

核准日期：2019 年 12 月 18 日

修改日期：2020 年 03 月 03 日      2020 年 06 月 13 日      2021 年 01 月 22 日      2022 年 02 月 10 日

2022 年 xx 月 xx 日

## 曲美替尼片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名：曲美替尼片

商品名：迈吉宁<sup>®</sup>（MEKINIST<sup>®</sup>）

英文名：Trametinib Tablets

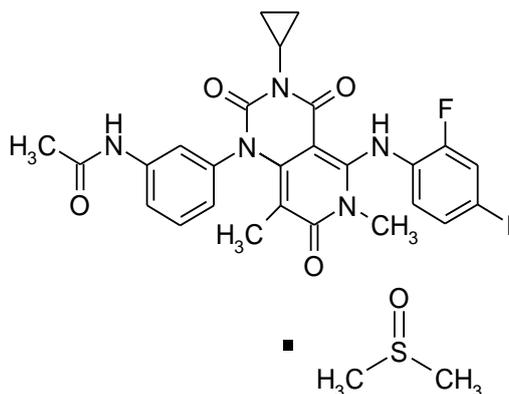
汉语拼音：Qumeitini Pian

### 【成份】

本品主要成份为曲美替尼。

化学名称：*N*-[3-[3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶[4,3-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基]苯基]乙酰胺二甲基亚砷合物（1:1）

化学结构式：



分子式： $C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \cdot C_2H_6OS$

分子量：693.53

辅料：甘露醇、微晶纤维素、羟丙甲纤维素、交联羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、二氧化钛、聚乙二醇、聚山梨酯 80（2mg 规格）、氧化铁红（2mg 规格）、氧化铁黄（0.5mg 规格）

### 【性状】

0.5mg 规格：黄色、近椭圆形、双面凸薄膜包衣片，一面凹刻“GS”，另一面凹刻“TFC”字样。

2mg 规格：粉红色、圆形、双面凸薄膜包衣片，一面凹刻“GS”，另一面凹刻“HMJ”字样。

## 【适应症】

### **BRAF V600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤**

本品联合甲磺酸达拉非尼适用于治疗 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者。

### **BRAF V600 突变阳性黑色素瘤的术后辅助治疗**

本品联合甲磺酸达拉非尼适用于 BRAF V600 突变阳性的 III 期黑色素瘤患者完全切除后的辅助治疗。

### **BRAF V600 突变阳性的转移性非小细胞肺癌**

本品联合甲磺酸达拉非尼适用于治疗 BRAF V600 突变阳性的转移性非小细胞肺癌患者。

本适应症是基于 II 期临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性临床试验能否证实曲美替尼片联合甲磺酸达拉非尼胶囊的临床获益。

## 【规格】

按  $C_{26}H_{23}FIN_5O_4$  计 (1) 0.5mg (2) 2mg

## 【用法用量】

本品必须在有抗肿瘤治疗经验的医疗机构中使用。

### **BRAF V600 检测**

本品联合甲磺酸达拉非尼治疗前，须通过国家药监局批准的检测方法进行 BRAF V600 突变检测，确认为 BRAF V600 突变阳性的患者方可接受本品治疗。本品联合甲磺酸达拉非尼不适用于 BRAF 野生型黑色素瘤或非小细胞肺癌患者。

### **剂量与给药方法**

本品的推荐剂量是 2mg 每日一次口服，需联合甲磺酸达拉非尼治疗，直至出现疾病进展或不可耐受的毒性反应。

本品应在餐前至少 1 小时前或餐后至少 2 小时后服用。应在每天相同时间服用本品。

如果错过一剂本品，须最晚在预定的下一次给药之前 12 小时补上。如果距离下次预定的给药时间短于 12 小时，则不应该补服。

本品联合甲磺酸达拉非尼时，应在每天相同时间服用本品每日一次，与在早晨或晚上给药的甲磺酸达拉非尼一起服用。不应咀嚼或压碎本品。

### 剂量调整

可能需要减少剂量、中断治疗或停止治疗以管控不良反应（参见表 1 和表 2）。

对于皮肤鳞状细胞癌（cuSCC）或新的原发性黑色素瘤的不良反应，不建议进行剂量调整。

在给予甲磺酸达拉非尼联合应用本品治疗时，如果出现治疗相关的毒性，则两种治疗应同时进行剂量减少、中断或停止。对于主要与甲磺酸达拉非尼相关的不良反应（葡萄膜炎、非皮肤恶性肿瘤），以及主要与曲美替尼相关的不良反应（视网膜静脉闭塞（RVO）、视网膜色素上皮脱离（RPED）、间质性肺疾病（ILD）/肺部炎症和单纯性静脉血栓栓塞），仅需对其中一种治疗进行剂量调整。

针对本品相关性不良反应进行剂量减少的方法列于表 1。

**表 1. 针对不良反应推荐的曲美替尼剂量减少方法**

措施	推荐剂量
第一次剂量减少	口服 1.5 mg 每日一次
第二次剂量减少	口服 1 mg 每日一次
后续剂量调整	如果口服给药本品 1 mg 每日一次仍不能耐受，则永久停药

针对本品相关性不良反应的剂量调整列于表 2。

表 2.针对不良反应推荐的曲美替尼剂量调整方法

不良反应的严重程度 <sup>a</sup>	曲美替尼 <sup>b</sup>
<i>出血</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>3 级</li> </ul>	暂停本品。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如有改善，则以较低剂量恢复本品治疗。</li> <li>如果未改善，则永久停药。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>4 级</li> </ul>	永久停用本品。
<i>静脉血栓栓塞</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>单纯的深静脉血栓栓塞（DVT）或肺栓塞（PE）</li> </ul>	暂停本品 3 周。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如果改善至 0-1 级，则恢复至较低剂量水平。</li> <li>如果未改善，则永久停药。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>危及生命的 PE</li> </ul>	永久停用本品。
<i>心肌病</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>无症状，左心室射血分数（LVEF）较基线绝对降低<math>\geq 10\%</math>，且治疗前数值低于机构正常值下限（LLN）</li> </ul>	暂停本品 4 周。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如果改善至正常 LVEF 值，则恢复至较低剂量水平。</li> <li>如果未改善至正常的 LVEF 值，则永久停药。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>症状性充血性心力衰竭</li> <li>LVEF 较基线绝对降低<math>&gt;20\%</math>，低于 LLN</li> </ul>	永久停用本品。
<i>眼部毒性</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>视网膜色素上皮脱离（RPED）</li> </ul>	暂停本品 3 周。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如有改善，则以相同或更低的剂量水平恢复本品治疗。</li> <li>如果未改善，则永久停药或恢复至较低剂量水平。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>视网膜静脉闭塞</li> </ul>	永久停用本品。
<i>肺</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>间质性肺疾病/肺部炎症</li> </ul>	永久停用本品。
<i>发热反应</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>发热 38 °C 至 40 °C（或复发时出现首个症状）</li> </ul>	停用本品，直至发热消退，然后以相同或更低剂量恢复本品。
<ul style="list-style-type: none"> <li>发热高于 40 °C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>暂停本品，直至发热反应消退至少 24 小</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 发热并发寒战、低血压、脱水或肾衰</li> </ul>	<p>时。然后，以更低的剂量水平恢复本品治疗。</p> <p>或</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 永久停用本品。</li> </ul>
<i>皮肤毒性</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 不能耐受的 2 级</li> <li>• 3 或 4 级</li> </ul>	<p>暂停本品 3 周。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 如有改善，则恢复至较低剂量水平。</li> <li>• 如果未改善，则永久停药。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 重度皮肤不良反应（SCAR）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 永久停用本品。</li> </ul>
<i>其他副作用<sup>c</sup></i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 不能耐受的 2 级</li> <li>• 任何 3 级</li> </ul>	<p>暂停本品。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果改善至 0-1 级，则恢复至较低剂量水平。</li> <li>• 如果未改善，则永久停药。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 首次出现任何 4 级事件</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停本品，直至不良反应改善到 0-1 级。然后，恢复至较低剂量水平。</li> </ul> <p>或</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 永久停药。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 经常出现 4 级</li> </ul>	<p>永久停用本品。</p>

- a 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）4.0 版。
- b 有关推荐的曲美替尼剂量减少方法，参见表 1。
- c 针对甲磺酸达拉非尼的非皮肤恶性肿瘤和葡萄膜炎不良反应，当接受本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗时，不建议对本品剂量进行调整。针对新出现的原发性皮肤恶性肿瘤，不需要对本品进行剂量调整。

## **特殊人群**

### **肝损伤**

轻度肝功能损害患者无需调整剂量。未获得有关中度或重度肝功能损害患者的临床数据；因此，无法确定其初始剂量调整的潜在需求。对于中度或重度肝功能损害患者，应慎用本品。

### **肾损伤**

轻度或中度肾功能损害患者无需调整剂量。未获得有关重度肾功能损害患者的临床数据；因此，无法确定其初始剂量调整的潜在需求。对于重度肾功能损害患者，应慎用本品。

### **儿童**

尚未确定本品在儿童和青少年（<18 岁）中的安全性和疗效。无可用的数据。

### **老年人**

65 岁以上患者不需要调整初始剂量。但 65 岁以上患者可能需要较频繁进行剂量调整（参见上表 1 和 2）。

## **【不良反应】**

由于临床试验在多种不同的条件下展开，因此一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率进行直接比较，并且也不能反映临床实践中观察到的发生率。

## **BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤**

### ***曲美替尼单药治疗***

在 METRIC 研究中评价了本品的安全性，METRIC 研究是一项随机、开放性试验，在 BRAF V600E 突变阳性或 V600K 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者中开展，患者口服本品 2 mg 每日一次（N=211）或接受化疗（N=99）（达卡巴嗪 1,000 mg/m<sup>2</sup> 每 3 周一次或紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> 每 3 周一次）。LVEF 异常、6 个月内急性冠状动脉综合征病史或当前有 II 级或以上充血性心力衰竭（纽约心脏病协会）患者均排除在外。本品的中位治疗持续时间为 4.3 个月。

本研究中应用本品治疗患者有 9% 出现导致永久停用试验药物的不良反应。导致永久停用本品的最常见不良反应是 LVEF 降低、肺部炎症、肾衰、腹泻和皮疹。本品治疗患者有 27% 发生了导致给药剂量减少的不良反应。本品给药剂量减

少的最常见原因是皮疹和 LVEF 降低。表 3 和表 4 分别列出了 METRIC 研究中曲美替尼单药的不良反应和实验室异常。

表 3.METRIC 中应用曲美替尼治疗患者≥ 10%发生的选定不良反应以及比化疗组发生率高 (≥5%) 的不良反应或 ≥ 2%的 3 级或 4 级不良反应

不良反应	曲美替尼 N=211		化疗 N=99	
	所有等级 <sup>a</sup>	3 级和 4 级 <sup>b</sup>	所有等级 <sup>a</sup>	3 级和 4 级 <sup>b</sup>
<b>皮肤和皮下组织</b>				
皮疹	57	8	10	0
痤疮样皮炎	19	< 1	1	0
皮肤干燥	11	0	0	0
瘙痒	10	2	1	0
甲沟炎	10	0	1	0
<b>胃肠道</b>				
腹泻	43	0	16	2
口腔炎 <sup>c</sup>	15	2	2	0
腹痛 <sup>d</sup>	13	1	5	1
<b>血管</b>				
淋巴水肿 <sup>e</sup>	32	1	4	0
高血压	15	12	7	3
出血 <sup>f</sup>	13	< 1	0	0

<sup>a</sup> 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0 版。

<sup>b</sup> 4 级不良反应仅限于：曲美替尼组的皮疹 (n=1)，化疗组的腹泻 (n=1)。

<sup>c</sup> 包括口腔炎、口疮性口炎、口腔溃疡和粘膜炎症。

<sup>d</sup> 包括腹痛、下腹痛、上腹痛和腹部压痛。

<sup>e</sup> 包括淋巴水肿、水肿和外周水肿。

<sup>f</sup> 包括鼻衄、牙龈出血、便血、直肠出血、黑便、阴道出血、痔出血、血尿和结膜出血。

应用本品治疗患者 (N=329) 中 ≤ 10% 患者观察到的其他临床重要不良反应为：

**心脏：** 心动过缓

**胃肠道：** 口干

**感染：** 毛囊炎、脓疱疹、蜂窝织炎

**肌肉骨骼和结缔组织：** 横纹肌溶解

**神经系统：** 头晕、味觉倒错

**眼部：** 视物模糊、干眼

表 4.METRIC 研究中应用曲美替尼治疗患者发生率更高的实验室检查异常 [与化疗组之间的差异  $\geq 5\%$  (所有等级) 或 差异  $\geq 2\%$  (3 级或 4 级) <sup>a</sup>]

实验室检查异常	曲美替尼 N=211		化疗 N=99	
	所有等级	3 级和 4 级	所有等级	3 级和 4 级
天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高	60	2	16	1
低白蛋白血症	42	2	23	1
丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高	39	3	20	3
贫血	38	2	26	3
碱性磷酸酶升高	24	2	18	3

<sup>a</sup> 两个治疗组仅报告 3 级不良反应。

#### 曲美替尼联合应用甲磺酸达拉非尼治疗

在 559 名未接受既往治疗的、BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者中评价了本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的安全性, 这些患者来自两项应用本品治疗研究 (试验), 包括 COMBI-d 研究 (n=209, 一项多中心、双盲、随机 (1:1) 的阳性对照试验) 以及 COMBI-v 研究 (n=350, 一项多中心、开放性、随机 (1:1) 的阳性对照试验)。在两项试验中患者口服本品 2 mg 每日一次、口服甲磺酸达拉非尼 150 mg 每日两次, 直至出现疾病进展或出现不可接受的毒性。这些试验排除以下患者: 左心室射血分数异常、6 个月内有急性冠脉综合征病史、II 级或以上充血性心力衰竭 (纽约心脏协会)、有 RVO 或 RPED 病史、QTcB 间期 $\geq 480$ ms、未能控制的高血压、未能控制的心律失常、活动性脑转移或已知 G6PD 缺乏症病史。

559 名患者中有 197 名 (35%) 应用本品治疗超过 6 个月至 12 个月, 185 名 (33%) 应用本品治疗超过 1 年。中位年龄为 55 岁 (范围: 18-91), 57% 为男性, 98% 为白种人, 72% 基线 ECOG 体能状态评分为 0, 28% 基线 ECOG 体能状态评分为 1, 64% 有 M1c 期疾病, 35% 基线有乳酸脱氢酶 (LDH) 升高, 0.5% 有脑转移史。

给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者中, 与本品相关的最常见 ( $\geq 20\%$ ) 不良反应为发热、恶心、皮疹、寒战、腹泻、呕吐、高血压和外周水肿。

入选 COMBI-d 研究患者的人口统计学和基线肿瘤特征见【临床试验】。给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的患者, 本品的中位暴露时间为 11 个月 (范围: 3 天至 30 个月)。209 名给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者中, 26% 的患者本品治疗时间超过 6 个月至 12 个月, 46% 的患者本品治疗时间超过 1 年。

在 COMBI-d 研究中, 给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者有 11% 发生了导致本品停药的不良反应; 最常见的不良反应是发热 (1.4%) 和射血分数降低 (1.4%)。给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者有 18% 发生导致本品剂

量减少的不良反应；最常见的不良反应是发热(2.9%)、中性粒细胞减少症(1.9%)、射血分数降低(1.9%)和皮疹(1.9%)。给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者有46%发生了导致暂停给药本品的不良反应；最常见的不良反应是发热(18%)、寒战(7%)、呕吐(6%)和射血分数降低(4.8%)。

在 COMBI-d 研究中观察到的、选定的曲美替尼不良反应和实验室检查异常分别列于表 5 和表 6。

表 5.COMBI-d 中给予曲美替尼联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者≥ 10%发生的不良反应（所有等级）以及发生率高于\*甲磺酸达拉非尼单药治疗患者的不良反应<sup>a</sup>

不良反应	合并的曲美替尼+甲磺酸达拉非尼 N=559		COMBI-d 研究			
			曲美替尼+甲磺酸达拉非尼 N=209		甲磺酸达拉非尼 N=211	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)
<b>一般状况</b>						
发热	54	5	57	7	33	1.9
寒战	31	0.5	31	0	17	0.5
外周水肿 <sup>b</sup>	21	0.7	25	1.4	11	0.5
<b>胃肠道</b>						
恶心	35	0.4	34	0.5	27	1.4
腹泻	31	1.3	30	1.4	16	0.9
呕吐	27	1.1	25	1.0	14	0.5
腹痛 <sup>c</sup>	18	0.9	26	1.0	14	2.4
<b>皮肤</b>						
皮疹 <sup>d</sup>	32	1.1	42	0	27	1.4
<b>血管</b>						
高血压	26	11	25	6	16	6
出血 <sup>e</sup>	18	2.0	19	1.9	15	1.9
<b>神经系统</b>						
头晕	11	0.2	14	0	7	0

\* 与甲磺酸达拉非尼单药治疗患者相比较，给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者所有等级不良反应发生率更高（≥ 5%），或 3-4 级发生率更高（≥ 2%）。

a 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0 版。

b 包括外周水肿、水肿、淋巴水肿、局部水肿和全身水肿。

c 包括腹痛、上腹痛、下腹痛和腹部不适。

- d 包括皮疹、全身性皮疹、瘙痒性皮疹、红斑性皮疹、丘疹样皮疹、水泡疹、斑状皮疹、斑丘疹和毛囊炎皮疹。
- e 最常见的事件 ( $\geq 1\%$ ) 包括鼻衄、便血、血红蛋白减少、紫癜和直肠出血。4 级事件仅限于肝血肿和十二指肠溃疡出血（在合并的联合治疗组，每组  $n=1$ ）。

给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者 (N=559) 中观察到的曲美替尼其他临床重要不良反应（发生率低于 10%）为：

*心脏*：心动过缓

*免疫学*：肉状瘤病

*肌肉骨骼*：横纹肌溶解

表 6.COMBI-d 中给予曲美替尼联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者≥ 10%发生的实验室检查异常较基线加重（所有等级）以及发生率高于\*甲磺酸达拉非尼单药治疗患者的实验室检查异常较基线加重

实验室检查异常	合并的曲美替尼+ 甲磺酸达拉非尼 N=559 <sup>a</sup>		COMBI-d 研究			
	所有等 级 (%)	3 级和 4 级 <sup>c</sup> (%)	曲美替尼+甲磺酸 达拉非尼 N=209 <sup>b</sup>		甲磺酸达拉非尼 N=211 <sup>b</sup>	
			所有等 级 (%)	3 级和 4 级 <sup>c</sup> (%)	所有等 级 (%)	3 级和 4 级 <sup>c</sup> (%)
<b>生化</b>						
高血糖症	60	4.7	65	6	57	4.3
低白蛋白血症	48	1.1	53	1.4	27	0
低钠血症	25	8	24	6	14	2.9
<b>肝脏</b>						
AST 升高	59	4.1	60	4.3	21	1.0
血碱性磷酸酶升高	49	2.7	50	1.0	25	0.5
ALT 升高	48	4.5	44	3.8	28	1.0
<b>血液学</b>						
中性粒细胞减少症	46	7	50	6	16	1.9
贫血	43	2.3	43	2.4	38	4.3
淋巴细胞减少症	32	8	38	9	28	7
血小板减少症	21	0.7	19	0.5	10	0.5

\* 与甲磺酸达拉非尼单药治疗患者相比较，给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者发生率更高（≥ 5%，所有等级）或发生率更高（≥ 2%，3-4 级）。

<sup>a</sup> 对于这些实验室检查，分母为 556。

<sup>b</sup> 对于这些实验室检查，联合治疗组分母为 208，甲磺酸达拉非尼组分母为 207-209。

<sup>c</sup> 在合并的联合治疗组中，4 级不良反应仅限于淋巴细胞减少症和高血糖症（每组 n=4）、ALT 升高和 AST 升高（每组 n=3）、中性粒细胞减少症（n=2）和低钠血症（n=1）；在 COMBI-d 研究的联合治疗组中仅限于中性粒细胞减少症、淋巴细胞减少症、ALT 升高、AST 升高、高血糖症（每组 n=1）；在甲磺酸达拉非尼组中仅限于中性粒细胞减少症、血小板减少症、ALT 升高和 AST 升高（每组 n=1）。

### **BRAF V600 突变阳性的黑色素瘤的术后辅助治疗**

在 COMBI-AD 研究中，纳入 435 名至少接受一剂研究药物治疗的、BRAF V600 突变阳性的、完全切除的 III 期黑色素瘤患者，评价了给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗时的曲美替尼安全性。患者口服本品 2mg 每日一次、口服甲磺酸达拉非尼 150mg 每日两次，持续 12 个月。本试验排除了以下患者：左心室

射血分数异常；6个月内有急性冠状动脉综合征、冠状动脉成形术或支架放置术病史；II级或以上充血性心力衰竭（纽约心脏病协会）；QTc间期≥480ms；难治性高血压；未能控制的心律失常；或视网膜静脉闭塞史。

给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者的本品中位暴露时间为11个月（范围：0-12）。435名给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者中，72%的患者本品治疗时间>6个月。给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者的中位年龄为50岁（范围：18至89），56%为男性，99%为白种人，92%基线ECOG体能状态评分为0，8%基线ECOG体能状态评分为1。

给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者最常见的不良反应（≥20%）是发热、疲乏、恶心、头痛、皮疹、寒战、腹泻、呕吐、关节痛和肌痛。

分别有24%、54%的患者发生了导致本品停药和暂停给药的不良反应，最常见的不良反应是发热和寒战。23%的患者发生导致本品给药剂量减少的不良反应，最常见的不良反应是发热和射血分数降低。

表7总结了给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者发生率至少为20%的不良反应。

表 7.COMBI-AD 患者中发生率≥20%的不良反应<sup>a</sup>

不良反应	曲美替尼+甲磺酸达拉非尼 N=435		安慰剂 N=432	
	所有等级 (%)	3级和4级 (%)	所有等级 (%)	3级和4级 (%)
<b>一般状况</b>				
发热 <sup>b</sup>	63	5	11	<1
疲乏 <sup>c</sup>	59	5	37	<1
寒战	37	1	4	0
<b>胃肠道</b>				
恶心	40	<1	20	0
腹泻	33	<1	15	<1
呕吐	28	<1	10	0
<b>神经系统</b>				
头痛 <sup>d</sup>	39	1	24	0
<b>皮肤</b>				
皮疹 <sup>e</sup>	37	<1	16	<1
<b>肌肉骨骼</b>				
关节痛	28	<1	14	0
肌痛 <sup>f</sup>	20	<1	14	0

<sup>a</sup> NCI CTCAE 4.0 版

- b 包括发热和高热
- c 包括疲乏、乏力和不适
- d 包括头痛和紧张性头痛
- e 包括皮疹、斑丘疹、斑状皮疹、全身皮疹、红斑性发疹、丘疹样皮疹、皮疹瘙痒、结节性皮疹、水泡疹和脓疱疹
- f 包括肌痛、骨骼肌肉痛和胸部肌肉骨骼痛

在 COMBI-AD 研究中（给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗），小于 20% 患者中观察到的其他临床重要不良反应：视物模糊（6%）、射血分数降低（5%）、横纹肌溶解（<1%）和肉状瘤病（<1%）。

表 8 总结了最常见的实验室检查异常。

表 8.COMBI-AD 患者中发生率≥ 20%的实验室检查异常较基线加重

实验室检查异常	曲美替尼+甲磺酸达拉非尼 <sup>a</sup>		安慰剂 <sup>a</sup>	
	N=435		N=432	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)
<b>生化</b>				
高血糖症	63	3	47	2
低磷酸血症	42	7	10	< 1
低白蛋白血症	25	< 1	< 1	0
<b>肝脏</b>				
AST 升高	57	6	11	< 1
ALT 升高	48	5	18	< 1
血碱性磷酸酶升高	38	1	6	< 1
<b>血液学</b>				
中性粒细胞减少症	47	6	12	< 1
淋巴细胞减少症	26	5	6	< 1
贫血	25	< 1	6	< 1

<sup>a</sup> 发生率基于同时有基线实验室检查和至少一次研究中实验室检查的患者人数：对于曲美替尼+甲磺酸达拉非尼（范围：429-431），对于安慰剂（范围：426-428）

### COMBI-APlus 试验（发热管理研究）

COMBI-Aplus 评估了在完全切除后接受甲磺酸达拉非尼联合本品用于辅助治疗 BRAF V600 突变阳性黑色素瘤患者中应用修订后发热管理方法对发热相关结局的影响。当患者体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  时，根据发热管理方法，中断了甲磺酸达拉非尼和曲美替尼两药治疗。

4.3%的患者出现 3 - 4 级发热，5.1%的患者因发热而住院治疗，2.2%的患者出现发热伴并发症（脱水、低血压、肾功能不全、晕厥、严重寒战），2.5%的患者因发热而停用治疗。

### BRAF V600 突变阳性的转移性非小细胞肺癌

在一项多中心、多队列、非随机、开放标签试验中（CDRB436E2201），纳入 93 名 BRAF V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者（既往未接受过治疗（n = 36），既往接受过治疗（n = 57）），评价了给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼

治疗时本品的安全性。患者口服给药本品 2 mg 每日一次、口服给药甲磺酸达拉非尼 150 mg 每日两次，直至出现疾病进展或出现不可接受的毒性。本试验排除了以下患者：LVEF 异常、6 个月内急性冠状动脉综合征病史、II 级或以上充血性心力衰竭病史（纽约心脏病协会）、QTc 间期  $\geq 480$  ms、难治性高血压、未能控制的心律失常、活动性脑转移、ILD 或肺部炎症病史、当前 RVO 或病史（参见【临床试验】）。

93 名患者中，53 名（57%）患者给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗时间  $> 6$  个月，27 名（29%）给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗时间  $\geq 1$  年。中位年龄为 65 岁（范围：41 至 91），46% 为男性，85% 为白种人；32% 基线 ECOG 体能状态评分为 0，61% 基线 ECOG 体能状态评分为 1；98% 有非鳞状组织结构；12% 是当前吸烟者，60% 是曾经吸烟者，28% 是从未吸烟者。

93 名患者最常见（ $\geq 20\%$ ）的不良反应为：发热、疲乏、恶心、呕吐、腹泻、皮肤干燥、食欲下降、水肿、皮疹、寒战、出血、咳嗽和呼吸困难。

19% 的患者发生导致停用本品的不良反应，最常见的不良反应是发热（2.2%）、射血分数降低（2.2%）和呼吸窘迫（2.2%）。给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者的 30% 发生导致本品给药剂量减少的不良反应，最常见的不良反应是发热（5%）、恶心（4.3%）、呕吐（4.3%）、腹泻（3.2%）和中性粒细胞减少症（3.2%）。给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者的 57% 发生了导致暂停给药本品的不良反应，最常见的不良反应是发热（16%）、呕吐（10%）、中性粒细胞减少症（8%）、恶心（5%）和射血分数降低（5%）。

表 9 和表 10 分别列出了研究 CDRB436E2201 中本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的不良反应和实验室检查异常。

表 9. 研究 CDRB436E2201 中给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者发生率大于等于 20% 的不良反应（所有等级）<sup>a</sup>

不良反应	曲美替尼+ 甲磺酸达拉非尼 N = 93	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 <sup>b</sup> (%)
<b>一般状况</b>		
发热	55	5
疲乏 <sup>b</sup>	51	5
水肿 <sup>c</sup>	28	0
寒战	23	1.1
<b>胃肠道</b>		
恶心	45	0
呕吐	33	3.2
腹泻	32	2.2
食欲下降	29	0
<b>皮肤</b>		
皮肤干燥	31	1.1

皮疹 <sup>d</sup>	28	3.2
<b>血管</b>		
出血 <sup>e</sup>	23	3.2
<b>呼吸系统</b>		
咳嗽	22	0
呼吸困难	20	5

<sup>a</sup> NCI CTCAE 4.0 版。

<sup>b</sup> 包括疲乏、不适和乏力。

<sup>c</sup> 包括外周水肿、水肿和全身水肿。

<sup>d</sup> 包括皮疹、全身皮疹、丘疹、斑状皮疹、斑丘疹和脓疱疹。

<sup>e</sup> 包括咯血、血肿、鼻衄、紫癜、血尿、蛛网膜下腔出血、胃出血、膀胱出血、挫伤、便血、注射部位出血、肺出血和腹膜后出血。

**表 10. 研究 CDRB436E2201 中给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者发生率大于等于 20%的治疗中实验室检查异常（所有等级）**

检查	曲美替尼+ 甲磺酸达拉非尼 N = 93	
	所有等级 (%)	3 级和 4 级 (%)
<b>生化<sup>a</sup></b>		
高血糖症	71	9
低钠血症	57	17
低磷酸血症	36	7
肌酐升高	21	1.1
<b>肝脏<sup>a</sup></b>		
血碱性磷酸酶升高	64	0

检查	曲美替尼+ 甲磺酸达拉非尼 N = 93	
	所有等级 (%)	3级和4级 (%)
AST 升高	61	4.4
ALT 升高	32	6
<b>血液学<sup>b</sup></b>		
白细胞减少症	48	8
贫血	46	10
中性粒细胞减少症	44	8
淋巴细胞减少症	42	14

缩写：AST，天门冬氨酸氨基转移酶；ALT，丙氨酸氨基转移酶。

<sup>a</sup> 对于这些实验室检查，分母为90。

<sup>b</sup> 对于这些实验室检查，分母为91。

## 上市后经验以及临床试验合并数据中的药物不良反应（ADR）

以下不良反应来自甲磺酸达拉非尼与本品联用的上市后经验（包括自发性病例报告）。因为上市后不良反应报告所来自的人群大小不确定，因此可能无法准确估计发生频率。在适用的情形下，已从合并的临床试验数据（包含所有适应症）计算得到这些不良反应的频率。不良反应按照 MedDRA 系统器官分类列出。在每个系统器官分类中，各不良反应都按照严重性降序排列。

表 11 上市后经验和临床试验合并数据（包含所有适应症）中的 ADR

药物不良反应	频率分类
<b>免疫系统疾病</b>	
肉状瘤病	偶见
<b>血管与淋巴管类疾病</b>	
静脉血栓栓塞 <sup>1</sup>	常见
<sup>1)</sup> VTE 包括肺栓塞、深静脉血栓形成、栓塞和静脉血栓形成。	

### 【禁忌】

对本产品活性物质或辅料有过敏者禁用。

### 【注意事项】

#### **BRAF 抑制剂治疗后出现疾病进展的黑色素瘤患者，给予曲美替尼联合应用甲磺酸达拉非尼治疗**

既往接受 BRAF 抑制剂治疗出现疾病进展患者给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的相关数据有限，但这些数据表明，这些患者联合用药的疗效较低。因此，既往接受 BRAF 抑制剂治疗人群在给予联合用药治疗之前，应先考虑其他可选治疗方案。尚未确定 BRAF 抑制剂治疗出现疾病进展后的治疗顺序。

## **新的原发性恶性肿瘤**

### **皮肤恶性肿瘤**

在本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的临床试验中，有 2% 的患者发生了皮肤鳞状细胞癌（cuSCC）和角化棘皮瘤。分别有 3% 和 < 1% 的患者发生基底细胞癌和新的原发性黑色素瘤。

在开始本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗之前，先进行皮肤病学评价，在治疗过程中，每 2 个月进行一次评价，在停止联合治疗后 6 个月内再进行一次评价。

### **非皮肤恶性肿瘤**

基于其作用机制，甲磺酸达拉非尼可通过突变或其他机制激活 RAS，促使恶性肿瘤生长和进展；参阅甲磺酸达拉非尼胶囊的说明书。在本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的临床试验中，有 1% 的患者发生了非皮肤恶性肿瘤。

监测给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者是否出现了非皮肤恶性肿瘤体征或症状。对于发生非皮肤恶性肿瘤患者，无需进行本品剂量调整。

## **出血**

服用本品患者可能发生出血事件，包括大出血（定义为关键部位或器官的症状性出血）。已有致命性病例的报告。

在本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的临床试验中，有 17% 的患者发生了出血事件。给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者中有 3% 发生胃肠道出血。在给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者中有 0.6% 发生颅内出血。在给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者中有 0.5% 发生致命性出血。致命性事件是大脑出血和脑干出血。

对于所有 4 级出血事件以及任何无改善的 3 级出血事件，永久停用本品。对于 3 级出血事件，先停用本品；如有改善，则恢复至下一档较低剂量水平。

## **结肠炎和胃肠穿孔**

应用本品单药治疗患者、给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者均报告了结肠炎和胃肠穿孔，包括致死性结局。在本品临床试验中 < 1% 的患者发生结肠炎，< 1% 的患者发生胃肠穿孔。在本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的临床试验中，< 1% 的患者发生结肠炎，< 1% 的患者发生胃肠穿孔。

密切监测患者的结肠炎和胃肠穿孔情况。

## **静脉血栓栓塞**

在本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的临床试验中，有 2% 的患者发生了深静脉血栓栓塞（DVT）和肺栓塞（PE）。

要告知患者，如果出现 DVT 或 PE 症状（例如呼吸急促、胸痛、手臂或腿部肿胀）应立即就医。对于危及生命的 PE 永久停用本品。对于单纯的 DVT 和 PE，最长停用本品 3 周，如有改善则恢复至较低本品剂量水平。

## **心肌病**

服用本品的患者可能发生心肌病，包括心力衰竭。

在本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的临床试验中，有 6% 的患者发生了心肌病，定义为左心室射血分数（LVEF）较基线降低  $\geq 10\%$ ，并且低于机构正常值下限（LLN）。出现心肌病分别导致 3% 和  $< 1\%$  的患者中断本品给药或停用本品。50 名接受本品联合应用甲磺酸达拉非尼的患者中有 45 名患者的心肌病缓解。

应用超声心动图或多门核素血管造影扫描（MUGA）评估 LVEF，在本品单药治疗或联合应用甲磺酸达拉非尼治疗开始之前进行一次、开始治疗后一个月进行一次和治疗期间约每 3 个月进行一次。对于无症状 LVEF 较基线绝对降低  $\geq 10\%$  且低于 LLN，则最长停用本品 4 周。如果改善至正常 LVEF 值，则恢复至较低剂量。如果在 4 周内未改善至正常 LVEF 值，则永久停用本品。对于症状性心肌病或 LVEF 较基线绝对降低  $> 20\%$  且低于 LLN，则永久停用本品。

## **眼部毒性**

### **视网膜静脉闭塞（RVO）**

在本品单药治疗的临床试验中，视网膜静脉闭塞（RVO）发生率为 0.6%。在本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的临床试验中，没有 RVO 病例。RVO 可能导致黄斑水肿、视功能下降、新生血管形成和青光眼。

对于患者报告的视力丧失或其他视力障碍要尽快（24 小时内）进行眼科评价。对于有 RVO 的患者永久停用本品。

### **视网膜色素上皮脱离（RPED）**

服用本品的患者可能发生 RPED。视网膜脱离可以是双侧和多灶性，可发生在视网膜中央黄斑区域或视网膜其他部位。在黑色素瘤和非小细胞肺癌试验中没有进行常规监测以检测无症状性 RPED；因此，这一检测结果的真实发生率尚不清楚。

定期进行眼科评价，并且在患者报告了视力障碍时进行眼科评价。如果诊断为 RPED，则停用。如果在 3 周内，重复眼科评价结果表明 RPED 得到缓解，则以相同或降低的剂量恢复本品治疗。如果 3 周后未得到改善，则恢复至降低的剂量或永久停用本品。

## **间质性肺疾病/肺部炎症**

在本品单药治疗临床试验中，有 2% 的患者发生了间质性肺疾病或肺部炎症。在本品联合应用甲磺酸达拉非尼的临床试验中，有 1% 的患者发生了间质性肺疾病或肺部炎症。

对于新出现的或进展的肺部症状和其他症状（包括咳嗽、呼吸困难、缺氧、胸腔积液或浸润）患者，暂停给药本品，等待临床评估。对于诊断为治疗相关性 ILD 或肺部炎症患者，永久停用本品。

## **严重的发热反应**

给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗可能发生严重的发热反应和任何严重程度的发热，并伴有低血压、发冷或寒战、脱水或肾衰。

在本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的临床试验中，有 58% 的患者出现发热。5% 的患者发生严重的发热反应和任何严重程度的发热，并伴有低血压、发冷

或寒战、脱水或肾衰。伴有低血压的发热发生率为 4%、伴有脱水为 3%、伴有晕厥为 2%、伴有肾衰为 1%、伴有严重寒战/发冷为 < 1% 患者。

如果患者的体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，单药治疗时则停用本品，联合用药时则停用本品和甲磺酸达拉非尼两者。如果复发，也可在出现发热的最初症状时中断治疗。发热可能并发低血压、发冷或寒战、脱水或肾衰。评价感染的体征和症状并在严重度发热期间和之后，监测血清肌酐和其它肾功能指标。如果患者症状消退至少 24 小时，如果适用，则以相同或较低的剂量重新开始本品治疗或本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗。

如果患者既往发生严重的发热反应或伴有并发症的发热，则在恢复应用本品时预防给予退热药作为辅助治疗。对于第二次发热或其后的发热，如果发热在 3 天内未恢复到基线水平，或者有发热相关的并发症（例如脱水、低血压、肾衰或重度寒战/发冷），而无活动性感染迹象，则应用皮质类固醇（例如，泼尼松 10 mg/d）持续至少 5 天。

### **严重的皮肤毒性**

在甲磺酸达拉非尼联合应用本品治疗期间，已报告了重度皮肤不良反应（SCAR），包括史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）以及药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS），可能危及生命或致命。

在本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗临床试验中，有 < 1% 的患者发生其他严重的皮肤毒性。监测是否有新的或恶化的严重皮肤反应，若发生 SCAR 则永久停用本品。对于其他皮肤毒性，暂停本品给药。如果出现皮肤毒性的患者在 3 周内改善或恢复，则以较低的剂量恢复本品给药。如果皮肤毒性在 3 周内未改善，则永久停用本品。

### **高血糖症**

在本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗临床试验中，给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的糖尿病患者有 15% 需要更强效的降糖疗法。有 2% 的患者发生 3 级和 4 级高血糖症。

既往患糖尿病或高血糖症患者给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗时，在治疗初始以及临床需要时进行血糖水平监测。根据临床体征开始应用或优化降糖药物。

### **与联合治疗相关的风险**

本品适合与甲磺酸达拉非尼联合用药。开始本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗之前，要查阅甲磺酸达拉非尼胶囊的说明书，了解甲磺酸达拉非尼的严重风险。

### **胚胎-胎儿毒性**

应告知具有生育能力的女性，已开展的动物研究表明曲美替尼对胎儿发育有害。建议具有生育能力的性生活活跃的女性在使用本品期间和停止本品治疗后至少 16 周内，持续采取有效的避孕措施(导致怀孕率低于 1% 的方法)。应告知具有生育能力且接受本品联合甲磺酸达拉非尼治疗的女性，甲磺酸达拉非尼可能降低口服或任何其他全身性激素避孕药的药效，应使用有效的替代避孕方法。

## **对车辆驾驶和机器操作能力的影响**

本品对车辆驾驶和机器操作能力的影响很小。在考虑患者是否能够进行需要判断、运动和认知技能的工作时，应注意患者的临床状态和不良反应特征。应使患者意识到可能出现的疲劳、头晕或眼睛问题有可能会对进行这类工作造成影响。

## **心脏电生理学**

在一项 32 名患者参与的专门研究中（患者第一天接受安慰剂，第 2-14 天服用本品 2 mg 每日一次，然后第 15 天服用本品 3 mg），评估了曲美替尼延长心率校正 QT（QTc）间期的潜在作用。在这项研究中未检测到有临床意义的 QTc 延长。

在给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗患者临床试验中，0.8% 出现 > 500 ms 的 QTc 延长，而 3.8% 的 QTc 较基线增加 > 60 ms。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

### **妊娠**

本品未在妊娠女性中开展充分的、良好对照的研究。动物研究显示曲美替尼有生殖毒性（参见【药理毒理】）。孕妇或哺乳期女性不应服用本品。如果在妊娠期间使用本品或在服用本品时患者怀孕，则应告知患者曲美替尼对胎儿的潜在危害。

### **哺乳**

尚未获得人乳中是否存在曲美替尼、曲美替尼是否影响母乳喂养婴儿或影响泌乳等方面的数据。由于服用本品期间母乳喂养婴儿可能出现严重不良反应，建议女性在应用本品治疗期间和最后一次给药后 16 周内不要进行母乳喂养。

### **避孕**

#### **女性**

应告知具有生育能力的女性，已开展的动物研究表明曲美替尼对胎儿发育有害。建议具有生育能力的性生活活跃的女性在使用本品期间和停止本品治疗后至少 16 周内，持续采取有效的避孕措施（导致怀孕率低于 1% 的方法）。

应告知具有生育能力且接受本品联合甲磺酸达拉非尼治疗的女性，甲磺酸达拉非尼可能降低口服或任何其他全身性激素避孕药的药效，应使用有效的替代避孕方法。

#### **男性**

男性患者（包括那些进行了输精管切除术的患者）的性伴侣已怀孕或者可能怀孕的，在应用本品单药治疗或联合应用甲磺酸达拉非尼期间，以及停止本品治疗后至少 16 周内，性生活时应使用避孕套。

### **生育力**

#### **女性**

应告知有生育能力的女性患者，应用本品治疗可能损害生育能力。当给药剂量相当于人体推荐剂量水平暴露量的 0.3 倍时，雌性大鼠的卵泡囊肿增多、黄体减少（参见【药理毒理】）。

#### *服用曲美替尼联合甲磺酸达拉非尼治疗的男性*

在动物给药甲磺酸达拉非尼观察到对精子形成的影响。本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗的男性患者应了解有不可逆影响精子形成的潜在风险。有关详细信息，请参照甲磺酸达拉非尼的说明书。

### 【儿童用药】

尚未确定本品在儿童（18 岁以下）患者中的安全性和疗效。不建议此年龄组使用本品。

### 【老年用药】

本品单药治疗临床试验没有纳入足够数量的 65 岁及以上受试者，尚不能确定老年受试者中本品效应是否与年轻受试者不同。

在 COMBI-d、COMBI-v 和 COMBI-AD 研究中（994 名黑色素瘤患者随机给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗），21% 年龄为 65 岁及以上，5% 年龄为 75 岁及以上。在黑色素瘤研究与年轻患者相比，老年患者未观察到本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗总体有效性存在差异。在转移性黑色素瘤研究中，与年轻患者相比，老年患者外周水肿（26% vs. 12%）和厌食（21% vs. 9%）发生率均有增加。

在研究 CDRB436E2201 接受本品治疗的 93 名非小细胞肺癌患者中，没有纳入足够数量的 65 岁及以上老年患者，尚不能确定本品对其效应是否与年轻人不同。

### 【药物相互作用】

#### **其他药物对曲美替尼的影响**

由于曲美替尼主要是通过水解酶（例如，羧酸酯酶）介导的脱乙酰作用进行代谢，其药代动力学可能因代谢性相互作用而受到其他制剂的影响。经水解酶代谢的药物间相互作用不能排除，以及可能影响曲美替尼暴露。

曲美替尼是外排性转运蛋白 P-gp 的体外底物。由于不能排除强效抑制肝脏 P-gp 导致曲美替尼水平升高的可能性，建议本品应谨慎合用强效 P-gp 抑制剂（如维拉帕米、环孢菌素、利托那韦、奎尼丁和伊曲康唑）。

#### **曲美替尼对其他药物的影响**

基于体外和体内数据，曲美替尼不太可能通过与 CYP 酶或转运蛋白的相互作用显著影响其他药物的药代动力学。在肠道中曲美替尼可能产生 BCRP 底物（如匹伐他汀）的瞬时抑制，可以通过错开这些制剂和本品的给药时间（间隔 2 小时）最大限度地降低此类抑制作用。

基于临床数据，预计激素类避孕药与曲美替尼单药治疗同时给药不会导致疗效下降（参见【药代动力学】）。

### **与甲磺酸达拉非尼联合应用**

本品联合应用甲磺酸达拉非尼的相互作用，参见甲磺酸达拉非尼说明书相关章节。

### **食物对曲美替尼的影响**

本品单药或联合应用甲磺酸达拉非尼治疗时，由于食物对曲美替尼吸收产生影响，患者给药应在至少餐前一小时或餐后两小时进行。

## **【药物过量】**

未见用药过量的病例报告。临床试验未报告服用本品剂量超过 4 mg 每日一次的病例。在临床试验中评价了口服最高剂量 4 mg 每日一次和口服负荷剂量 10 mg 每日一次（连续两天给药）的病例。没有针对服用本品过量的特殊治疗方法。如果过量服用，应根据需要对患者进行相应监测。由于曲美替尼与血浆蛋白高度结合，因此预计血液透析不会改善消除效果。

## **【临床试验】**

### **BRAF V600 突变的不可切除性或转移性黑色素瘤**

#### **COMBI-d 研究和 COMBI-v 研究**

在两项国际性、随机阳性对照试验（双盲试验（COMBI-d 研究；NCT01584648）和开放性试验（COMBI-v 研究；NCT01597908））中评价了甲磺酸达拉非尼联合应用本品的安全性和疗效。

#### **COMBI-d 研究**

COMBI-d 研究中比较了甲磺酸达拉非尼联合本品治疗相对于甲磺酸达拉非尼联合安慰剂治疗（作为 BRAF V600E 突变阳性或 V600K 突变阳性不能切除（IIIc 期）或转移性（IV 期）皮肤黑色素瘤患者的一线治疗）。患者随机（1:1）应用本品 2 mg 每日一次联合甲磺酸达拉非尼 150 mg 每日两次，或甲磺酸达拉非尼 150 mg 每日两次联合匹配的安慰剂治疗。通过 LDH 水平（大于正常上限（ULN）与≤ULN）和 BRAF 突变亚型（V600E 与 V600K）进行随机化分层。主要疗效结果是研究者评估的无进展生存期（PFS）（依据 RECIST v1.1），此外还有总生存期（OS）和确认的总缓解率（ORR）作为附加疗效指标。

在 COMBI-d 研究中，423 名患者随机分配到本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗组（n=211）或甲磺酸达拉非尼联合安慰剂治疗组（n=212）。中位年龄为 56 岁（范围：22 至 89 岁），53% 为男性，白种人比例 > 99%，72% 的 ECOG 体能状态评分为 0，4% 处于 IIIc 期，66% 处于 M1c 期，65% 有正常 LDH，2 名患者有脑转移史。所有患者均患 BRAF V600E 突变阳性或 V600K 突变阳性的肿瘤（采用 THxID BRAF 检测试剂盒进行中心检测确定）；85% 患 BRAF V600E 突变阳性黑色素瘤，15% 患 BRAF V600K 突变阳性黑色素瘤。

COMBI-d 研究证实 PFS 和 OS 改善具有统计学显著性意义。表 12 和图 1 总结了疗效结果。

表 12. COMBI-d 研究的疗效结果

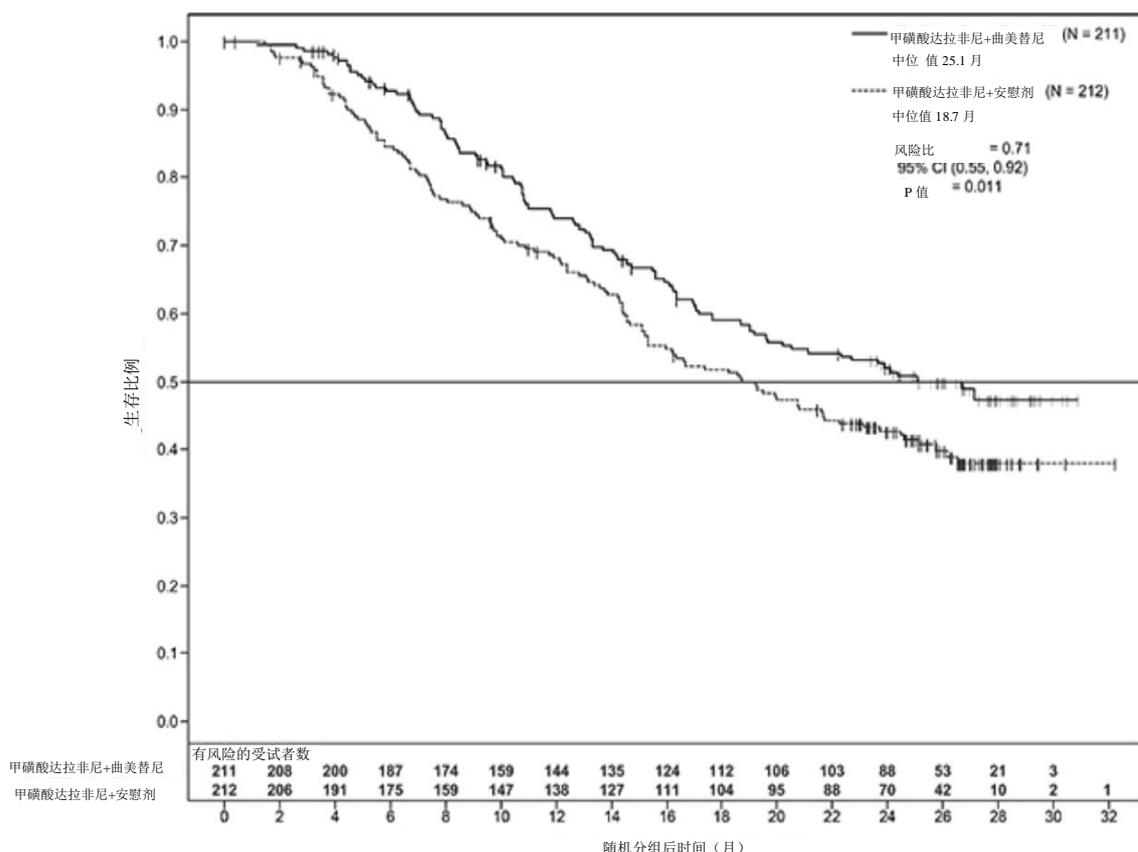
终点 <sup>†</sup>	曲美替尼+甲磺酸达拉非尼 N=211	安慰剂+甲磺酸达拉非尼 N=212
<b>无进展生存期<sup>a</sup></b>		
事件数 (%)	102 (48%)	109 (51%)
中位数, 月数 (95%CI)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)
HR (95% CI)	0.75 (0.57, 0.99)	
<i>P</i> 值 <sup>b</sup>	0.035	
<b>总体生存期</b>		
死亡患者数 (%)	99 (47%)	123 (58%)
中位数, 月数 (95%CI)	25.1 (19.2, NR)	18.7 (15.2, 23.1)
HR (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)	
<i>P</i> 值 <sup>b</sup>	0.01	
<b>总体缓解率<sup>a</sup></b>		
ORR, (95% CI)	66% (60%, 73%)	51% (44%, 58%)
<i>P</i> 值	< 0.001	
完全缓解	10%	8%
部分缓解	56%	42%
DoR 中位数 (月) (95%CI)	9.2 (7.4, NR)	10.2 (7.5, NR)

<sup>†</sup> CI=置信区间; HR=风险比; NR=未达到。

<sup>a</sup> PFS 和 ORR 均经由研究者评估。

<sup>b</sup> 基于分层对数秩检验。

• 图 1. COMBI-d 研究中总体生存期的 Kaplan Meier 曲线



### COMBI-v 研究

COMBI-v 研究比较了甲磺酸达拉非尼联合应用本品与维莫非尼（作为不可切除（IIIC 期）或转移性（IV 期）BRAF V600E 或 V600K 突变阳性皮肤黑色素瘤患者的一线治疗）。患者随机（1:1）接受了甲磺酸达拉非尼（150 mg 每日两次）联合应用本品（2 mg 每日一次）治疗或维莫非尼（960 mg 每日两次）治疗。根据乳酸脱氢酶（LDH）水平（>正常值上限（ULN）与≤ULN）和 BRAF 突变亚型（V600E 与 V600K）进行随机化分层。主要疗效指标为总生存期。经研究者评估的 PFS 和 ORR（根据 RECIST 1.1 版）作为附加疗效指标。

在 COMBI-v 研究中，704 名患者随机分配到甲磺酸达拉非尼联合应用本品治疗组（n=352）或维莫非尼单药治疗组（n=352）。中位年龄为 55 岁（范围：18 至 91 岁），96% 为白种人，55% 为男性，6% 的患者处于 IIIC 期，61% 处于 M1c 期，67% 有正常 LDH，70% 的患者 ECOG 体能状态评分为 0，89% 患有 BRAF V600E 突变阳性黑色素瘤，1 名患者有脑转移史。

COMBI-v 研究证实了 OS 和 PFS 改善具有统计学显著性意义。表 13 以及图 2 总结了疗效结果。

表 13 COMBI-v 研究的疗效结果<sup>a</sup>

终点 <sup>†</sup>	甲磺酸达拉非尼+ 曲美替尼	维莫非尼 N=352
-----------------	------------------	---------------

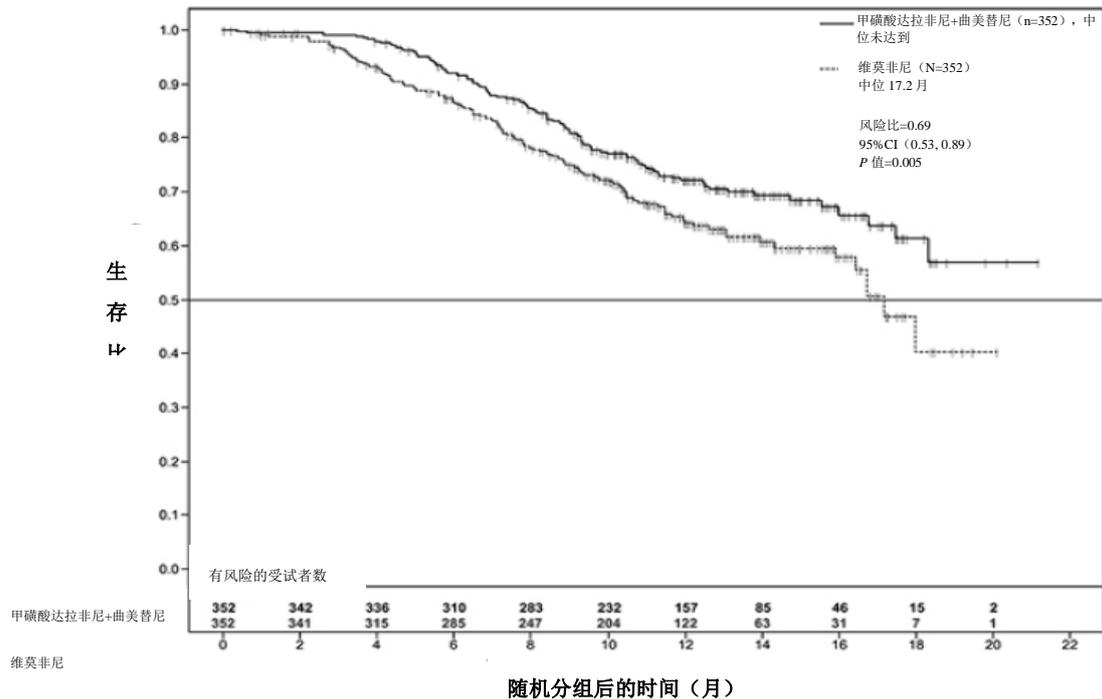
	<b>N=352</b>	
<b>总生存期</b>		
死亡人数 (%)	100 (28%)	122 (35%)
中位数, 月 (95% CI)	NR (18.3, NR)	17.2 (16.4, NR)
HR (95% CI)	0.69 (0.53, 0.89)	
<i>P</i> 值 (对数秩检验)	0.005 <sup>a</sup>	
<b>无进展生存期<sup>b</sup></b>		
事件数 (%)	166 (47%)	217 (62%)
中位数, 月 (95% CI)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
HR (95% CI)	0.56 (0.46, 0.69)	
<i>P</i> 值 (对数秩检验)	< 0.001	
<b>总缓解率<sup>b</sup></b>		
ORR (95% CI)	64% (59%, 69%)	51% (46%, 56%)
<i>P</i> 值	< 0.001	
完全缓解	13%	8%
部分缓解	51%	43%
中位 DoR, 月 (95% CI)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

† CI=置信区间; HR=风险比; NR=未达到。

<sup>a</sup> 基于 77% 的信息, *P*-值与中期分析的分配  $\alpha$  值 0.021 进行比较。

<sup>b</sup> PFS 和 ORR 均由研究者评估。

• 图 2 在 COMBI-v 研究中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



## COMBI-MB 研究

在一项非随机化、开放性、多中心、多队列试验（COMBI-MB 研究；NCT02039947）中评估了本品与甲磺酸达拉非尼联合应用治疗 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性转移至脑的黑色素瘤的活性。符合条件的患者必须具有至少一个可测量的颅内病变，并且没有软脑膜疾病、直径大于 4 cm 的实质性脑转移、眼部黑色素瘤或原发性黏膜黑色素瘤。患者应用本品 2 mg 和甲磺酸达拉非尼 150 mg 每日口服两次，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。主要疗效结果测量指标为颅内缓解率，定义为经独立审查评估确认颅内缓解患者的百分比（按照 RECIST v1.1），对 RECIST 标准进行修订以允许有最多 5 处直径至少 5 mm 的颅内靶病灶。

COMBI-MB 研究总共入组了 121 名 BRAF V600E（85%）或 V600K（15%）突变阳性患者。中位年龄为 54 岁（范围：23 至 84 岁），58% 为男性，100% 为白人，8% 来自美国，65% 的基线 LDH 值正常，且 97% 的 ECOG 体能状态评分为 0 或 1。87% 患者的颅内转移是无症状性的和 13% 患者是症状性的，22% 既往接受过脑转移的局部治疗，和 87% 还有颅外转移。

颅内缓解率为 50%（95% CI：40, 60），完全缓解率为 4.1%，部分缓解率为 46%。颅内缓解持续时间中位数为 6.4 个月（范围：1 至 31 个月）。颅内缓解患者中，9% 患有稳定的或进展性疾病作为最佳总体缓解率。

## CDRB436B2205 研究

CDRB436B2205 是一项开放性、多中心、IIA 期研究，目的是从东亚 BRAF V600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤受试者中评价甲磺酸达拉非尼和本品

联合治疗的有效性及安全性。主要疗效终点为研究者使用 RECIST 1.1 标准评价的 ORR。此外还评价甲磺酸达拉非尼和本品的其他疗效指标（包括 DOR、PFS 和 OS）。研究人群包括发生 BRAF V600 突变阳性、不可切除或转移性肢端雀斑样黑色素瘤和其他皮肤黑色素瘤的东亚受试者（包括中国大陆受试者）。关键入组标准包括：组织学确诊为 IIIC（不可切除）或 IV（转移性）期的肢端雀斑样或皮肤黑色素瘤， BRAF V600 突变阳性；具有可测量疾病。关键排除标准包括：原发性粘膜或眼部黑色素瘤；既往使用过 BRAF 抑制剂治疗或 MEK 抑制剂；软脑膜或脑转移瘤或引起脊髓受压的转移瘤；过去或目前有视网膜静脉闭塞；具有间质性肺疾病或肺部炎症病史。

所有受试者均接受甲磺酸达拉非尼（150mg 每日两次）和本品（2mg 每日一次）联合用药。在第 8 周、每 8 周一次直至第 56 周、以及此后每 12 周一次进行疗效评估。受试者继续接受研究治疗直至发生疾病进展、死亡、不可接受毒性、撤销同意或研究完成（以先发生的为准）。在中止治疗后受试者将参加生存期和疾病进展随访（如适用）。根据 RECIST 1.1 版确定疾病进展和缓解评估。

共入选 77 名受试者，其中包括 61 名中国大陆受试者。至数据截止日期的中位研究随访时间为 8.3 个月。患者中位年龄为 52 岁（范围：25 至 88 岁），女性占 54.4%，男性占 45.5%。ECOG 体能评分为 0 或 1（0 分：35.1%；1 分：64.9%）。中国大陆患者人口统计学特征与总人群相似：中国患者中位年龄为 48 岁（范围：25 至 76 岁），其中女性占 57.4%，男性占 42.6%。中国患者的 ECOG 体能评分为 0 或 1（0 分：34.4%；1 分：65.6%）。

所有中国患者入选时 BRAF V600 突变状态采用 cobas® 4800 BRAF V600 基因突变检测试剂盒对肿瘤组织样本进行集中测试。所有入组患者至少 1 个组织样本经中心实验室测试确定为 BRAF V600 突变阳性。多数受试者（45；58.4%）具有远端转移（疾病 M1c 期）；较低比例受试者为 M1a 或 M1b 期（各 15 名受试者；19.5%）。25 名受试者（32.5%）观察到血清 LDH 水平升高（定义为 LDH>1×ULN）。

77 例患者中有 42 例患者接受过针对晚期或转移性疾病的抗肿瘤治疗，其中接受过一线治疗的有 9 例（11.7%），二线治疗的有 15 例（19.5%），三线治疗的有 11 例（14.3%），四线或以上治疗的有 7 例（9.1%）。

研究者评价的总人群 ORR 为 61%（95% CI：49.2, 72.0），缓解率结果（包括中国大陆亚组受试者的结果）见表 14。

**表 14 经研究者评估确认的最佳总体缓解（全分析集）**

	中国大陆受试者 N=61	全部受试者 N=77
确认的最佳总体缓解 [n (%)]		
完全缓解 (CR)	3 (4.9)	4 (5.2)
部分缓解 (PR)	32 (52.5)	43 (55.8)
确认的客观缓解率		
ORR (95% CI)	57% (44.1, 70.0)	61% (49.2, 72.0)
缓解持续时间估值 (DoR) (月)*		
中位值 (95% CI)	9.20 (5.45, NR)	11.33 (5.49, NR)
各变量频率分布 95% CI 采用 Clopper 和 Pearson 法计算。 *证实的最佳总体缓解为 CR 或 PR 的受试者才列出缓解持续时间。95% CI 采用 Brookmeyer 和 Crowley 法 (1982) 根据 PROC LIFETEST 结果计算		

总人群的中位 OS 未达到。中国大陆受试者的中位 OS 为 16.62 个月 (95% CI: 9.89, NR)。

本品在中国受试者中安全性特征和全球研究结果一致。

## BRAF V600 突变阳性的黑色素瘤的术后辅助治疗

### COMBI-AD 研究

COMBI-AD (NCT 01682083) 是一项国际、多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，招募 BRAF V600 突变的 III 期黑色素瘤患者 (经 THxID™-BRAF 检测和区域淋巴结病理检查)。患者随机 (1:1) 应用甲磺酸达拉非尼 (150 mg 每日两次) 和本品 (2 mg 每日一次) 联合治疗或两种安慰剂联合治疗，最长期限为 1 年。要求招募患者在随机化前 12 周内完整切除黑色素瘤并进行完全淋巴结清扫术。试验排除了粘膜或眼部黑色素瘤，不可切除的转移灶，远端转移性疾病的患者或既往接受全身抗癌治疗 (包括放射治疗) 的患者。按照 BRAF 突变状态 (V600E 或 V600K) 和美国癌症联合委员会 (AJCC; 第 7 版) 分期 (IIIa、IIIb 或 IIIc) 进行随机化分层。主要疗效指标是无复发生存期 (RFS)，定义为从随机化到疾病复发 (局部、区域或远端转移)、新的原发性黑色素瘤或任何原因死亡的时间，以最先发生者为准，按照研究者评估确定。患者在前两年内每 3 个月进行一次肿瘤复发影像检查，此后每 6 个月一次。

在 COMBI-AD 中，总共 870 名患者进行随机分配：438 名患者分配到本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗组，432 名分配到安慰剂组。中位年龄为 51 岁 (范围 18-89)，55% 为男性，99% 为白种人，91% 的 ECOG 体能状态评分为 0。疾病特征分别为：AJCC IIIa 期 (18%)、IIIb 期 (41%)、IIIc 期 (40%)、分期未知 (1%)；BRAF V600E 突变阳性 (91%)、BRAF V600K 突变阳性 (9%)；肉眼可见的淋巴结 (65%)，肿瘤溃疡 (41%)。中位随访持续时间为 2.8 年 (从随机化到最后一次联系或死亡的时间)。

COMBI-AD 研究表明，与随机分配至安慰剂组的患者相比，给予本品联合应用甲磺酸达拉非尼治疗组患者的 RFS 改善具有统计学显著性意义。疗效结果列于表 15 和图 3 中。

表 15 COMBI-AD 中黑色素瘤辅助治疗的疗效结果

	甲磺酸达拉非尼+曲美替尼 N=438	安慰剂 N=432
<b>无复发生存期</b>		
事件数 (%)	166 (38)	248 (57)
中位数, 月 (95% CI <sup>a</sup> )	NE <sup>b</sup> (44.5, NE <sup>b</sup> )	16.6 (12.7, 22.1)
HR <sup>†</sup> (95% CI) <sup>c</sup>	0.47 (0.39, 0.58)	
P 值 <sup>d</sup>	< 0.0001	

<sup>†</sup> HR=风险比。

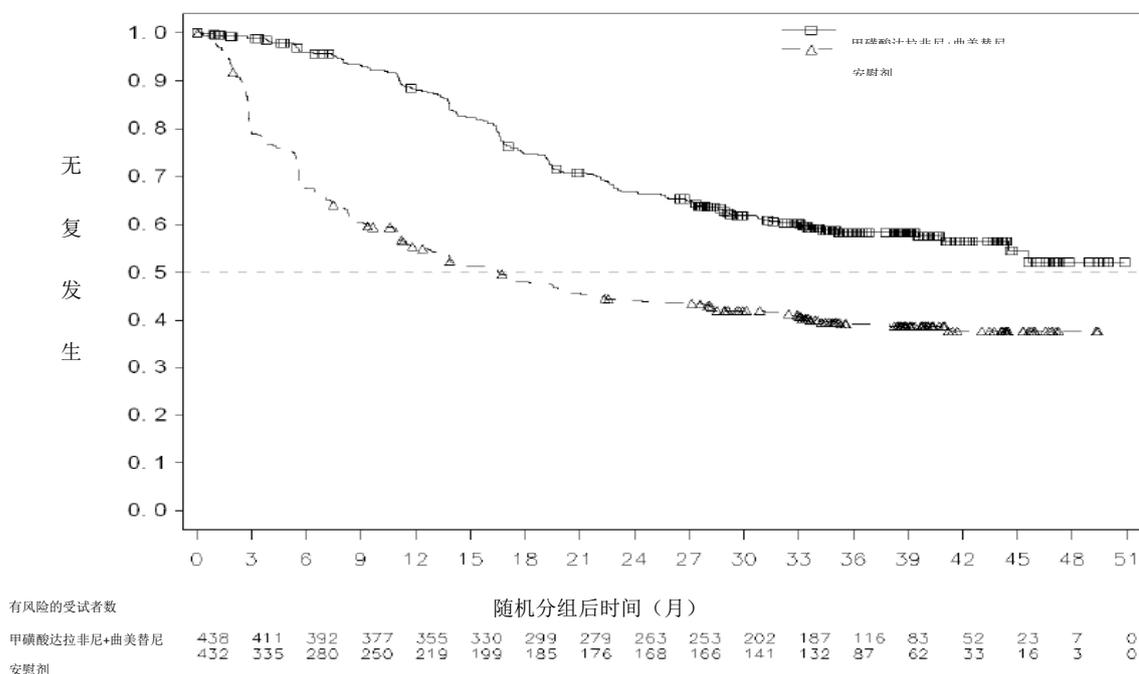
a. CI=置信区间。

b. NE=不可估计。

c. Pike 估计量，获自分层对数秩检验估计量。

d. 按疾病分期 (IIIA、IIIB 与 IIIC) 和 BRAF V600 突变类型 (V600E 与 V600K) 分层的对数秩检验。

• 图3 COMBI-AD 中黑色素瘤辅助治疗无复发生存期的 Kaplan-Meier 曲线



### **BRAF V600 突变阳性的转移性非小细胞肺癌**

在一项多中心、三队列、非随机、开放性试验（CDRB436E2201；NCT01336634），评价了甲磺酸达拉非尼单药治疗或甲磺酸达拉非尼联合应用本品治疗的安全性和疗效。关键入选标准是：当地确认的 BRAF V600E 突变阳性的、既往未接受过 BRAF 或 MEK 抑制剂治疗的、无 EGFR 突变或 ALK 重排（除非患者在既往酪氨酸激酶抑制剂治疗中有疾病进展）的转移性 NSCLC。入选队列 A 和队列 B 的患者需要既往至少接受过一种铂类化疗方案，并有证实的疾病进展（但既往全身治疗方案不超过三种）。队列 C 中的患者不得接受过针对既往转移性疾病全身治疗。队列 A 中的患者服用甲磺酸达拉非尼 150 mg 每日两次。队列 B 和队列 C 的患者服用本品 2 mg 每日一次和甲磺酸达拉非尼 150 mg 每日两次。主要疗效指标是由独立评审委员会（IRC）评估的总缓解率和缓解持续时间（根据 RECIST v1.1）。

总共招募 171 名患者，其中 78 名患者入选队列 A、57 名患者入选队列 B 和 36 名患者入选队列 C。该人群特征是：中位年龄为 66 岁；48% 为男性；81% 为白种人，14% 为亚洲人，3% 为黑人，和 2% 为西班牙人；60% 为曾经吸烟者，32% 为从未吸烟者，8% 为当前吸烟者；27% 的 ECOG 体能状态（PS）评分为 0，63% 的 ECOG PS 评分为 1，11% 的 ECOG PS 评分为 2；99% 患转移性疾病，其中 6% 基线时有脑转移，14% 基线时有肝转移；11% 的患者接受了作为辅助治疗的全身性抗肿瘤治疗，135 名既往接受过治疗的患者中 58% 仅接受一线的既往针对转移性疾病的全身治疗；98% 的组织学类型为非鳞状。

疗效结果总结见表 16。

表 16. 研究 CDRB436E2201 中基于独立评审的疗效结果

治疗	甲磺酸达拉非尼	曲美替尼+ 甲磺酸达拉非尼	
人群	既往接受过治疗 N = 78	既往接受过治疗 N = 57	初治 N = 36
<b>总缓解率</b>			
ORR (95% CI)	27% (18%, 38%)	63% (49%, 76%)	61% (44%, 77%)
完全缓解	1%	4%	3%
部分缓解	26%	60%	58%
缓解持续时间	n = 21	n = 36	n = 22
中位 DoR (月) (95%CI)	9.9 (4.2, NE)	12.6 (5.8, NE)	NE (6.9, NE)
DoR ≥ 6 个月的百分比 (%)	52%	64%	59%

缩写: CI, 置信区间; DoR, 缓解持续时间; NE, 不可估计。

对回顾性中心检测(经 Oncomine™ Dx Target Test 方法)确认的 BRAF V600E 突变阳性 NSCLC 患者进行亚组分析, 其 ORR 结果与表 16 中所示的结果相似。

## 【药理毒理】

### 药理作用

曲美替尼是丝裂原激活的细胞外信号调节激酶 1 (MEK1) 和 2 (MEK2) 的激活以及 MEK1 和 MEK2 激酶活性的可逆性抑制剂。MEK 蛋白是细胞外信号调节激酶 (ERK) 通路的上游调控子, 可促进细胞增殖。BRAF V600 突变导致 BRAF 通路结构性激活, 包括 MEK1 和 MEK2。曲美替尼体内外均可抑制多种 BRAF V600 突变阳性肿瘤细胞的生长。

曲美替尼和甲磺酸达拉非尼靶向 RAS/RAF/MEK/ERK 通路中两个不同的激酶。与任何一个药物单用比较, 曲美替尼和甲磺酸达拉非尼联合使用导致对 BRAF V600 突变阳性肿瘤细胞株生长的体外抑制作用增加, 对 BRAF V600 突变阳性的异种移植瘤生长的抑制作用时间延长。

### 毒理研究

**遗传毒性:** 曲美替尼 Ames 试验、哺乳动物染色体畸变试验、大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性:** 曲美替尼可能损害人的生育力。雌性大鼠给予曲美替尼 $\geq 0.016$  mg/kg/天 (以 AUC 计, 约为人推荐剂量暴露量的 0.3 倍) 达 13 周, 可见卵泡囊肿增加, 黄体降低。大鼠、犬 13 周毒性研究中未见与给药相关的雄性生殖组织毒性。

大鼠于器官发生期给予曲美替尼 $\geq 0.031$  mg/kg/天 (以 AUC 计, 约为人推荐剂量暴露量的 0.3 倍), 导致胎仔体重降低。大鼠给予比人推荐剂量的暴露量高 1.8 倍的剂量时, 可见母体毒性和着床后丢失增加。

妊娠兔于器官发生期给予曲美替尼 $\geq 0.039\text{mg/kg/天}$ （以 AUC 计，约为成人推荐剂量暴露量的 0.08 倍），导致胎仔体重降低，骨化异常的发生率增加。兔给予曲美替尼  $0.15\text{mg/kg/天}$ （以 AUC 计，约为成人推荐剂量暴露量的 0.3 倍），与对照组比较，曲美替尼组的着床后丢失增加，包括完全流产。

**致癌性：** 尚未开展曲美替尼致癌性研究。

**幼年动物毒性：** 幼年大鼠重复给药毒性试验中，在相当于成人推荐剂量的暴露量 0.3 倍（以 AUC 计）的剂量时，可见骨长度减少，角膜营养不良。此外，在相当于成人推荐剂量的暴露量 1.6 倍（以 AUC 计）的剂量时，可见性成熟延迟。

## 【药代动力学】

### 吸收

曲美替尼通过口服吸收，达到峰值浓度的中位时间为给药后 1.5 小时。相对于静脉注射（IV）给药，单次口服给药 2mg 片剂的平均绝对生物利用度为 72%。重复给药后暴露（ $C_{\text{max}}$  和 AUC）与剂量成比例增加。服用 2mg 每日一次的稳态几何平均  $C_{\text{max}}$ 、AUC（0- $\tau$ ）和给药前浓度分别为  $22.2\text{ng/ml}$ 、 $370\text{ng}\cdot\text{hr/ml}$  和  $12.1\text{ng/ml}$ ，峰谷比较低（1.8）。稳态时受试者间变异性较低（ $<28\%$ ）。

在 2mg 每日一次剂量方案，随着重复给药曲美替尼每日一次产生蓄积，平均蓄积率为 6.0。第 15 天达到稳态。

与禁食条件相比，与高脂肪高热量饮食伴服单剂量曲美替尼使  $C_{\text{max}}$  和 AUC 分别降低 70% 和 10%。

### 分布

曲美替尼与人血浆蛋白结合率为 97.4%。静脉注射给药  $5\ \mu\text{g}$  微剂量后确定的曲美替尼分布容积大约为 1200L。

### 生物转化

体外和体内研究表明，曲美替尼主要经脱乙酰化单独或联合单加氧化作用代谢。脱乙酰化后的代谢产物通过葡糖醛酸化进一步代谢。CYP3A4 氧化作用视为次要代谢途径。脱乙酰化由羧基酯酶 1b、1c 和 2 介导，其他水解酶可能也有作用。

单次给药和重复给药曲美替尼后，血浆中主要循环组分是曲美替尼原型药。

### 清除

单次给药的平均终末半衰期为 127 小时（5.3 天）。曲美替尼血浆 IV 清除率为  $3.21\ \text{L/hr}$ 。

由于消除半衰期长，单次口服放射性同位素标记曲美替尼溶液后经 10 天采集期，总剂量回收率较低（ $<50\%$ ）。药物相关物质主要排泄到粪便中（回收放射性占比 $>80\%$ ），较少排泄在尿液中（ $\leq 19\%$ ）。只有不到 0.1% 排泄剂量为尿液中回收的原型药。

### 特殊患者人群

#### 肝损伤

群体药代动力学分析表明，略微升高的胆红素和/或 AST 水平（基于国家癌症研究所[NCI]分类）没有显著影响曲美替尼口服清除率。尚未获得中度或重度肝功能损害患者的相关数据。由于曲美替尼主要消除途径是代谢和胆汁排泄，中度至重度肝功能损害患者应慎用曲美替尼。

### 肾损伤

由于曲美替尼通过肾排泄量低，肾损伤不太可能对曲美替尼药代动力学产生有临床意义的影响。临床试验中已入组 223 名轻度肾功能损害患者和 35 名中度肾功能损害患者，使用群体药代动力学分析评估了曲美替尼药代动力学特征。轻度和中度肾功能损害对曲美替尼暴露没有影响（两组均<6%）。尚未获得重度肾功能损害患者的相关数据。

### 老年人

基于群体药代动力学分析（范围为 19 至 92 岁），年龄对曲美替尼药代动力学不存在具有临床意义的影响。≥75 岁患者只有有限的安全性数据。

### 种族

基于群体药代动力学分析，发现东亚人群曲美替尼的口服清除率稍低，稳态时具有稍高的暴露量水平，但认为这些差异不具有临床意义，不会有安全性风险，因此也不需要调整剂量。

### 儿童人群

尚未在儿童患者中进行评估曲美替尼药代动力学的研究。

### 体重和性别

基于群体药代动力学分析，观察到性别和体重可影响曲美替尼口服清除率。虽然预计体重较轻的女性受试者比体重较重的男性受试者有更高的暴露量水平，但这些差异不太可能具有临床意义，也不需要调整剂量。

### 药物相互作用

曲美替尼对药物代谢酶和转运蛋白的影响：体外和体内数据表明，曲美替尼不太可能影响其他药物的药代动力学。基于体外研究，曲美替尼不是 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2D6 和 CYP3A4 的抑制剂。研究发现，曲美替尼是 CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C19 的体外抑制剂，是 CYP3A4 的诱导剂，是转运蛋白 OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、Pgp 和 BCRP 的抑制剂。然而，基于相对于体外抑制值或诱导值效力较低的剂量和较低的临床全身暴露，认为曲美替尼不是这些酶或转运蛋白的体内抑制剂或诱导剂，虽然可能会短暂抑制肠道内的 BCRP 底物。

其他药物对曲美替尼的影响：体内和体外数据表明，曲美替尼药代动力学不太可能受到其他药物的影响。曲美替尼不是 CYP 酶或转运蛋白 BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、MRP2 和 MATE1 的底物。在体外曲美替尼是 BSEP 和外排性转运蛋白 P-gp 的底物。虽然曲美替尼暴露不太可能受到 BSEP 抑制的影响，但是不能排除强效抑制肝脏 P-gp 时曲美替尼水平会增加。

### **【贮藏】**

避光，密闭，2~8℃储存。存放在原始包装中，保持药瓶紧闭，请勿去除干燥剂。

一旦打开，药瓶可以在不超过 30℃ 下存放 30 天。

**【包装】**

高密度聚乙烯（HDPE）瓶，配有防止儿童开启的聚丙烯瓶盖。瓶内装有干燥剂。

包装规格：每瓶含 7 片或 30 片。

**【有效期】 24 个月**

**【执行标准】** 进口药品注册标准 JX20190205

**【批准文号】** 进口药品注册证号：H20190068， H20190069

**【药品上市许可持有人】**

名称：Novartis Europharm Limited

注册地址：Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland

**【生产企业】**

企业名称：GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A

生产地址：Strada Provinciale Asolana, 90, 43056 San Polo di Torrile, Parma, Italy

**【包装厂名称】** Glaxo Wellcome,S.A.

包装厂地址：Avenida Extremadura, 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

**【境内联系机构】**

名称：北京诺华制药有限公司

地址：北京市昌平区永安路 31 号

邮政编码：102200

联系方式：

400 818 0600

800 990 0016（仅供座机拨打）

传真：010 6505 7099

网 址： [www.novartis.com.cn](http://www.novartis.com.cn)