		
OR [% (95% CI)]	21.0 (16.9, 25.7)	8.6 (4.9, 13.8)
OR (可評估疾病) [% (95% CI)]	27.3 (22.1, 33.1)	10.9 (6.2, 17.3)
DOR (可評估疾病) [月(95% CI)]	10.4 (8.3, NE)	9.0 (5.6, NE)
CBR [% (95% CI)]	66.3 (61.0, 71.2)	39.7 (32.3, 47.3)

* 療效反應指標以確定療效反應爲依據。

N = 病患人數；CI = 信賴區間；NE = 無法估算；OR = 客觀療效反應；CBR = 臨床效益反應；DOR = 療效反應持續時間；PFS = 無惡化存活期。

圖2. Kaplan-Meier無惡化存活期圖(試驗主持人評估，意圖治療群體) – PALOMA-3試驗



FUL = fulvestrant；PAL = palbociclib；PCB = 安慰劑。

在依據分層因子與基礎點特性定義的所有個別次群體中，都觀察到palbociclib加fulvestrant療效較佳之降低疾病惡化或死亡風險的現象。例如停經前/停經前後的次群體(HR爲0.46 [95% CI：0.28，0.75])，而停經後次群體(HR爲0.52 [95% CI：0.40，0.66])；具有內臟轉移次群體(HR爲0.50 [95% CI：0.38，0.65])，而非具有內臟轉移次群體(HR爲0.48 [95% CI：0.33，0.71])，這種現象都很明顯。不論先前用於治療轉移性疾病之療法爲0 (HR爲0.59 [95% CI：0.37，0.93])、1 (HR爲0.46 [95% CI：0.32，0.64])、2 (HR爲0.48 [95% CI：0.30，0.76])或≥3種(HR爲0.59 [95% CI：0.28，1.22])，也都可觀察到治療的效益。針對具有或未具有內臟轉移之次群體，其他療效指標(OR與TTR)的評估則如表8所示。

表8. PALOMA – 3試驗中具有內臟轉移及非具有內臟轉移患者之療效結果(意圖治療群體)

	具有內臟轉移		非具有內臟轉移	
	IBRANCE 加 fulvestrant (N=206)	安慰劑 加 fulvestrant (N=105)	IBRANCE 加 fulvestrant (N=141)	安慰劑 加 fulvestrant (N=69)
OR* [%, (95% CI)]	28.0 (21.7, 34.3)	6.7 (2.7, 13.3)	11.3 (6.6, 17.8)	11.6 (5.1, 21.6)
TTR*，中位數[月(範圍)]	3.8 (3.5, 14.0)	3.6 (3.5, 7.4)	3.7 (1.9, 5.7)	3.6 (3.4, 3.7)

* 療效反應相關結果以確定療效反應爲依據。

N = 病患人數；CI = 信賴區間；OR = 客觀療效反應；TTR = 首次出現腫瘤療效反應的時間。

使用歐洲癌症研究治療組織(EORTC)的生活品質問卷(QLQ) - C30及其乳癌單元(EORTC QLQ-BR23)評估患者自行通報的症狀。共有335位palbociclib加fulvestrant組的患者及166位fulvestrant組的患者完成基礎點及基礎點後至少1次訪談的問卷。

惡化時間預先定義爲首次發生疼痛症狀分數較基礎值升高≥10分的時間。結果顯示在fulvestrant的療程中加入palbociclib相較於安慰劑加fluvestrant，可達到顯著延後疼痛症狀惡化時間的效益(時間中位數分別爲8.0個月與2.8個月；HR爲0.64 [95% CI：0.49，0.85]；p<0.001)。

5.2 藥物動力學特性

曾針對實體腫瘤(包括晚期乳癌)患者與健康志願者研究palbociclib的藥物動力學特性。

吸收

通常可於口服投予後6至12小時觀察到palbociclib的平均C_{max}。口服一劑125毫克之palbociclib後的平均絕對生體可用率爲46%。在25毫克至225毫克的劑量範圍內，曲線下面積(AUC)與C_{max}通常會與劑量成比例升高。重複每日投藥一次之後，可於8天內達到穩定狀態。在重複每日投藥一次的情況下，palbociclib會蓄積於體內，中位蓄積率爲2.4 (範圍：1.5-4.2)。

食物的影響

在空腹狀態下，約有13%的人會出現palbociclib之吸收率與暴露量極低的現象。進食可使這小部份人的palbociclib暴露量升高，但不會使其他人的palbociclib暴露量發生具臨床關聯性之程度的改變。和在隔夜空腹狀態下投予palbociclib相比較，隨高脂食物投藥時，palbociclib的AUC_{inf}與C_{max}分別會升高21%與38%，隨低脂食物投藥時分別會升高12%與27%，於投予palbociclib的1小時前與2小時後進用中脂食物時則分別會升高13%與24%。此外，進食可使palbociclib之暴露量的個體間及個體內變異性明顯降低。根據這些結果，palbociclib應與食物併服(參見**第4.2節**)。

分佈

體外試驗顯示，palbociclib與人類血漿蛋白的結合率爲~85%，且不具濃度依賴性。體外試驗顯示，palbociclib主要是經由被動擴散作用吸收進入人類的肝細胞。Palbociclib並非OATP1B1或OATP1B3的受質。

生物轉化

體外和體內試驗顯示，palbociclib在人體內會進行廣泛的肝臟代謝。對人類口服投予單劑125毫克的[^{14}C] palbociclib之後，palbociclib的主要代謝途徑包括氧化與硫酸化，次要途徑包括醯化與葡萄糖醛酸化。Palbociclib爲血漿中的主要循環化合物。

此物質大部份會以代謝物的形式排出體外。在糞便中，palbociclib-sulfamic acid conjugate是主要的代謝物，相當於投予劑量的25.8%。以人類肝細胞、肝臟的細胞質與S9萃取液、以及重組硫酸基轉移酶(SULT)所進行的體外試驗顯示，CYP3A與SULT2A1是palbociclib之代謝作用的主要酵素。

排除

在晚期乳癌患者中，palbociclib的幾何平均廓清率(CL/F)爲63升/小時，平均血漿排除半衰期爲28.8小時。在口服投予單劑[^{14}C] palbociclib的6位健康男性受試者中，15天內回收了92% (中位數)的總投予放射活性劑量；糞便(74%的劑量)是主要的排泄途徑，並有17%的劑量是在尿液中回收。透過糞便及尿液排泄的原形palbociclib分別爲投予劑量的2%及7%。

體外試驗顯示，在臨床相關濃度下，palbociclib並非CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19和2D6的抑制劑，也不是CYP1A2、2B6、2C8和3A4的誘導劑。

體外評估結果顯示，在臨床相關濃度下，palbociclib會低度抑制有機陰離子運輸蛋白(OAT)1、OAT3、有機陽離子運輸蛋白(OCT) 2、有機陰離子運輸多肽(OATP) 1B1、OATP1B3及膽鹽輸出幫浦(BSEP)的活性。

特殊族群

年齡、性別及體重

根據一項針對183位癌症患者(50位男性患者與133位女性患者，年齡範圍爲22至89歲，體重範圍爲38至123公斤)所進行的族群藥物動力學分析，性別對palbociclib的暴露量並無任何影響，年齡和體重對palbociclib的暴露量並不會造成任何臨床上重要的影響。

兒童族群

目前尚未針對≤18歲的患者評估過palbociclib的藥物動力學。

肝功能不全

根據一項涵蓋183位癌症患者(其中有40位患者併有輕度肝功能不全[總膽紅素≤ULN且AST >ULN，或總膽紅素>1.0-1.5倍ULN且AST爲任意值])的族群藥物動力學分析，輕度肝功能不全對palbociclib的暴露量並無任何影響。目前尚未針對中度或重度肝功能不全(總膽紅素>1.5倍ULN且AST爲任意值)的患者研究過palbociclib的藥物動力學。

腎功能不全

根據一項涵蓋183位癌症患者(其中有73位患者併有輕度腎功能不全[60毫升/分鐘≤CrCl<90毫升/分鐘]，29位患者併有中度腎功能不全[30毫升/分鐘≤CrCl<60毫升/分鐘])的族群藥物動力學分析，輕度及中度腎功能不全對palbociclib的暴露量並無任何影響。目前尚未針對重度腎功能不全的患者研究過palbociclib的藥物動力學。

種族

雖然日本人健康受試者中的palbociclib幾何平均AUC_{inf}值與C_{max}值分別要比非亞洲人健康受試者高出30%與35%，但在PALOMA-3研究中，日本人、亞洲人(不含日本人)及非亞洲人晚期乳癌患者中的palbociclib幾何平均穩定狀態C_{trough}值都大致相當。此外，依3/1療程每日投予一次palbociclib 125毫克之後，日本人患者中的palbociclib安全性概況和非日本人患者大致相同。並不須因是否爲日本人而調整劑量。

5.3 臨床前安全性資料

在長達39週的研究中，在大鼠和狗中所觀察到的可能與人類相關的主要毒性標靶器官作用包括對於血液淋巴生成系統之作用及對於雄性生殖器官之影響。在≥15週的研究中，僅在大鼠觀察到與胰臟影響相關的葡萄糖代謝作用，以及眼睛、牙齒、腎臟及脂肪組織方面的續發影響，此外，投藥27週之後，僅在大鼠觀察到骨骼變化。這些全身性毒性反應通常都是在臨床相關暴露量下(依據AUC)出現。此外，在≥4倍人類臨床暴露量的劑量下(依據C_{max})，在遠端遙測的狗中曾發現心血管系統之影響(QTc延長、心跳速率降低、RR間期增加及收縮壓升高)。經過12週的停藥階段之後，並未確立palbociclib對血糖恆定、胰臟、眼睛、腎臟及骨骼影響的可逆性，但對於血液淋巴生成系統、雄性生殖系統、牙齒及脂肪組織的影響則可部份甚至完全恢復。

致癌性

目前尚未針對palbociclib進行過致癌性研究。

基因毒性

Palbociclib在細菌回復突變(Ames)分析中並未呈現致突變性，在體外人類淋巴球染色體變異分析中也不會誘發染色體結構變異。

Palbociclib在體外中國倉鼠卵巢細胞中及公大鼠(在≥100毫克/公斤/日的劑量下)的骨髓中會透過染色體誘裂機轉誘發微核形成。在染色體誘裂性的無明顯影響劑量下，動物所達到的暴露量約爲人類臨床暴露量的7倍(依據AUC)。

生育力損害

在最高達300毫克/公斤/日(依據AUC，約爲人類臨床暴露量的3倍)的任何試驗劑量下，palbociclib都不會影響母大鼠的交配或生育能力，在對大鼠投予最高達300毫克/公斤/日之劑量及對狗投予最高達3毫克/公斤/日之劑量(依據AUC，分別約爲人類臨床暴露量的5倍及3倍)的重複投藥毒性研究中，也未觀察到任何對於雌性生殖組織的相關不良影響。

依據大鼠和狗的非臨床試驗之發現，一般認爲palbociclib可能會減弱男性的生殖功能與生育力。睪丸、附睪、前列腺及貯精囊方面與palbociclib相關之發現包括器官重量減輕、萎縮或變性、精蟲過少、管腔內出現細胞碎片、精蟲活動力與密度較低、以及分泌減少。這些現象分別是在投予暴露量≥7倍人類臨床暴露量之劑量或未達治療暴露量之劑量(依據AUC)的大鼠及/或狗中出現。在分別經過4週與12週的停藥之後，palbociclib對於大鼠和狗雄性生殖器官的影響可以部份恢復。雖然有上述這些雄性生殖器官方面的發現，但在相當於13倍人類臨床暴露量的計畫暴露量下(依據AUC)，palbociclib對公大鼠的交配或生育能力並無任何影響。

發育毒性

Palbociclib是一種具可逆性的週期素依賴性激酶4和6的抑制劑，這兩種激酶都涉及細胞週期的調控。因此，如果在懷孕期間使用，可能會有發生胎兒傷害的風險。Palbociclib在懷孕動物中會產生胎兒毒性。在大鼠的試驗中，在≥100毫克/公斤/日的劑量下曾觀察到骨骼變異發生率升高的現象(在第7頸椎出現一根肋骨的發生率升高)。在大鼠的試驗中，在300毫克/公斤/日(依據AUC，相當於人類臨床暴露量的3倍)的母體毒性劑量下曾觀察到胎兒體重減輕的現象；在兔子的試驗中，在20毫克/公斤/日(依據AUC，相當於人類臨床暴露量的4倍)的母體毒性劑量下曾觀察到骨骼變異(包括前肢小趾畸形)發生率升高的現象。目前尚未評估過實際的胎兒暴露量及穿過胎盤的轉移量。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

膠囊內容物

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Sodium starch glycolate type A
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

膠囊殼

Gelatin
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)

打印墨水

Shellac
Titanium dioxide (E171)
Ammonium hydroxide (28% solution)
Propylene glycol
Simeticone

6.2 不相容性

不適用。

6.3 架儲期

請見外盒包裝指示。
請儲存於30°C以下。

6.4 特殊貯存注意事項

本品不須任何特殊貯存條件。

6.5 包裝與內容物

2-1000粒鋁箔盒裝或塑膠瓶裝。

版本：SPC 20161122-3

製造廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
廠　址：Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany
藥　商：輝瑞大藥廠股份有限公司
地　址：新北市淡水區中正東路二段177號