

# 曲美替尼（Mekinist, Trametinib）FDA 官方说明书

## 1 适应证和用途

MEKINIST™作为单药适用为有不可切除的或转移黑色素瘤被 FDA-批准的检验检出有 BRAF V600E 和 V600K 突变患者的治疗。[见临床研究(14.1)]。

**MEKINIST，与 dabrafenib 联用，适用为有不可切除的或转移黑色素瘤用一种 FDA-批准的检验检出有 BRAF V600E 和 V600K 突变患者的治疗。这个适应证是根据显示持久反应率[见临床研究(14.1)]。尚未证实 MEKINIST 与 dabrafenib 联用改善疾病相关的症状和总体生存。**

使用限制：MEKINIST 作为单药不适用为接受既往 BRAF-抑制剂治疗患者的治疗[见临床研究(14.2)]。

## 2 剂量和给药方法

### 2.1 患者选择

为选择不可切除的或转移黑色素瘤用 MEKINIST 治疗患者根据在肿瘤样品中存在 BRAF V600E 和 V600K 突变[见临床研究(14.1)]。为关于 FDA-批准的检出检验资料为在黑色素瘤 BRAF V600 突变检测在：<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics> 可已得到。

### 2.2 推荐给药

MEKINIST 的推荐剂量方案为：

- 作为单药 2 mg 口服每天 1 次
- 2 mg 口服每天 1 次与 dabrafenib 联用 150 mg 口服每天 2 次。连续治疗直至疾病进展和发生不能接受的毒性。MEKINIST 作为单药，和 MEKINIST 与 dabrafenib 联用，至少进餐 1 小时前和餐后 2 小时[见临床药理学(12.3)]。在下次 MEKINIST 剂量 12 小时内不要服用丢失剂量。当与 dabrafenib 联用给药时，在每天的相同时间服用 MEKINIST 剂量每天 1 次或早晨给药和傍晚给予 dabrafenib。

### 2.3 剂量调整

对新原发性皮肤恶性病：无需剂量调整。

对新原发性非-皮肤恶性病：无需对 MEKINIST 调整剂量，如与 dabrafenib 联合使用，在发生 RAS 突变-阳性非-皮肤恶性病患者永久终止 dabrafenib.

### 3 剂型和规格

0.5-mg 片：黄色，修饰椭圆，双凸，薄膜包衣片一面凹陷有‘GS’和对面有‘TFC’。

1-mg 片：白色，圆，双凸，薄膜包衣片一面凹陷有‘GS’和对面有‘LHE’。

2-mg 片：粉色，圆，双凸，薄膜包衣片一面凹陷有‘GS’和对面有‘HMJ’。

### 4 禁忌证

无。

### 5 警告和注意事项

开始 MEKINIST 与 dabrafenib 联用前复习对 dabrafenib 完整处方资料。Dabrafenib 作为单药下列严重不良反应，可能发生在当 MEKINIST 与 dabrafenib 联合使用时，在对 MEKINIST 完整处方资料没有描述：

- 在有 BRAF 野生型黑色素瘤患者中促进肿瘤。
- 在有 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏患者溶血性贫血。

#### 5.1 新原发性恶性病

当 MEKINIST 与 dabrafenib 联合使用时和与 dabrafenib 作为单药可能发生新原发，皮肤和非皮肤恶性病[参考对 dabrafenib 完整处方资料]。

皮肤恶性病：

在试验 2 中，接受 MEKINIST 与 dabrafenib 联用患者中基底细胞癌的发生率增加，在接受 MEKINIST 与 dabrafenib 联用患者中发生率 9%(5/55)与之比较，接受 dabrafenib 作为

单药患者为 2%(1/53)。接受 MEKINIST 与 dabrafenib 联用患者至基底细胞癌诊断时间范围为 28 至 249 天而接受 dabrafenib 作为单药患者为 197 天。

皮肤鳞状细胞癌(SCC)，包括角化棘皮瘤，在接受 MEKINIST 与 dabrafenib 联用患者发生 7%和接受 dabrafenib 作为单药为 19%。联用臂至 cuSCC 诊断时间范围为 136 至 197 天和接受 dabrafenib 作为单药臂中为 9 至 197 天。

在接受 dabrafenib 患者中新原发性黑色素瘤发生 2%(1/53)而接受 MEKINIST 与 dabrafenib 联用 55 患者无一例发生。

在 MEKINIST 与 dabrafenib 联用开始前，当用治疗每 2 个月，和联用终止后直至 6 个月进行皮肤学评价。在发生新原发性皮肤恶性病患者中对 MEKINIST 和 dabrafenib 无剂量调整的建议。

非-皮肤恶性病：

根据其作用机制，dabrafenib 可能促进通过突变和其他机制有 RAS 的激活的恶性病生长和发育[参考对 dabrafenib 的完整处方资料]。在接受 MEKINIST 与 dabrafenib 联用患者中，被鉴定 4 例非-皮肤恶性病：KRAS 突变-阳性胰腺癌(n=1)，复发性 NRAS 突变-阳性结肠直肠癌(n=1)，头和颈癌(n=1)，和胶质母细胞瘤(n=1)。密切监视患者接受联用非-皮肤恶性病的体征和症状。如与 dabrafenib 联合使用，发生非-皮肤恶性病患者中对 MEKINIST 不要求剂量调整。在发生 RAS 突变-阳性非-皮肤恶性病患者永久终止 dabrafenib。

## 5.2 出血

当 MEKINIST 与 dabrafenib 联合使用时可能发生出血，包括重大出血被定义为在关键区域和器官症状性出血。

在试验 2 中，用 MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗导致任何出血事件发生率和严重程度增加：MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者为 16%(9/55)与之比较用 dabrafenib 作为单药治疗患者为 2%(1/53)。MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者颅内和胃出血重大出血事件发生 5% (3/55)与之比较用 dabrafenib 作为单药治疗患者 53 例中无一例。接受 MEKINIST 和 dabrafenib 联用患者 2 例(4%)致命性颅内出血。

对所有 4 级出血事件和对任何没有改善的 3 级出血事件永久终止 MEKINIST，和也永久终止 dabrafenib 如联合给药。对 3 级出血事件不给 MEKINIST 直至 3 周;如改善在较低剂量水平恢复。对 3 级出血事件不给 dabrafenib;如改善在较低剂量水平恢复。

## 5.3 静脉血栓栓塞

当 MEKINIST 被使用与 dabrafenib 联用可能发生静脉血栓栓塞。

在试验 2 中，用 MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗导致深部静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE) 的发生率增加：55 例用 MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者 7%(4/55)与之比较 53 例用 dabrafenib 作为单药治疗患者没有。接受 MEKINIST 和 dabrafenib 联用患者 1 例(2%)肺栓塞是致死性的。

忠告患者如他们发生 DVT 和 PE 的症状立即求医，例如气短，胸痛，和臂和腿肿胀。对危及生命 PE 永久终止 MEKINIST 和 dabrafenib。对无并发症 DVT 和 PE 至 3 周不用 MEKINIST；如改善，可能在较低剂量水平恢复 MEKINIST。不要调整 dabrafenib 的剂量 [见剂量和给药方法(2.3)]。

#### 5.4 心肌病

当 MEKINIST 是作为但要给予和当使用与 dabrafenib 联用时可能发生心肌病。

在试验 1 中，7%(14/211)用 MEKINIST 治疗患者发生心肌病(被定义为心衰，左室功能不全，和左室射血分数降低[LVEF])；在试验 1 中无化疗-治疗患者发生心肌病。在试验 2 中，心肌病 MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者发生 9%(5/55)和用 dabrafenib 作为单药治疗患者没有。对试验 1 用 MEKINIST 治疗患者心肌病发作中位时间为 63 天(范围：16 至 156 天)和对试验 2 为 86 天(范围：27 至 253 天)。

在试验 1 中 2/5 患者和在试验 2 中 5/14 患者在用 MEKINIST 治疗的头一个月内被鉴定心肌病。在试验 1 中心肌病的发展导致剂量减低(7/211)和/或终止(4/211)研究药物，和在试验 2 中导致剂量减低(4/55)和/或给药中断(1/55)。在试验 1 中 10/14(71%)患者和在试验 2 中所有 5 患者心肌病解决。

跨越 MEKINIST 的临床试验或作为单药给予(N = 329)，和与 dabrafenib 联用(N = 202)，分别 11%和 8%患者发生心肌病的证据(LVEF 减低至低于结构的正常低限与 LVEF 绝对减低低于基线 $\geq 10\%$ )。在单药和联合试验分别有 5%和 2%显示 LVEF 减低低于结构正常低限与 LVEF 绝对减低低于基线 $\geq 20\%$ 。

MEKINIST 作为单药和与 dabrafenib 联用开始前，开始后 1 个月，和用治疗后在 2- 至 3-个月间隔通过超声心动图和多闸门式造影[multigated acquisition, MUGA]扫描评估 LVEF。不用 MEKINIST 治疗直至 4 周如果绝对 LVEF 值从治疗前值减低 10%低于正常低限。对症状性心肌病和持久，无症状性 LV 功能障碍在 4 周内没有解决，永久终止 MEKINIST 和不用 dabrafenib。心脏功能恢复在相同剂量恢复 dabrafenib [见剂量和给药方法(2.3)]。

#### 5.5 眼毒性

视网膜静脉阻塞(RVO)：

跨越所有的 MEKINIST 临床试验，RVO 的发生率是 0.2%(4/1,749)。RVO 可能导致黄斑水肿，视力功能减低，新生血管形成，和青光眼。

对报告视力丧失和其他视力障碍患者紧急地(24 小时内)进行眼科评价。有 RVO 记录患者永久终止 MEKINIST。如 MEKINIST 与 dabrafenib 联合使用，不要调整 dabrafenib 剂量[见剂量和给药方法(2.3)]。

视网膜色素上皮脱离(RPED)：

MEKINIST 被作为单药给药和当与 dabrafenib 联合使用可能发生 RPED。

在试验 1 中和试验 2，在试验 1 中治疗前和治疗期间定期进行眼科检查包括视网膜评价，接受 MEKINIST 患者 1 例(0.5%)发生 RPED 和化疗-治疗患者未鉴定 RPED 病例。跨越 MEKINIST 的所有临床试验，RPED 的发生率是 0.8%(14/1,749)。视网膜脱落是常常双侧和多灶性，发生在视网膜黄斑区。RPED 导致视力减低，MEKINIST 给药中断后中位 11.5 天后解决(范围：3 至 71 天)，虽然在至少几例中眼部相干断层扫描[Ocular Coherence Tomography, OCT]异常持续超过 1 个月。

在试验 2 中，1 例(2%)接受 MEKINIST 与 dabrafenib 联用患者发生 RPED。

在任何时间，如可以得到患者和与基线比较报告视力障碍进行眼科评价。如果 RPED 被诊断不用 MEKINIST。如果 3 周内重复眼科评价记录 RPED 消散，在较低剂量水平恢复 MEKINIST。如 3 周后没有改善终止 MEKINIST。如 MEKINIST 与 dabrafenib 联合使用，不要调整 dabrafenib 剂量[见剂量和给药方法(2.3)]。

葡萄膜炎和虹膜炎：

当 MEKINIST 与 dabrafenib 联用和 dabrafenib 作为单药可能发生葡萄膜炎和虹膜炎[参考对 dabrafenib 完整处方资料]。

MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者 1% (2/202)发生葡萄膜炎。

在临床试验中采用对症治疗包括甾体激素和散瞳滴眼剂。监视患者葡萄膜炎视力体征和症状(如，视力改变，畏光，眼痛)。如被诊断，不给 dabrafenib 直至 6 周葡萄膜炎/虹膜炎解决至 0-1 级。如无改进，永久终止 dabrafenib。如 If MEKINIST 与 dabrafenib 联用，不要调整 MEKINIST 剂量[见剂量和给药方法(2.3)]。

## 5.6 间质性肺疾病(ILD)

在 MEKINIST 的临床试验中(N = 329)作为单药，2%患者发生间质性肺炎[ILD]和肺炎。在试验 1 中，用 MEKINIST 治疗患者 2%(5/211)发生 ILD 和肺炎；所有 5 例患者需住院。至首次表现 ILD 和肺炎中位时间为 160 天(范围：60 至 172 天)。

在存在新和进展性肺症状和发现包括咳嗽，呼吸困难，缺氧，胸腔积液，和浸润，悬而未决临床问题患者不给 MEKINIST。对被诊断有治疗-相关 ILD 和肺炎患者永久终止 MEKINIST。如 MEKINIST 与 dabrafenib 联用，不要调整 dabrafenib 剂量[见剂量和给药方法(2.3)]。

## 5.7 严重发热反应

当 MEKINIST 与 dabrafenib 联用和 dabrafenib 作为单药可能发生任何严重程度伴低血压, 寒颤和畏寒, 脱水, 和肾衰, 严重发热性反应和发热。[参考对 dabrafenib 完整处方资料]。

当 MEKINIST 与 dabrafenib 联用与 dabrafenib 作为单药比较发热发生率和严重程度增加 [见不良反应(6.1)]。

在试验 2 中, MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者发热(严重和非-严重)的发生率为 71%(39/55)和 dabrafenib 作为单药治疗患者为 26%(14/53)。MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者, 任何严重程度的严重发热性反应和发热伴有低血压, 寒颤, 和畏寒发生 25%(14/55)与之比较 dabrafenib 作为单药治疗患者为 2%(1/53)。在试验 2 中发热合并有畏寒/寒颤 51%(28/55), 脱水 9% (5/55), 肾衰 4% (2/55), 和昏厥 4%(2/55)患者。MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者, 发热开始发病中位时间为 30 天与之比较 dabrafenib 作为单药治疗患者为 19 天; 联用中位发热时间为 6 天相比较 dabrafenib 作为单药为 4 天。

跨越 MEKINIST 与 dabrafenib 联用给药(N = 202)临床试验, 发热的发生率为 57% (116/202)。

101.3 F 和更高的发热不给 dabrafenib。对高于 104 F 发热不给 MEKINIST。对任何严重发热反应和发热伴低血压, 寒颤和畏寒, 脱水, 和肾衰不给 dabrafenib 和 MEKINIST 和评价感染体征和症状。对不良反应推荐剂量调整参考表 2[见剂量和给药方法(2.3)]。当恢复 MEKINIST 和 dabrafenib 可能需要用退热药预防。

## 5.8 严重皮肤毒性

MEKINIST 作为单药和当与 dabrafenib 联用给药时可能发生严重皮肤毒性。dabrafenib 作为单药也可能发生严重皮肤毒性[参考 dabrafenib 完整处方资料]。

在试验 1 中, 任何皮肤毒性的总体发生率, 其中最常见为皮疹, 痤疮样皮疹, 掌足红肿综合征, 和红斑, MEKINIST 治疗患者中 87%和化疗-治疗患者 13%。MEKINIST 治疗患者严重皮肤毒性发生 12%。MEKINIST 治疗患者皮肤毒性需要住院发生 6%, 大多数常见皮肤继发感染需要静脉抗菌素和严重皮肤毒性无继发感染。在比较中, 没有用化疗治疗患者需要对严重皮肤毒性和皮肤感染住院。MEKINIST 治疗患者皮肤毒性发病中位时间为 15 天(范围: 1 至 221 天)和皮肤毒性消散中位时间为 48 天(范围: 1 至 282 天)。需要减低 MEKINIST 剂量患者 12%和有皮肤毒性患者 1%需要永久终止 MEKINIST。

在试验 2 中, 对接受 MEKINIST 与 dabrafenib 联用患者(65% [36/55])与接受 dabrafenib 作为单药患者(68%[36/53])比较任何皮肤毒性的发生率相似。MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者皮肤毒性发病中位时间为 37 天(范围: 1 至 225 天)和皮肤毒性消散中位时间为 33 天(范围: 3 至 421 天)。没有患者需要为皮肤毒性减低剂量和永久终止 MEKINIST 和 dabrafenib。

跨越 MEKINIST 与 dabrafenib 联用给药(n = 202)临床试验，MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者严重皮肤毒性和皮肤继发感染需要住院发生 2.5% (5/202)。

如联用，对不能耐受和严重皮肤毒性不给 MEKINIST，和 dabrafenib。有改善和 3 周内从皮肤毒性恢复患者 MEKINIST 和可在较低剂量水平恢复 dabrafenib [见剂量和给药方法(2.3)]。

## 5.9 高血糖

当 MEKINIST 与 dabrafenib 联用和 dabrafenib 作为单药时可能发生高血糖。用 dabrafenib 作为单药高血糖需要增加，和开始和口服降糖药治疗剂量[参考 dabrafenib 完整处方资料]。

在试验 2 中，MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者根据实验室值 3 级高血糖的发生率为 5%(3/55)与之比较 dabrafenib 作为单药治疗患者为 2% (1/53)。

MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗时当临床上适当时，监视有预先存在糖尿病和高血糖患者血清糖水平。忠告患者报告严重高血糖症状。

## 5.10 胚胎胎儿毒性

根据其作用机制，MEKINIST 可能致胎儿危害当给予妊娠妇女。在兔中在 MEKINIST 剂量大于等于暴露约推荐临床剂量人暴露 0.3 倍导致胚胎毒性和流产。如患者妊娠期间使用此药，和如服用此药成为妊娠，应忠告患者对胎儿潜在危害[见特殊人群中使用(8.1)]。

忠告有生殖潜能女性患者治疗期间和治疗后 4 个月用 MEKINIST 使用高效避孕。忠告患者当 MEKINIST 与 dabrafenib 联用给药使用高效非-激素方法避孕，因为 dabrafenib 可能市激素避孕药失效。忠告患者当服用 MEKINIST 如她们成为妊娠，和如怀疑妊娠，联系其卫生保健提供者[见特殊人群中使用(8.1， 8.6)]。

## 6 不良反应

说明书另外节中更详细讨论下列不良反应：

- 新原发性恶性病[见警告和注意事项(5.1)]
- 出血[见警告和注意事项(5.2)]
- 静脉血栓栓塞[见警告和注意事项(5.3)]
- 心肌病[见警告和注意事项(5.4)]

- 眼毒性[见警告和注意事项(5.5)]
- 间质性肺疾病[见警告和注意事项(5.6)]
- 严重皮肤毒性[见警告和注意事项(5.7)]
- 严重发热反应[见警告和注意事项(5.8)]
- 高血糖[见警告和注意事项(5.9)]

## 6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在警告和注意事项节和下面描述数据反映暴露于 MEKINIST 作为单药和与 dabrafenib 联用。was 在 329 例患者包括 107 例(33%)暴露大于和等于 6 个月和 30 (9%)暴露大于和等于一年评价 MEKINIST 作为单药。在开放，单臂试验(N =118)和在一项开放，随机，阳性对照试验(N = 211)研究 MEKINIST 作为单药。中位年龄为岁，60%为男性，>99%是白种人，和所有患者有转移黑色素瘤。所有患者接受 2 mg 每天 1 次剂量 MEKINIST。RPED 和 RVO 的发生率是从所有用 MEKINIST 临床试验得到的 1,749 例患者。

在试验 2 和其他试验中评价 MEKINIST 与 dabrafenib 联用的安全性。202 例患者有 BRAF V600 突变-阳性不可切除的或转移黑色素瘤组成接受 MEKINIST 2 mg 口服每天 1 次与 dabrafenib150 mg 口服每天 2 次联用直至疾病进展和不能接受毒性。在这些 202 例患者中，68 例(34%) 被暴露于 MEKINIST 和 66 例(33%)被暴露于 dabrafenib 共大于 6 至 12 个月而 36 例(18%)被暴露于 MEKINIST 和 40 例(20%)被暴露于 dabrafenib 共发育一年。中位年龄为 54 岁，57%为男性和>99%为白种人。

表 3 展示从试验 1 分析鉴定的不良反应，一项随机化，开放试验有 BRAF V600E 和 V600K 突变-阳性黑色素瘤患者接受 MEKINIST(N = 211)2 mg 口服每天 1 次和化疗(N = 99)(或达卡巴嗪[dacarbazine]1,000 mg/m<sup>2</sup> 每 3 周和紫杉醇[paclitaxel]175mg/m<sup>2</sup> 每 3 周)[见临床研究(14.1)]。试验 1 排除有异常 LVEF，6 个月内急性冠状动脉综合症史，和当前 II 类和更大充血性心衰的证据(纽约心脏协会)的患者。用 MEKINIST 治疗中位时间为 4.3 个月。在试验 1 中，9%患者接受 MEKINIST 经受不良反应导致永久终止试验药物。最常见不良反应导致永久终止 MEKINIST 是左室射血分数(LVEF)降低，肺炎，肾衰，腹泻，和皮疹。在 27%的用 MEKINIST 治疗患者中不良反应导致剂量减低。皮疹和 LVEF 减低是 MEKINIST 剂量减低的最常见理由。

用 MEKINIST 治疗观察到其他临床上重要不良反应≤10%患者(N = 329)是：

心脏疾病：心动过缓。



胃肠道疾病：口干。

感染和虫染：毛囊炎，脓疱性皮炎，蜂窝组织炎。

肌肉骨骼和结缔组织疾病：横纹肌溶解症。

神经系统疾病：眩晕，味觉障碍。

眼疾病：视力模糊，干眼。

表 5 展示来自试验 2 不良反应，一项多中心，开放，随机化试验 of 162 例有 BRAF V600E 和 V600K 突变-阳性黑色素瘤患者接受 MEKINIST 2 mg 每天 1 次与 dabrafenib 150 mg 每天 2 次联用(N = 55), MEKINIST 1mg 每天 1 次与 dabrafenib 150 mg 每天 2 次(N = 54) 联用，和 dabrafenib 作为单药 150 mg 每天 2 次(N = 53)[见临床研究(14.1)]。研究排除有异常 LVEF，6 个月内有急性冠状动脉综合症史， II 类和更大充血性心衰当前的证据((纽约心脏协会)，RVO，和 RPED 病史，QTc 间期  $\geq 480$  msec，难治性高血压治疗，未控制心律失常，肺炎和间质性肺病病史，和 G6PD 缺乏已知病史患者。对 MEKINIST(2-mg 每天 1 次治疗组)和 dabrafenib 联用二者中位治疗时间为 10.9 个月，对 MEKINIST(1-mg 每天 1 次治疗组)和 dabrafenib 当联用组二者 10.6 个月，和对 dabrafenib 作为单药组 6.1 个月。

在试验 2 中，接受 MEKINIST 与 dabrafenib 联用患者 13% 在推荐剂量时经受不良反应导致永久终止试验药物。导致永久终止最常见不良反应是发热(4%)。用 MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者不良反应导致剂量减低 49% 和给药中断 67%。发热，畏寒，和恶心是最常见是剂量减低理由，而发热，畏寒，和射血分数减低是 MEKINIST 和 dabrafenib 联用给药中断最常见理由。

MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者观察到 <10% 其他临床上重要不良反应(N = 202) 是：

眼疾病：视力模糊，短暂失明。

胃肠道疾病：口腔炎，胰腺炎。

一般疾病和给药部位情况：无力。

感染和虫染：蜂窝组织炎，毛囊炎，甲沟炎，脓疱性皮炎。

良性，恶性，和未指定肿瘤(包括囊肿和息肉)：皮肤乳头状瘤。

皮肤和皮下组织疾病：掌足红肿疼痛综合征，角化过度，多汗症。

血管疾病：高血压

QT 延长：在试验 2 中，MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者 4%(2/55)发生 QTcF 延长至>500 msec 和 dabrafenib 作为单药治疗患者为 2% (1/53)，MEKINIST 与 dabrafenib 联用治疗患者 13% (7/55)QTcF 从基线延长大于 60 msec 和 dabrafenib 作为单药治疗患者为 2% (1/53)。

## 7 特殊人群中使用

### 7.1 妊娠

妊娠类别 D

风险小结：当给予妊娠妇女 MEKINIST 可能致胎儿危害。在兔中在剂量大于等于导致暴露约推荐临床剂量时人暴露的 0.3 倍时 Trametinib 是胚胎毒性和流产。如妊娠期间使用药物，和服药此药时成为妊娠，患者应被忠告对胎儿潜在危害[见警告和注意事项(5.7)]。

动物数据：在生殖毒性研究中，在器官形成期给予 trametinib 至大鼠在剂量大于等于 0.031 mg/kg/day(根据 AUC 为推荐剂量人暴露的约 0.3 倍)导致胎鼠体重减轻。在大鼠中，在一个剂量导致暴露比推荐剂量人暴露较高 1.8-倍，有母鼠毒性和植入后丢失增加。

在妊娠兔中，在器官形成期给予 trametinib 在剂量大于等于 0.039 mg/kg/day(根据 AUC 约在人推荐剂量人暴露 0.08 倍)导致胎兔体重减轻和骨化变异的发生率增加，在兔中给予 trametinib 在 0.15 mg/kg/day (约人推荐剂量人暴露的 0.3 倍)与对照动物比较有植入后丢失增加，包括妊娠总体丢失。

### 7.2 哺乳母亲

不知道此药是否存在人乳汁中。因为许多药物存在于人乳中和因为哺乳婴儿来自 MEKINIST 严重不良反应潜能，应作出决策是否终止哺乳和终止药物考虑到药物对母亲的重要性。

### 7.3 儿童使用

尚未确定 MEKINIST 作为单药和与 dabrafenib 联用在儿童患者中的安全性和有效性。

尚未完成利用 trametinib 在适当幼年动物中的研究。在幼年大鼠的一项重复剂量毒性研究，在剂量根据 AUC 推荐的 dabrafenib 成年时人暴露低如 0.2 倍的时注意到肾囊肿和小

管沉积的发生率增加。此外，在根据 AUC 为人成年推荐剂量时人暴露低如 0.8 倍剂量时，注意到前胃增生，减低骨长度，和早期阴道开口。

#### 7.4 老年人使用

MEKINIST 作为单药的临床试验未包括足够数量受试者年龄 65 和以上以确定是否他们的反应不同于较年轻的受试者。在试验 1 中，49 例(23%)患者是 65 岁和以上，和 9 例(4%)患者为 75 岁和以上。

跨越 MEKINIST 与 dabrafenib 联用给药所有临床试验，没有足够数量 65 岁和以上患者以确定他们的反应是否不同于较年轻患者。在试验 2 中，11 例(20%)患者是 65 岁和以上，和 2 例(4%)患者是 75 岁和以上。

#### 7.5 有生殖潜能女性和男性

避孕：

女性：妊娠期间给予时 MEKINIST 可能致胎儿危害。忠告有生育潜能女性患者治疗期间和给予末次 MEKINIST 后 4 个月使用高效避孕。当 MEKINIST 与 dabrafenib 联用时，与患者商议使用某种非-激素避孕方法因为 dabrafenib 可使激素避孕药无效。忠告患者如她们成为妊娠，和服用 MEKINIST 时如怀疑妊娠联系卫生保健提供者[见特殊人群中使用(8.1)]。

不孕不育：

女性：在女性患者中 MEKINIST 可能损害生育力[见非临床毒理学(13.1)]。

男性：在用 dabrafenib 处理动物中曾观察到对精子发生的影响。忠告男性患者受损害精子发生的潜在风险，和用 MEKINIST 与 dabrafenib 联用开始治疗前寻求对生育和计划生育方案咨询。

#### 7.6 肝受损

未进行正式临床试验评价肝受损对 trametinib 的药代动力学影响。根据一项群体药代动力学分析有轻度肝受损患者中建议不调整剂量[见临床药理学(12.3)]。

尚未确定有中度和严重肝受损患者中 MEKINIST 的适当剂量。

#### 7.7 肾受损

未进行正式临床试验评价肾受损对 trametinib 的药代动力学影响。根据一项群体药代动力学分析有轻度和中度肾受损患者中建议不调整剂量[见临床药理学(12.3)]。尚未确定有严重肾受损患者中 MEKINIST 的适当剂量。

## 8 药物过量

没有用 MEKINIST 过量的病例报告。在临床试验中被评价最高剂量 MEKINIST 为 4 mg 口服每天 1 次和 10 mg 给予口服每天 1 次在 2 个连续天接着 3 mg 每天 1 次。在 7 例被这两种给药方案之一治疗患者，有 2 例视网膜色素上皮脱落 28% 的发生率。因为 trametinib 与血浆蛋白高度结合，在 MEKINIST 过量的治疗中血液透析很可能无效。

## 9 临床药理学

### 9.1 作用机制

Trametinib 是丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 1(MEK1)和 MEK2 激活和 MEK1 和 MEK2 激酶活性的可逆性抑制剂。MEK 蛋白质是细胞外信号相关激酶(ERK)通路的上游调节器，它促进细胞增殖。BRAF V600E 突变导致 BRAF 通路的组成性激活，其中包括 MEK1 和 MEK2。Trametinib 在体外和体外抑制 BRAF V600 突变-阳性黑色素瘤细胞生长。

Trametinib 和 dabrafenib 靶向 RAS/RAF/MEK/ERK 通路中两个不同的酪氨酸激酶。Trametinib 和 dabrafenib 的联合使用与任一药物单独使用比较导致 BRAF V600 突变-阳性黑色素瘤细胞株在体外更大抑制作用和和 BRAF V600 突变阳性黑色素瘤异种移植肿瘤生长延长的抑制作用。

### 9.2 药效动力学

有 BRAF V600 突变-阳性黑色素瘤患者给予 1 mg 和 2 mg trametinib 导致肿瘤标志物剂量-依赖性变化包括磷酸化 ERK 的抑制，Ki67 的抑制(细胞增殖的一种标志物)，和 p27 的增加(一种凋亡的标志物)。

### 9.3 药代动力学

在有实体肿瘤和 BRAF V600 突变-阳性转移黑色素瘤患者中单次-和重复-口服给予后研究 trametinib 的药代动力学(PK)特征。.

**吸收：**口服给药后，实现血浆峰浓度中位时间(T<sub>max</sub>)是药后 1.5 小时。单次 2-mg 口服剂量 trametinib 片均数绝对生物利用度是 72%。单剂量 0.125 至 10 mg 后 C<sub>max</sub> 的增高与剂量正比例而 AUC 的增加大于剂量正比例。重复剂量 0.125 至 4 mg 每天后，C<sub>max</sub> 和 AUC 二者随剂量成正比例增加。在稳态时 AUC 和 C<sub>max</sub> 受试者间变异性分别为 22% 和 28%。

单剂量 trametinib 与高脂肪，高-热量餐给予时与空腹情况比较 AUC 减低 24%，C<sub>max</sub> 减低 70%，和 T<sub>max</sub> 延迟约 4 小时[见剂量和给药方法(2.2)]。

**分布：** Trametinib 与人血浆蛋白结合是 97.4%。表观分布容积(V<sub>c</sub>/F)是 214 L。

**代谢：** 在体外 Trametinib 占优势通过单独去乙酰化和与单-氧合作用并与葡萄糖醛酸化生物转化通路联合被代谢。去乙酰化作用可能通过水解酶介导，例如羧基酯酶和酰胺酶。

单剂量[<sup>14</sup>C]-trametinib 后，约 50%的循环放射性代表母体化合物。但是，根据重复给予 trametinib 代谢物图形，血浆中≥75%药物-相关物质是母体化合物。

**消除：** 根据群体 PK 模型估算的消除半衰期是 3.9 至 4.8 天。表观清除率是 4.9 L/h。

口服给予[<sup>14</sup>C]-trametinib 后，在粪中回收>80%的排泄放射性而尿中回收<20%排泄放射性有 <0.1%的排泄剂量为母药。

#### **特殊人群：**

根据一项群体药代动力学分析，年龄，性别，和体重对 trametinib 的暴露没有临床上重要影响。数据不够充分不能评价种族和民族[race 和 ethnicity]潜在差别。

**肝受损：** 根据在 64 例有轻度肝受损患者(总胆红素≤ULN 和 AST >ULN 和总胆红素 >1.0 to 1.5 ×ULN 和任何 AST)一项群体药代动力学分析，轻度肝受损对 trametinib 的全身暴露没有临床上重要影响。尚未在有中度和严重肝受损患者中研究 trametinib 的药代动力学[见特殊人群中使用(8.7)]。

**肾受损：** 因 trametinib 的肾排泄低(<20%)，肾受损对 trametinib 的暴露可能没有重要影响。根据一项在 223 例患者有轻度肾受损(GFR 60 至 89mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)和 35 例患者有中度肾受损(GFR 30 至 59mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)群体 PK 分析，轻度和中度肾受损对 trametinib 全身暴露没有重要临床上影响。尚未在有严重肾受损患者中研究 trametinib 的药代动力学[见特殊人群中使用(8.8)]。

儿童：在儿童患者中未曾进行评价 trametinib 的药代动力学试验。

#### **药物相互作用：**

在体外 Trametinib 不是 CYP 酶和人 P-糖蛋白(P-gp)流出转运蛋白和乳癌耐药蛋白(BCRP)的底物。

根据体外研究，trametinib 在临床相关全身浓度 0.04 μM 时不是 CYP450 包括 CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，和 CYP3A4，和转运蛋白的抑制剂包括人有机阴离子转运多肽(OATP1B1，OATP1B3)，P-gp，和 BCRP。在体外 Trametinib 是 CYP2C8 抑制剂。

Trametinib 在体外是 CYP3A4 的诱导剂。根据交叉-研究比较，口服给予 trametinib 2 mg 每天 1 次与依维莫司[everolimus](敏感的 CYP3A4 底物)5 mg 每天 1 次，对依维莫司的 AUC 和 Cmax 没有临床重要影响。

Trametinib 2 mg 每天与 dabrafenib 150 mg 每天 2 次的共同给药导致 dabrafenib 的 AUC 增加 23%，去甲基-dabrafenib 的 AUC 增加 33%，而当与任一药物单独给药比较时 trametinib 和羟基-dabrafenib 的 AUC 无变化。

## 10 非临床毒理学

### 10.1 癌发生，突变发生，生育力受损

未曾进行 trametinib 的致癌性研究。在细菌中回复突变，在哺乳动物细胞染色体畸变，和大鼠骨髓细胞微核评价研究 Trametinib 无遗传毒性。

在人中 Trametinib 可能损害生育力。在雌性大鼠中给予 trametinib 在剂量 $\geq 0.016$  mg/kg/day(根据 AUC 约为人推荐剂量暴露的 0.3 倍)直至 13 周，观察到滤泡囊肿增加和黄体减少。在大鼠和犬毒性研究时间直至 13 周，没有观察到对雄性生殖组织治疗影响[见特殊人群中使用(8.6)]。

## 11 如何供应/贮存和处置

0.5-mg 片：黄色，改进椭圆，双凸，薄膜包衣片一面凹陷有‘GS’和对面有‘TFC’和可得到 30 片瓶(NDC0173-0849-13)。

1-mg 片：白色，圆，双凸，薄膜包衣片一面凹陷有‘GS’和对面有‘LHE’和可得到 30 片瓶 (NDC0173-0858-13)。

2-mg 片：粉色，圆，双凸，薄膜包衣片一面凹陷有‘GS’和对面有‘HMJ’和可得到 30 片瓶 (NDC0173-0848-13)。

在 2°至 8 °C (36°至 46 °F)冰箱贮存。不要冻结。遗弃原瓶。不要移去干燥剂。避潮湿和光保护。不要放药物在药片瓶内。

## 12 患者咨询资料

见 FDA-批准的患者说明书(患者资料)。

告知患者以下：

- 对用 MEKINIST 适应证治疗患者需要鉴定患者肿瘤标本内 BRAF V600E 和 V600K 突变的证据[见剂量和给药方法(2.1)]。
- MEKINIST 与 dabrafenib 联用给予可能导致新原发性皮肤和非皮肤恶性病的发展。忠告患者对任何新病变，他们皮肤上存在病变变化，和恶性病的其他体征和症状立即联系其医生[见警告和注意事项(5.1)]。
- MEKINIST 与 dabrafenib 联用给药增加颅内和胃肠道出血风险。忠告患者对异常出血和出血的体征和症状联系其卫生保健提供者寻求立即医学注意[见警告和注意事项(5.2)]。
- MEKINIST 与 dabrafenib 联用给药增加肺栓塞和深静脉血栓形成的风险。忠告患者对呼吸困难，腿痛，和肿胀的突然发病寻求立即医学关注[见警告和注意事项(5.3)]。
- MEKINIST 可致心肌病。忠告患者立即报告任何心衰体征和症状至其卫生保[见警告和注意事项(5.4)]。
- MEKINIST 可致严重视力障碍导致失明。忠告患者如他们经历其视力任何变化联系其卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.5)]。
- MEKINIST 可致间质性肺疾病(或肺炎)。忠告患者如他们经受体征例如咳嗽和呼吸困难尽可能立即联系其卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.6)]。
- MEKINIST 可致皮肤毒性可能需要住院。忠告患者对进展性和不可耐受的皮疹联系其卫生保健提供者。[见警告和注意事项(5.7)]，
- MEKINIST 与 dabrafenib 联合使用可致严重发热性反应。指导患者如他们用 MEKINIST 与 dabrafenib 时发生发热联系其卫生保健提供者。[见警告和注意事项(5.8)]。
- MEKINIST 致高血压。忠告患者他们需要进行血压监视和如他们发生高血压症状例如严重头痛，视力模糊，和眩晕联系他们的卫生保健提供者。
- MEKINIST 常致腹泻有些情况可能严重。告知患者如治疗期间发生严重腹泻联系其卫生保健提供者。
- 应在餐前至少 1 小时餐后至少 2 小时服用 MEKINIST。
- MEKINIST 可能致胎儿危害如妊娠期间服用。指导女性患者治疗期间和治疗后 4 个月使用高效避孕药，忠告患者当 MEKINIST 与 dabrafenib 联用给予时使用一种高效非-激素避孕方法。忠告患者如他们成为妊娠，和当用 MEKINIST 怀疑妊娠联系卫生保健提供者。[见特殊人群中使用(8.1, 8.6)]。

●如母亲服用 MEKINIST 哺乳婴儿可能经受严重不良反应。忠告哺乳母亲服用 MEKINIST 时终止哺乳。[见特殊人群中使用(8.3)]。