

药品说明书要点

说明书要点并不包括安全有效地使用 MEKTOVI 所需的所有信息。请参阅 MEKTOVI 的完整药品说明书。

MEKTOVI® (Binimetinib) 片剂，口服
美国最初批准：2018

近期重大变更

适应症和用途 (1.1, 1.2)	2023 年 10 月
用法用量 (2.1)	2023 年 10 月
警告和注意事项 (5.1, 5.2)	2023 年 10 月

适应症和用途

MEKTOVI 是一种激酶抑制剂，适用于：

- 与 Encorafenib 联合使用，治疗经 FDA 批准的检测确定 BRAF V600E 或 V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者。(1.1, 2.1)
- 与 Encorafenib 联合使用，治疗经 FDA 批准的检测确定 BRAF V600E 突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者。(1.2, 2.1)

用法用量

黑色素瘤

- 在开始 MEKTOVI 治疗之前，确认肿瘤标本中存在 BRAF V600E 或 V600K 突变。(2.1)
- 推荐剂量为 45 mg 口服，每日两次，与 Encorafenib 联合使用。MEKTOVI 可以随餐食，也可以不随餐食服用。(2.2)
- 对于中度或重度肝损害患者，推荐剂量为 30 mg 口服，每日两次。(2.4, 8.6)

NSCLC

- 在开始 MEKTOVI 之前，确认肿瘤或血浆标本中存在 BRAF V600E 突变。(2.1)
- 推荐剂量为 45 mg 口服，每日两次，与 Encorafenib 联合使用。MEKTOVI 可以随餐食，也可以不随餐食服用。(2.2)

剂型和规格

片剂：15 mg。(3)

禁忌症

无。(4)

警告和注意事项

- 新发原发性皮肤和非皮肤恶性肿瘤**：当 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时，可能出现。在开始治疗前、治疗期间和中止治疗后，监测患者是否出现新的恶性肿瘤。(5.1)
- 心肌病**：在开始治疗前、治疗一个月后，然后每 2 至 3 个月评估一次左心室射血分数 (LVEF)。尚未在 LVEF 低于 50% 的患者中确定 MEKTOVI 的安全性。(5.2)
- 静脉血栓栓塞**：可能出现深静脉血栓形成和肺栓塞。(5.3)
- 眼部毒性**：曾出现浆液性视网膜病变、视网膜静脉阻塞 (RVO) 和葡萄膜炎。定期进行眼科评估，并检查是否存在任何视觉障碍。(5.4)
- 间质性肺病 (ILD)**：评估新发或进展性不明原因肺部症状或结果，以确定是否可能存在 ILD。(5.5)
- 肝毒性**：在 MEKTOVI 和 Encorafenib 治疗前和治疗期间以及有临床指征时监测肝功能检查。(5.6)
- 横纹肌溶解**：定期和有临床指征时监测肌酸磷酸激酶和肌酐。(5.7)
- 出血**：接受 MEKTOVI 和 Encorafenib 的患者可能发生重大出血事件。(5.8)
- 胚胎-胎儿毒性**：可能会对胎儿造成伤害。告知有生育能力的女性药物对胎儿的潜在风险，并使用有效的避孕方法。(5.9, 8.1, 8.3)

不良反应

黑色素瘤：MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时最常见的不良反应 (≥25%) 是疲劳、恶心、腹泻、呕吐和腹痛。(6.1)
NSCLC：MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时最常见的不良反应 (≥25%) 是疲劳、恶心、腹泻、肌肉骨骼疼痛、呕吐、腹痛、视觉受损、便秘、呼吸困难、皮疹和咳嗽。(6.1)

如需报告疑似不良反应，可拨打 1-800-438-1985 联系 Pfizer Inc. 或拨打 1-800-FDA-1088 联系 FDA，或访问 www.fda.gov/medwatch。

特殊人群用药

哺乳期：建议不要哺乳。(8.2)

有关患者咨询信息和用药指南，请参见 17。

修订日期：10/2023

完整药品说明书：目录*

1 适应症和用途

- 1.1 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤
- 1.2 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)

2 用法用量

- 2.1 患者选择
- 2.2 推荐剂量和用法
- 2.3 针对不良反应的剂量调整
- 2.4 中度或重度肝损害的剂量调整

3 剂型和规格

4 禁忌症

5 警告和注意事项

- 5.1 新发原发性恶性肿瘤
- 5.2 心肌病
- 5.3 静脉血栓栓塞
- 5.4 眼部毒性
- 5.5 间质性肺病
- 5.6 肝毒性
- 5.7 横纹肌溶解
- 5.8 出血
- 5.9 胚胎-胎儿毒性
- 5.10 与联合治疗相关的风险

6 不良反应

6.1 临床试验经验

7 药物相互作用

8 特殊人群用药

- 8.1 怀孕
- 8.2 哺乳
- 8.3 具有生育能力的女性和男性
- 8.4 儿童用药
- 8.5 老年用药
- 8.6 肝损害

10 用药过量

11 描述

12 临床药理学

- 12.1 作用机制
- 12.2 药效动力学
- 12.3 药代动力学

13 非临床毒理学

- 13.1 致癌、致突变、生育力受损

14 临床研究

- 14.1 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤
- 14.2 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌

16 供应/储存和处理方式

17 患者咨询信息

* 未列出完整药品说明书中省略的章节或小节。

完整药品说明书

1 适应症和用途

1.1 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤

MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用用于治疗经 FDA 批准的检测确定 BRAF V600E 或 V600K 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者 [参见“用量用法”(2.1)]。

1.2 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)

MEKTOVI 适用于与 Encorafenib 联合使用用于治疗经 FDA 批准的检测确认 BRAF V600E 突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者 [参见用量与用法 (2.1)]。

2 用法用量

2.1 患者选择

BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤

在开始 MEKTOVI 治疗之前，确认肿瘤标本中存在 BRAF V600E 或 V600K 突变 [参见临床研究 (14)]。有关 FDA 批准用于检测黑色素瘤中 BRAF V600E 和 V600K 突变的检测方法的信息，请访问：

<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)

在开始 MEKTOVI 治疗之前，确认肿瘤或血浆标本中存在 BRAF V600E 突变 [参见**临床研究 (14.2)**]。如果在血浆标本中未检测到突变，则检测肿瘤组织。有关 FDA 批准用于检测 NSCLC 中 BRAF V600E 突变的检测方法的信息，请访问：<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

2.2 推荐剂量和用法

MEKTOVI 的推荐剂量为 45 mg，口服，每日两次，间隔约 12 小时，与 Encorafenib 联合使用，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。有关 Encorafenib 推荐剂量信息，请参阅 Encorafenib 处方信息。

MEKTOVI 可随餐或不随餐使用 [参见**临床药理学 (12.3)**]。请勿在下次服用 MEKTOVI 前 6 小时内服用 MEKTOVI 的漏服剂量。

如果在 MEKTOVI 给药后出现呕吐，请勿服用额外剂量，但应继续服用下一剂计划剂量。

2.3 针对不良反应的剂量调整

如果永久中止 Encorafenib，则中止 MEKTOVI。

MEKTOVI 相关不良反应的剂量减少信息见表 1。

表 1: 因不良反应而减少 MEKTOVI 的推荐剂量

操作	推荐剂量
首次减量	30 mg 口服，每日两次
后续调整	如果无法耐受 MEKTOVI 30 mg 口服，则永久中止，每日两次

MEKTOVI 相关不良反应的剂量调整见表 2。

表 2: 针对不良反应的 MEKTOVI 推荐剂量调整

不良反应的严重程度*	MEKTOVI 剂量调整
心肌病 [参见警告和注意事项 (5.2)]	
<ul style="list-style-type: none">无症状，LVEF 较基线绝对值下降大于 10%，也低于正常值下限 (LLN)	暂停 MEKTOVI 最长 4 周，每 2 周评估一次 LVEF。如果存在以下情况，则以减少的剂量恢复 MEKTOVI 给药： <ul style="list-style-type: none">LVEF 等于或高于正常值下限，<u>且</u>较基线绝对值降低 10% 或更低，<u>且</u>患者无症状。 如果 LVEF 在 4 周内未恢复，则永久中止 MEKTOVI。
<ul style="list-style-type: none">症状性充血性心力衰竭或 LVEF 与基线相比绝对值下降超过 20%，且低于 LLN	永久中止 MEKTOVI。
静脉血栓栓塞 [参见警告和注意事项 (5.3)]	

* 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 4.03 版。

† 对于以下不良反应，不建议对 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合给药时进行剂量调整：掌跖红肿综合征 (PPES)、非皮肤 RAS 突变阳性恶性肿瘤和 QTc 延长。

不良反应的严重程度*	MEKTOVI 剂量调整
<ul style="list-style-type: none"> 无并发症深静脉血栓形成 (DVT) 或肺栓塞 (PE) 	暂停 MEKTOVI。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至 0-1 级，则以减少的剂量恢复用药。 如果没有改善，则永久中止 MEKTOVI。
<ul style="list-style-type: none"> 危及生命 PE 	永久中止 MEKTOVI。
浆液性视网膜病变 [参见警告和注意事项 (5.4)]	
<ul style="list-style-type: none"> 症状性浆液性视网膜病变/视网膜色素上皮脱离 	暂停 MEKTOVI 最长 10 天。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善并无症状，则以相同剂量恢复用药。 如果未改善，则以较低剂量水平恢复给药或永久中止 MEKTOVI。
视网膜静脉阻塞 (RVO) [参见警告和注意事项 (5.4)]	
<ul style="list-style-type: none"> 任何级别 	永久中止 MEKTOVI。
葡萄膜炎 [参见警告和注意事项 (5.4)]	
<ul style="list-style-type: none"> 1-3 级 	如果 1 级或 2 级对特定眼部治疗无反应，或对于 3 级葡萄膜炎，暂停 MEKTOVI 最长 6 周。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善，以相同剂量或减少剂量恢复治疗。 如果没有改善，则永久中止 MEKTOVI。
<ul style="list-style-type: none"> 4 级 	永久中止 MEKTOVI。
间质性肺病 [参见警告和注意事项 (5.5)]	
<ul style="list-style-type: none"> 2 级 	暂停 MEKTOVI 最长 4 周。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至 0-1 级，则以减少的剂量恢复用药。 如果在 4 周内未消退，则永久中止 MEKTOVI。
<ul style="list-style-type: none"> 3 级或 4 级 	永久中止 MEKTOVI。
肝毒性 [参见警告和注意事项 (5.6)]	
<ul style="list-style-type: none"> 2 级 AST 或 ALT 升高 	维持 MEKTOVI 剂量。 <ul style="list-style-type: none"> 如果在 2 周内没有改善，则暂停 MEKTOVI，直至改善至 0-1 级或治疗前/基线水平，然后以相同剂量恢复治疗。
<ul style="list-style-type: none"> 3 级或 4 级 AST 或 ALT 升高 	参见 其他不良反应 。
横纹肌溶解或肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高 [参见警告和注意事项 (5.7)]	

* 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 4.03 版。

† 对于以下不良反应，不建议对 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合给药时进行剂量调整：掌跖红肿综合征 (PPES)、非皮肤 RAS 突变阳性恶性肿瘤和 QTc 延长。

不良反应的严重程度*	MEKTOVI 剂量调整
<ul style="list-style-type: none"> 4 级无症状 CPK 升高或 任何伴有症状或肾损害的 CPK 升高级别 	暂停 MEKTOVI 最长 4 周。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至 0-1 级，则以减少的剂量恢复用药。 如果在 4 周内未消退，则永久中止 MEKTOVI。
皮肤病 [手足底红肿综合征 (PPES) 除外] [参见不良反应 (6.1)]	
<ul style="list-style-type: none"> 2 级 	如果在 2 周内没有改善，则暂停 MEKTOVI，直至 0-1 级。如果首次出现，则以相同剂量恢复给药；如果复发，则减少剂量。
<ul style="list-style-type: none"> 3 级 	暂停 MEKTOVI，直至 0-1 级。如果首次出现，则以相同剂量恢复给药；如果复发，则减少剂量。
<ul style="list-style-type: none"> 4 级 	永久中止 MEKTOVI。
其他不良反应 (包括出血) [参见警告和注意事项 (5.8)、不良反应 (6.1)]†	
<ul style="list-style-type: none"> 复发 2 级或 首次出现任何 3 级事件 	暂停 MEKTOVI 最长 4 周。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至 0-1 级或治疗前/基线水平，则以减少的剂量恢复给药。 如果没有改善，则永久中止 MEKTOVI。
<ul style="list-style-type: none"> 首次出现任何 4 级事件 	永久中止 MEKTOVI，或 暂停 MEKTOVI 最长 4 周。 <ul style="list-style-type: none"> 如果改善至 0-1 级或治疗前/基线水平，则以减少的剂量恢复给药。 如果没有改善，则永久中止 MEKTOVI。
<ul style="list-style-type: none"> 复发 3 级 	考虑永久中止 MEKTOVI。
<ul style="list-style-type: none"> 复发 4 级 	永久中止 MEKTOVI。

* 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 4.03 版。

† 对于以下不良反应，不建议对 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合给药时进行剂量调整：掌跖红肿综合征 (PPES)、非皮肤 RAS 突变阳性恶性肿瘤和 QTc 延长。

有关 Encorafenib 相关不良反应的剂量调整，请参阅 Encorafenib 处方信息。

2.4 中度或重度肝损害的剂量调整

对于中度 (总胆红素大于 1.5 且小于或等于 3 倍× ULN 且任何 AST) 或重度 (总胆红素水平大于 3 倍× ULN 且任何 AST) 肝损害患者，推荐剂量为 30 mg，口服，每日两次 [参见特殊人群用药 (8.6)，临床药理学 (12.3)]。

3 剂型和规格

片剂：15 mg，黄色/深黄色，无刻痕双凸椭圆形薄膜包衣片剂，一面有“A”字样，另一面有“15”字样。

4 禁忌症

无。

5 警告和注意事项

5.1 新发原发性恶性肿瘤

当 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时，可能出现新的原发性皮肤和非皮肤恶性肿瘤。

在 PHAROS 中，接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者中，皮肤鳞状细胞癌和皮肤乳头状瘤的发生率各为 2%。

在开始治疗前、治疗期间和治疗中止后，监测患者是否出现新的恶性肿瘤 [参见用量与用法 (2.3)]。

5.2 心肌病

在接受 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合治疗的患者中，曾报告心肌病，表现为症状性或无症状射血分数降低的左心室功能障碍。在 COLUMBUS 中，接受 MEKTOVI 加 Encorafenib 的患者中，7% 出现了心肌病的迹象（LVEF 下降至低于研究机构 LLN，且超声心动图或 MUGA 检测到 LVEF 绝对值下降至低于基线 $\geq 10\%$ ）。

1.6% 的患者出现了 3 级左心室功能障碍。在接受 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合治疗的患者中，至首次出现左心室功能障碍（任何级别）的中位时间为 3.6 个月（范围 0 至 21 个月）。

87% 接受 MEKTOVI 加 Encorafenib 的患者的心肌病消退。

在 PHAROS 中，接受 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合治疗的患者中，11% 出现了心肌病的迹象（LVEF 下降至研究机构 LLN 以下，且超声心动图或 MUGA 检测到 LVEF 绝对值下降至基线以下 $\geq 10\%$ ）。1% 的患者出现了 3 级左心室功能障碍。82% 接受 MEKTOVI 加 Encorafenib 的患者的心肌病消退。

在开始治疗前、开始治疗后一个月以及治疗期间每 2 至 3 个月，通过超声心动图或 MUGA 扫描评估射血分数。MEKTOVI 联合 Encorafenib 在基线射血分数低于 50% 或低于研究机构正常值下限（LLN）的患者中的安全性尚未确定。接受 MEKTOVI 治疗时，应密切监测有心血管风险因素的患者。

根据不良反应的严重程度暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.3)，不良反应 (6.1)]。

5.3 静脉血栓栓塞

在 COLUMBUS 中，6% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现了静脉血栓栓塞（VTE），其中 3.1% 的患者出现了肺栓塞。在 PHAROS 中，7% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现 VTE，包括 1% 出现肺栓塞的患者。

根据不良反应的严重程度暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.3)，不良反应 (6.1)]。

5.4 眼部毒性

浆液性视网膜病变

在 COLUMBUS 中，20% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现浆液性视网膜病变；8% 为视网膜脱离，6% 为黄斑水肿。8% 的患者出现症状性浆液性视网膜病变，无失明病例。没有患者因浆液性视网膜病变而中止 MEKTOVI；6% 的患者需要中断给药或减少剂量。至首次出现浆液性视网膜病变事件（所有级别）的中位时间为 1.2 个月（范围 0 至 17.5 个月）。

在 PHAROS 中，2% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现了浆液性视网膜病变（视网膜脱离），无失明病例。没有患者因浆液性视网膜病变而永久中止 MEKTOVI；1% 的患者需要中断给药。

每次访视时评估视觉症状。定期进行眼科检查，以检查新发或恶化的视觉障碍，并跟进新发或持续的眼科检查结果。根据不良反应的严重程度暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.3)，不良反应 (6.1)]。

视网膜静脉阻塞

RVO 是 MEK 抑制剂的已知类别相关不良反应，可能会在接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者中出现。在接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的 BRAF 突变阳性黑色素瘤患者中 (n=690)，1 名患者出现 RVO (0.1%)。

MEKTOVI 的安全性尚未在有 RVO 病史或 RVO 当前风险因素 (包括未控制的青光眼或高粘滞或高凝状态综合征病史) 的患者中确定。

在 24 小时内对患者报告的急性视力丧失或其他视觉障碍进行眼科评估。在有 RVO 记录的患者中永久中止 MEKTOVI [参见用量用法 (2.3)，不良反应 (6.1)]。

葡萄膜炎

在接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者中曾报告葡萄膜炎，包括虹膜炎和虹膜睫状体炎。在 COLUMBUS 中，接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者的葡萄膜炎发生率为 4%。在 PHAROS 中，1% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 的患者出现了葡萄膜炎。

每次访视时评估视觉症状。定期进行眼科评估，评估新发或恶化的视觉障碍，并跟进新发或持续的眼科检查结果。根据不良反应的严重程度暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.3)，不良反应 (6.1)]。

5.5 间质性肺病

在接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的 BRAF 突变阳性黑色素瘤患者中 (n=690)，2 名患者 (0.3%) 出现间质性肺病 (ILD)，包括肺炎。在 PHAROS 中，1 名 (1%) 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现肺炎。

评估新发或进展性不明原因肺部症状或结果，以确定是否可能存在 ILD。根据不良反应的严重程度暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.3)，不良反应 (6.1)]。

5.6 肝毒性

当 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合给药时，可能出现肝毒性。在 COLUMBUS 中，接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者中，3 级或 4 级肝功能实验室检查值升高的发生率为丙氨酸转氨酶 (ALT) 6%、天冬氨酸转氨酶 (AST) 2.6% 和碱性磷酸酶 0.5%。没有患者出现 3 级或 4 级血清胆红素升高。在 PHAROS 中，接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者中，3 级或 4 级肝功能实验室检查值升高发生率为 AST 10%，ALT 9%，碱性磷酸酶 3.2%。

在开始 MEKTOVI 治疗前、治疗期间每月以及有临床指征时监测肝脏实验室检查。根据不良反应的严重程度暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.3)，不良反应 (6.1)]。

5.7 横纹肌溶解

当 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合给药时，可能出现横纹肌溶解。在 COLUMBUS 中，58% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现了血清 CPK 实验室值升高。在接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的 BRAF 突变阳性黑色素瘤患者中 (n=690)，1 名患者 (0.1%) 报告了横纹肌溶解。在 PHAROS 中，41% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现了血清肌酸激酶 (CK) 实验室值升高。没有患者出现横纹肌溶解。

在开始 MEKTOVI 之前、治疗期间定期以及有临床指征时监测 CPK 和肌酐水平。根据不良反应的严重程度暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.3)，不良反应 (6.1)]。

5.8 出血

当 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合给药时，可能发生出血。在 COLUMBUS 中，19% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 的患者发生了出血。3.2% 的患者发生了 3 级或以上出血。最常见的出血事件为胃肠道，包括

直肠出血（4.2%）、便血（3.1%）和痔疮出血（1%）。在新发或进展性脑转移的情况下，1.6% 的患者出现了致死性颅内出血。

在 PHAROS 中，12% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者发生出血，包括致死性颅内出血（1%）；4.1% 的患者发生 3 级或 4 级出血。最常见的出血事件是肛门出血和血胸（各 2%）。

根据不良反应的严重程度暂停、减少剂量或永久中止 [参见用量用法 (2.3)，不良反应 (6.1)]。

5.9 胚胎-胎儿毒性

根据动物研究中的发现和作用机制，孕妇接受 MEKTOVI 治疗可能会对胎儿造成伤害。在器官形成期间，对兔给药时，如果剂量大于或等于推荐临床剂量 45 mg 每日两次，其暴露量约为人类暴露量的 5 倍，则 Binimetinib 会造成胚胎毒性和流产。

告知孕妇和具有生育能力的女性，该药物对胎儿有潜在风险。告知有生育能力的女性在 MEKTOVI 治疗期间和末次给药后 30 天内采取有效的避孕措施 [参见特殊人群用药 (8.1, 8.3)]。

5.10 与联合治疗相关的风险

MEKTOVI 适用于与 Encorafenib 联合使用。有关联合治疗的其他风险信息，请参阅 Encorafenib 处方信息。

6 不良反应

其他标签部分描述了以下不良反应：

- 新发原发性恶性肿瘤 [参见警告和注意事项 (5.1)]
- 心肌病 [参见警告和注意事项 (5.2)]
- 静脉血栓栓塞 [参见警告和注意事项 (5.3)]
- 眼部毒性 [参见警告和注意事项 (5.4)]
- 间质性肺病 [参见警告和注意事项 (5.5)]
- 肝毒性 [参见警告和注意事项 (5.6)]
- 横纹肌溶解 [参见警告和注意事项 (5.7)]
- 出血 [参见警告和注意事项 (5.8)]
- 胚胎-胎儿毒性 [参见警告和注意事项 (5.9)]
- 与联合治疗相关的风险 [参见警告和注意事项 (5.10)]

6.1 临床试验经验

由于临床试验是在多种条件下进行的，因此在某种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中的不良反应发生率进行比较，并且可能无法反映实践中观察到的发生率。

警告和注意事项中描述的数据反映了在一项随机、开放标签 V600、活性药物对照试验（COLUMBUS）中，192 名 BRAF V600 突变阳性、不可切除或转移性黑色素瘤患者暴露于 MEKTOVI 45 毫克、每日两次，联合 Encorafenib 450 毫克、每日一次 [见临床研究 (14.1)] 或对于罕见事件在多项临床试验中，690 名 BRAF V600 突变阳性黑色素瘤患者暴露于 MEKTOVI 45 mg 每日两次，联合 Encorafenib 每日一次（NCT03915951，NCT01909453）的情况。

警告和注意事项中描述的混合测序安全性群体还反映了 98 名 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌患者在 PHAROS 中暴露于 MEKTOVI 45 mg 每日两次联合 Encorafenib 450 mg 每日一次，直至出现疾病进展或不可接受的毒性 [参见临床研究 (14.2)]。

BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤

下述数据反映了 192 名 BRAF V600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤患者在 COLUMBUS 中暴露于 MEKTOVI (45 mg, 每日两次) 联合 Encorafenib (450 mg, 每日一次)。

COLUMBUS 试验 [参见**临床研究 (14.1)**] 排除了有吉尔伯特综合征病史、左心室射血分数异常、QTc 间期延长 (>480 msec)、未控制的高血压和既往或当前有迹象表明有视网膜静脉阻塞的患者。接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者的中位暴露持续时间为 11.8 个月, 接受维莫非尼治疗的患者为 6.2 个月。

接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者中, 最常见的 (≥25%) 不良反应是疲劳、恶心、腹泻、呕吐和腹痛。

33% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现了导致 MEKTOVI 给药中断的不良反应; 最常见的是左心室功能障碍 (6%) 和浆液性视网膜病变 (5%)。19% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现了导致 MEKTOVI 剂量减少的不良反应; 最常见的是左心室功能障碍 (3%)、浆液性视网膜病变 (3%) 和结肠炎 (2%)。5% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现了导致永久中止 MEKTOVI 的不良反应。导致永久中止 MEKTOVI 的最常见不良反应为 2% 的患者出血和 1% 的患者头痛。

表 3 和表 4 分别列出了 COLUMBUS 中发现的药物不良反应和实验室检查异常。COLUMBUS 试验并非旨在证明 MEKTOVI 联合 Encorafenib 与维莫非尼相比, 在表 3 中列出的任何特定不良反应中, 不良反应发生率存在统计学意义上的显著差异。

表 3: 在 COLUMBUS 中接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 的患者中 ≥10% 出现不良反应*

不良反应	MEKTOVI 联合 Encorafenib N=192		维莫非尼 N=186	
	所有 等级 (%)	等级 3 和 4 [†] (%)	所有 等级 (%)	等级 3 和 4 [†] (%)
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲劳 [‡]	43	3	46	6
发热 [‡]	18	4	30	0
外周水肿 [‡]	13	1	15	1
胃肠系统疾病				
恶心	41	2	34	2
腹泻	36	3	34	2
呕吐 [‡]	30	2	16	1
腹痛 [‡]	28	4	16	1
便秘	22	0	6	1
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹 [‡]	22	1	53	13
各类神经系统疾病				
头晕 [‡]	15	3	4	0
视觉障碍				
视觉受损 [‡]	20	0	4	0
浆液性视网膜病变/RPED [‡]	20	3	2	0

血管疾病				
出血‡	19	3	9	2
高血压‡	11	6	11	3

* 美国国家癌症研究所 CTCAE v4.03 分级。

† MEKTOVI 联合 Encorafenib 组的 4 级不良反应仅限于腹泻 (n=1) 和出血 (n=3)，维莫非尼组的便秘 (n=1)。

‡ 代表多个相关首选术语的合成词。

在接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者中，<10% 出现了其他重要的临床不良反应包括：

胃肠系统疾病：结肠炎

皮肤及皮下组织类疾病：脂膜炎

免疫系统疾病：超敏反应

表 4：在 COLUMBUS 中接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者中 ≥10%（所有级别）出现实验室检查异常*

实验室异常	MEKTOVI 与 Encorafenib 联合用药 N=192		维莫非尼 N=186	
	所有 等级 (%)	等级 3 和 4 (%)	所有 等级 (%)	等级 3 和 4 (%)
血液学				
贫血	36	3.6	34	2.2
白细胞减少	13	0	10	0.5
淋巴细胞减少	13	2.1	30	7
中性粒细胞减少	13	3.1	4.8	0.5
血生化				
肌酐升高	93	3.6	92	1.1
肌酸磷酸激酶升高	58	5	3.8	0
γ-谷氨酰基转移酶升高	45	11	34	4.8
ALT 升高	29	6	27	2.2
AST 升高	27	2.6	24	1.6
血碱性磷酸酶升高	21	0.5	35	2.2
低钠血症	18	3.6	15	0.5

* 美国国家癌症研究所 CTCAE v4.03 分级。

BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)

在一项开放标签、单臂试验 (PHAROS) 中，描述了 98 名接受 MEKTOVI (45 mg 每日两次) 联合 Encorafenib (450 mg 每日一次) 的 BRAF V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的安全性。

PHAROS 试验 [参见[临床研究 \(14.2\)](#)] 排除了 LVEF 异常、QTc 间期延长 (>480 ms)、未控制的高血压和既往或当前有迹象表明有视网膜静脉阻塞的患者。MEKTOVI 和 Encorafenib 的中位治疗持续时间分别为 8.4 个月和 9.2 个月。

接受 MEKTOVI 的患者中，最常见 ($\geq 25\%$) 的不良反应是疲劳、恶心、腹泻、肌肉骨骼疼痛、呕吐、腹痛、视力损害、便秘、呼吸困难、皮疹和咳嗽。

62% 接受 MEKTOVI 的患者现出导致 MEKTOVI 给药中断的不良反应；最常见的 ($\geq 5\%$) 是腹泻 (17%)；恶心 (15%)；疲劳 (9%)；AST 升高 (7%)；ALT 升高、贫血、肌肉骨骼疼痛、呕吐 (各 6%)；以及急性肾损伤、出血和 LV 功能障碍/心肌病 (各 5%)。33% 接受 MEKTOVI 的患者出现导致 MEKTOVI 剂量减少的不良反应；最常见的 ($\geq 5\%$) 是腹泻 (8%)、恶心 (6%) 和 AST 升高 (5%)。共有 17% 接受 MEKTOVI 的患者经历了导致永久中止 MEKTOVI 的不良反应；最常见的 ($\geq 2\%$) 是腹泻 (3.1%)；肌肉骨骼疼痛、LV 功能障碍/心肌病、疲劳、恶心、皮疹、视觉受损和呕吐 (各 2%)。不超过 1 例患者出现导致永久中止 MEKTOVI 的其他不良反应。

38% 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现严重不良反应。 $\geq 2\%$ 的患者出现的严重不良反应包括出血 (6%)；腹泻 (4.1%)；贫血、呼吸困难、肺炎 (各 3.1%)；心律失常、装置相关感染、水肿、心肌梗死和胸腔积液 (各 2%)。2% 接受 MEKTOVI (45 mg 每日两次) 联合 Encorafenib 治疗的患者出现导致致死性不良反应，包括颅内出血和心肌梗死 (各 1%)。

表 5 和表 6 分别列出了 PHAROS 中发现的药物不良反应和实验室检查异常。

表 5：在 PHAROS* 中 $\geq 10\%$ 接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者出现的不良反应*

不良反应	MEKTOVI 与 Encorafenib 联合用药 N=98	
	所有 等级 (%)	3 级和 4 级 [†] (%)
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲劳 [‡]	61	8
水肿 [§]	23	1
发热	22	0
胃肠道疾病		
恶心	58	3.1
腹泻 [¶]	52	7
呕吐	37	1
腹痛 [#]	32	1
便秘	27	0
眼部疾病		
视觉受损 [Ⓓ]	29	2
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨骼肌肉疼痛 [Ⓒ]	48	4.1
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 [Ⓔ]	27	3.1
瘙痒症 [Ⓕ]	16	0
皮肤干燥	13	0
脱发	12	0
呼吸、胸廓和纵隔疾病		
呼吸困难 [Ⓗ]	27	8
咳嗽 [Ⓖ]	26	0

各类神经系统疾病		
头晕 [‡]	17	1
头痛	11	0
代谢及营养类疾病		
食欲下降	14	1
血管疾病		
出血 ^{†‡}	12	4.1
高血压	10	5
心脏器官疾病		
左心室功能障碍/心肌病 [‡]	11	1
各项检查		
体重增加	11	1
精神疾病		
失眠	10	0

* 美国国家癌症研究所 CTCAE v4.03 分级。

† 出现了 1 例 5 级出血不良反应。

‡ 疲劳包括疲倦、虚弱。

§ 水肿包括外周水肿、全身性水肿、肿胀、局部水肿、面部水肿。

¶ 腹泻包括泄泻、结肠炎。

腹痛包括腹部疼痛、上腹痛、腹部不适、上腹部不适。

▷ 视觉损害包括视力模糊、视觉病损、玻璃体飞蚊症、畏光、视力下降、光晕。

β 肌肉骨骼疼痛包括背痛、关节痛、肢体疼痛、肌痛、肌肉骨骼性胸痛、非心源性胸痛、颈痛。

à 皮疹包括皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱疹、痤疮样皮炎、掌跖红肿综合征、湿疹、表皮剥脱。

è 瘙痒包括皮肤瘙痒、生殖器瘙痒。

δ 呼吸困难包括运动性呼吸困难、劳力性呼吸困难。

∅ 咳嗽包括咳嗽、咳痰。

‡ 头晕包括头晕、平衡障碍。

£ 出血包括肛门出血、血胸、胃肠道出血、便血、血尿、咯血、颅内出血、前房积血、小肠出血、上消化道出血、阴道出血。

‡ 左心室功能障碍/心肌病包括射血分数降低、心力衰竭、充血性心力衰竭。

在接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的患者中，<10% 出现了其他重要的临床不良反应包括：

各类神经系统疾病：周围神经病变、味觉障碍、面瘫

胃肠系统疾病：胰腺炎

皮肤及皮下组织类疾病：角化过度、红斑

免疫系统疾病：超敏反应

表 6: 在 PHAROS* 中接受 Encorafenib 联合 MEKTOVI 治疗的患者中 ≥10% (所有级别) 出现实验室检查异常*

实验室异常 [†]	MEKTOVI 联合 Encorafenib	
	所有等级 (%)	等级 3 和 4 (%)
血液学		
贫血	47	11
淋巴细胞减少	24	6
血小板减少症	20	1.1
白细胞减少	12	0
中性粒细胞减少	12	1.1
血生化		
肌酐升高	91	3.2
高血糖	48	6
肌酸激酶升高	41	3.3
脂肪酶升高	40	14
ALT 升高	34	9
低白蛋白血症	32	0
AST 升高	31	10
血碱性磷酸酶升高	31	3.2
高钾血症	31	2.1
低钠血症	26	11
血清淀粉酶升高	22	1.1
低钙血症	12	2.1

* 美国国家癌症研究所 CTCAE v4.03 分级。

† 基于有可用基线和至少进行过 1 次治疗期实验室检查的患者人数。

7 药物相互作用

未观察到 MEKTOVI 与临床重要药物相互作用。

8 特殊人群用药

8.1 怀孕

风险摘要

根据动物生殖研究中的发现和作用机制，孕妇接受 MEKTOVI 治疗可能会对胎儿造成伤害 [参见[临床药理学 \(12.1\)](#)]。尚无关于怀孕期间使用 MEKTOVI 的临床数据。在动物生殖研究中，器官形成期间口服 Binimetinib，当剂量大于或等于临床剂量 45 mg 每日两次（约为人类暴露量的 5 倍）时，会造成兔子胚胎毒性和流产（见[数据](#)）。告知孕妇和具有生育能力的女性，该药物对胎儿有潜在风险。

在美国普通人群中，在临床上确认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2-4% 和 15-20%。

数据

动物数据

在生殖毒性研究中，在器官形成期间给予大鼠 Binimetinib ≥ 30 mg/kg/天，会导致母体毒性、胎儿体重下降和总骨骼变化发生率增加（根据 45 mg 每日两次推荐临床剂量的浓度-时间曲线下面积 [AUC]，约为人体暴露量的 37 倍）。在妊娠兔中，在器官形成期间给予 Binimetinib 会导致母体毒性、胎儿体重下降、畸形增加和着床后流产增加，包括在 ≥ 10 mg/kg/天剂量下的完全流产（根据 45 mg 每日两次推荐临床剂量的 AUC，约为人体暴露量的 5 倍）。在 20 mg/kg/天的 Binimetinib 剂量下，胎儿室间隔缺损和肺躯干改变显著增加（45 mg 每日两次推荐临床剂量低于人体暴露量的 8 倍）。

8.2 哺乳

风险摘要

尚无关于人乳中存在 Binimetinib 或其活性代谢物，或 Binimetinib 对母乳喂养儿童的影响，或对乳汁产生的影响的数据。由于母乳喂养儿童可能出现严重不良反应，告知女性在接受 MEKTOVI 治疗期间和末次给药后 3 天内不要哺乳。

8.3 具有生育能力的女性和男性

根据动物数据，MEKTOVI 在对孕妇给药时会对胎儿造成伤害 [参见特殊人群用药 (8.1)]。

妊娠试验

在开始 MEKTOVI 治疗之前，复核有生育能力的女性的妊娠状态 [参见特殊人群用药 (8.1)]。

避孕

女性

告知有生育能力的女性在 MEKTOVI 治疗期间和末次给药后 30 天内采取有效的避孕措施。

8.4 儿童用药

尚未确定 MEKTOVI 在儿童患者中的安全性和有效性。

8.5 老年用药

在多项临床试验中接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的 690 名 BRAF 突变阳性黑色素瘤患者中，20% 的年龄为 65 至 74 岁，8% 的年龄为 75 岁及以上 [参见临床药理学 (12.3)]。

在 98 名接受 MEKTOVI 联合 Encorafenib 治疗的 BRAF V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者中，62 名 (63.2%) 为 65 岁及以上，20 名 (20.4%) 为 75 岁及以上 [见临床研究 (14.2)]。

与年轻患者相比，在老年患者中未观察到 MEKTOVI 加 Encorafenib 的安全性或有效性存在总体差异。

8.6 肝损害

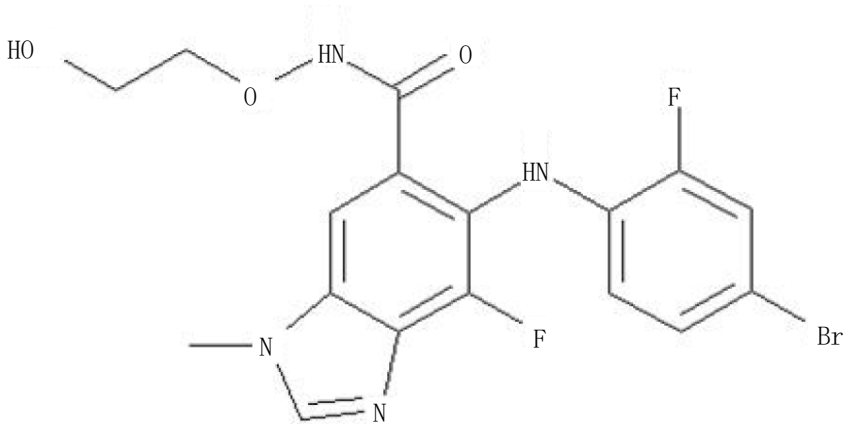
中度或重度肝损害患者的 Binimetinib 浓度可能会升高。对于轻度肝损害（总胆红素 >1 且 $\leq 1.5 \times$ ULN 且任何 AST 或总胆红素 \leq ULN 且 AST $>$ ULN）患者，不建议调整 MEKTOVI 的剂量。对于中度（总胆红素 >1.5 且 $\leq 3 \times$ ULN 且任何 AST）或重度（总胆红素水平 $>3 \times$ ULN 且任何 AST）肝损害患者，降低 MEKTOVI 剂量 [参见用量与用法 (2.4)、临床药理学 (12.3)]。

10 用药过量

由于 Binimetinib 与血浆蛋白的结合率为 97%，血液透析可能对 MEKTOVI 用药过量无效。

11 描述

Binimetinib 是一种激酶抑制剂。化学名称为 5-[(4-溴-2-氟苯基) 氨基]-4-氟-N-(2-羟乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺。分子式为 $C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$ ，分子量为 441.2 道尔顿。Binimetinib 的化学结构如下所示：



Binimetinib 是一种白色至淡黄色粉末。在水性介质中，Binimetinib 在 pH 1 时微溶，在 pH 2 时极微溶，在 pH 4.5 及以上时几乎不溶。

MEKTOVI (Binimetinib) 口服片剂含有 15 mg Binimetinib，含有以下非活性成分：乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁（植物来源）和胶态二氧化硅。包衣含有聚乙烯醇、聚乙二醇、二氧化钛、滑石粉、氧化铁黄和氧化铁。

12 临床药理学

12.1 作用机制

Binimetinib 是有丝分裂原活化胞外信号调节激酶 1 (MEK1) 和 MEK2 活性的可逆抑制剂。MEK 蛋白是细胞外信号相关激酶 (ERK) 通路的上游调节因子。体外实验 Binimetinib 可抑制无细胞测定中细胞外信号相关激酶 (ERK) 磷酸化，以及 BRAF 突变人黑色素瘤细胞系的活性和 MEK 依赖性磷酸化。在 BRAF 突变鼠异种移植模型中，Binimetinib 还可抑制体内 ERK 磷酸化和肿瘤生长。

Binimetinib 与 Encorafenib 联合靶向 RAS/RAF/MEK/ERK 通路中的两种不同激酶。与任一药物单独给药相比，Encorafenib 与 Binimetinib 联合给药在体外对 BRAF 突变阳性细胞株的抗增殖活性更高，在小鼠 BRAF V600E 突变人黑色素瘤异种移植研究中，肿瘤生长抑制的抗肿瘤活性更高。此外，与单独使用任一药物相比，Binimetinib 和 Encorafenib 联合使用延迟了小鼠 BRAF V600E 突变型人黑色素瘤异种移植出现耐药性。在小鼠 BRAF V600E 突变型 NSCLC 病人来源异种移植模型，与 Binimetinib 单药相比，Encorafenib 与 Binimetinib 联合给药在肿瘤生长抑制方面具有更高的抗肿瘤活性。与任一药物单独给药相比，联合给药时还能增加停止给药后肿瘤生长延缓的时间。

12.2 药效动力学

心脏电生理

MEKTOVI 45 mg 每日两次给药后，未观察到有临床意义的 QT 间期延长。

12.3 药代动力学

在健康受试者和实体瘤患者中研究了 Binimetinib 的药代动力学。每日两次给药后，蓄积为 1.5 倍，稳态时浓度-时间曲线下面积 (AUC) 的变异系数 (CV%) <40%。Binimetinib 的全身暴露量大致与剂量成正比。

吸收

口服给药后，至少 50% 的 Binimetinib 剂量被吸收，达到最大药物浓度的中位时间 (T_{max}) 为 1.6 小时。

食物的影响

健康受试者在服用单剂 MEKTOVI 45 mg 的同时进食高脂肪、高热量膳食（包括大约 150 卡路里的蛋白质、350 卡路里的碳水化合物和 500 卡路里的脂肪）不影响 Binimetinib 的暴露量。

分布

Binimetinib 与人血浆蛋白的结合率为 97%，血液-血浆比为 0.72。Binimetinib 表观分布容积的几何平均值 (CV%) 为 92 L (45%)。

消除

Binimetinib 的平均 (CV%) 终末半衰期 ($t_{1/2}$) 为 3.5 小时 (28.5%)，表观清除率 (CL/F) 为 20.2 L/h (24%)。

代谢

主要代谢途径是葡萄糖醛酸化，UGT1A1 占 Binimetinib 代谢的 61%。Binimetinib 的其他代谢途径包括 N-脱烷基化、酰胺水解和侧链乙二醇丢失。CYP1A2 和 CYP2C19 产生的活性代谢物 M3 占 Binimetinib 暴露量的 8.6%。单次口服 45 mg 放射性标记的 Binimetinib 后，血浆中约 60% 的循环放射性 AUC 来自 Binimetinib。

排泄

健康受试者单次口服 45 mg 放射性标记的 Binimetinib 后，粪便中回收了 62% (32% 未改变) 的给药剂量，尿液中回收了 31% (6.5% 未改变) 的给药剂量。

特殊人群

年龄 (20 至 94 岁)、性别或体重对 Binimetinib 的全身暴露量没有临床重要影响。尚不清楚种族或民族对 Binimetinib 药代动力学的影响。

肝损害: 与肝功能正常 (总胆红素 \leq ULN 且 AST \leq ULN) 的受试者相比，在轻度肝损害 (总胆红素 > 1 且 $\leq 1.5 \times$ ULN 且任何 AST 或总胆红素 \leq ULN 且 AST \leq ULN) 受试者中未观察到 Binimetinib 暴露量 (AUC 和 C_{max}) 出现有临床意义的变化。在中度 (总胆红素 > 1.5 且 $\times 3 \times$ ULN 且任何 AST) 或重度 (总胆红素水平 $\leq 3 \times$ ULN 且任何 AST) 肝损害受试者中观察到 AUC 增加 2 倍 [参见 [用法用量 \(2.4\)](#)]。

肾损害: 在重度肾损害 (eGFR ≤ 29 mL/min/1.73 m²) 受试者中，与肾功能正常的受试者相比，未观察到 Binimetinib 暴露量出现临床上重要的变化。

药物相互作用研究

临床研究

UGT1A1 诱导剂或抑制剂对 Binimetinib 的影响: UGT1A1 基因型和吸烟 (UGT1A1 诱导剂) 对 Binimetinib 暴露量没有临床重要影响。模拟预测，在有或没有阿扎那韦 400 mg (UGT1A1 抑制剂) 的情况下，Binimetinib 45 mg 的 C_{max} 相似。

当 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合给药时，未观察到 Binimetinib 暴露量存在差异。

Binimetinib 对 CYP 底物的影响: Binimetinib 未改变 CYP3A4 敏感底物 (咪达唑仑) 的暴露量。

降酸药物对 Binimetinib 的影响: 在有胃酸还原剂 (雷贝拉唑) 的情况下，Binimetinib 的暴露量 (AUC) 未改变。

体外研究

Binimetinib 对 CYP 底物的影响: Binimetinib 不是 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 或 CYP3A 的时间依赖性抑制剂。

转运体对 Binimetinib 的影响: Binimetinib 是 P-糖蛋白 (P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 的底物。Binimetinib 不是有机阴离子转运多肽 (OATP1B1、OATP1B3, OATP2B1) 或有机阳离子转运体 1 (OCT1) 的底物。

13 非临床毒理学

13.1 致癌、致突变、生育力受损

Binimetinib 的致癌性研究尚未进行。在评估细菌反向突变、哺乳动物细胞染色体畸变或大鼠骨髓微核的研究中, Binimetinib 没有遗传毒性。

尚未在动物中进行专门的 Binimetinib 生育力研究。在大鼠和猴的一般毒理学研究中, 雄性或雌性生殖器官中没有显著发现。

14 临床研究

14.1 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤

在一项随机、活性药物对照、开放标签、多中心试验 (COLUMBUS; NCT01909453) 中评估了 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用。符合资格的患者需经 bioMerieux THxIDBRAF 检测确定患有 BRAF V600E 或 V600K 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤。允许患者在辅助治疗背景下接受免疫疗法, 并且既往接受过一线免疫疗法治疗不可切除的局部晚期或转移性疾病。禁止既往使用 BRAF 抑制剂或 MEK 抑制剂。按美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期 (IIIB、IIIC、IVM1a 或 IVM1b 对比 IVM1c)、美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态 (0 对比 1) 和既往是否接受过不可切除或转移性疾病的免疫疗法进行随机分配。

患者被随机分配 (1: 1: 1) 接受 MEKTOVI 45 mg 每日两次联合 Encorafenib 450 mg 每日一次 (MEKTOVI 联合 Encorafenib)、Encorafenib 300 mg 每日一次或维莫非尼 960 mg 每日两次。继续治疗至疾病进展或不可耐受毒性。下文仅描述了获批剂量 (MEKTOVI 45 mg 联合 Encorafenib 450 mg) 的结果。

主要疗效结局指标为无进展生存率 (PFS), 由盲态独立中心审查委员会评估, 以比较 MEKTOVI 联合 Encorafenib 与维莫非尼的疗效。其他疗效指标包括总生存期 (OS) 以及客观缓解率 (ORR) 和缓解持续时间 (DoR), 集中审评评估。

共有 577 名患者被随机分配, 192 名患者被随机分配至 MEKTOVI 联合 Encorafenib 组, 194 名患者被随机分配至 Encorafenib 组, 191 名患者被随机分配至维莫非尼组。在随机分配至 MEKTOVI 联合 Encorafenib 或维莫非尼组的 383 名患者中, 中位年龄为 56 岁 (20 至 89 岁), 59% 为男性, 91% 为白人, 72% 的基线 ECOG 体能状态为 0。95% 患有转移性疾病, 65% 为 IVM1c 期, 4% 既往接受过 CTLA-4, PD-1 或 PD-L1 抗体靶向治疗。28% 的患者基线血清乳酸脱氢酶 (LDH) 升高, 45% 的患者基线时有 >3 个肿瘤受累器官, 3% 的患者有脑转移。根据集中检测, 100% 患者的肿瘤 BRAF 突变检测呈阳性; BRAF V600E (88%)、BRAF V600K (11%) 或两者均检测阳性 (<1%)。

与维莫非尼相比, MEKTOVI 联合 Encorafenib 后 PFS 有显著改善。疗效结果总结见表 7 和图 1。

表 7: COLUMBUS 的疗效结果

	MEKTOVI 与 Encorafenib 联合用药 N=192	维莫非尼 N=191
无进展生存率		
事件数量 (%)	98 (51)	106 (55)
疾病进展	88 (46)	104 (54)
死亡	10 (5)	2 (1)
中位 PFS, 月 (95% CI)	14.9 (11, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)
HR (95% CI)*	0.54 (0.41, 0.71)	
P 值†	<0.0001	
总生存期‡		
事件数量 (%)	105 (55)	127 (67)
中位 OS, 月 (95% CI)	33.6 (22.4, 39.2)	16.9 (14.0, 24.5)
HR (95% CI) *	0.61 (0.47, 0.79)	
整体反应率		
ORR (95% CI)	63% (56%, 70%)	40% (33%, 48%)
CR	8%	6%
PR	55%	35%
缓解持续时间		
中位 DoR, 月 (95% CI)	16.6 (12.2, 20.4)	12.3 (6.9, 16.9)

CI = 置信区间; CR = 完全缓解; DoR = 缓解持续时间; HR = 风险比; NE = 无法估计;

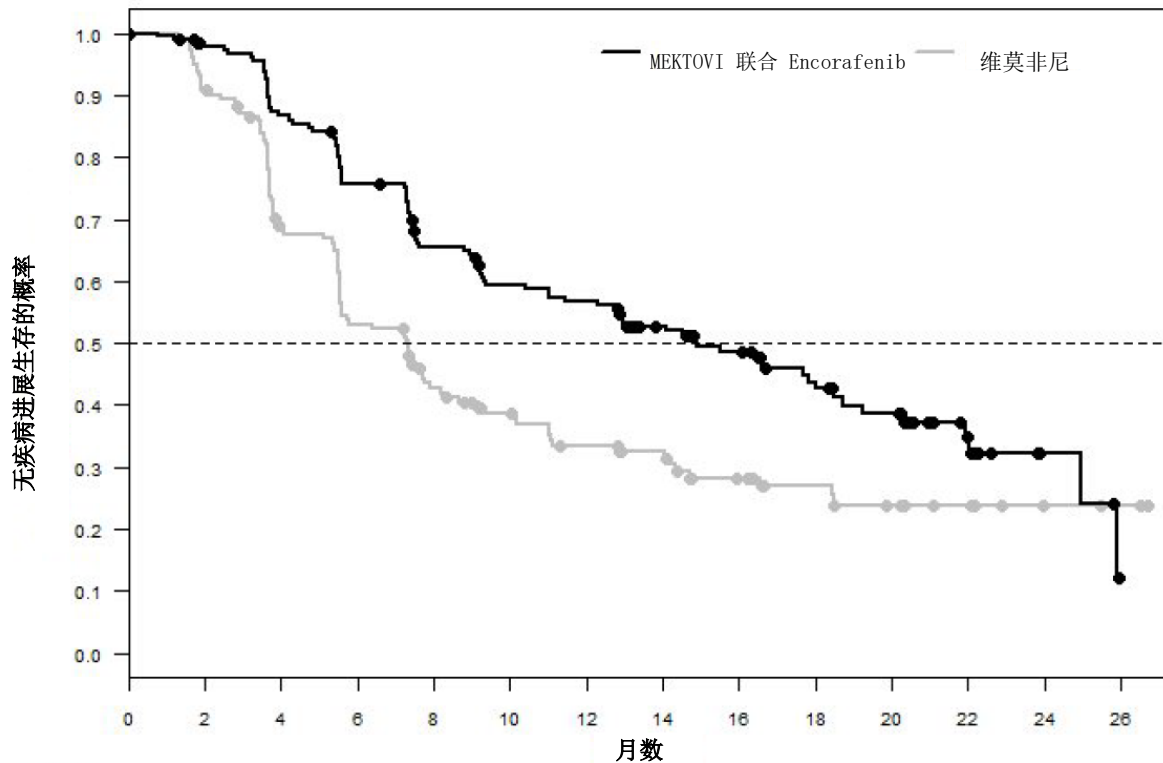
ORR = 总缓解率; OS = 总生存期; PFS = 无进展生存期; PR = 部分缓解。

* 使用经以下分层因素调整的 Cox 比例风险模型评估: 美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期 (IIIB、IIIC、IVM1a 或 IVM1b, 对比 IVM1c) 和美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态 (0 与 1)。

† 根据相同的分层因素调整对数秩检验。

‡ 以 PFS 分析日期后 17.6 个月为截止日期。

图 1: COLUMBUS 中无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线



有风险的患者例数

MEKTOVI 联合	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
Encorafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

14.2 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌

在一项在 BRAF V600E 突变阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者中进行的开放标签、多中心、单臂研究中评估了 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用 (PHAROS; NCT03915951)。符合资格的患者被诊断为患有组织学确认的转移性 NSCLC，且 BRAF V600E 突变从未接受治疗，或既往在转移性背景下接受过 1 线全身性治疗（铂类化疗和/或 anti-PD-1/PD-L1 治疗）、年龄 18 岁或以上、美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态 (PS) 为 0 或 1，以及实体瘤疗效评价标准 (RECIST) v1.1 定义的可测量疾病。禁止既往使用 BRAF 抑制剂或 MEK 抑制剂。

患者接受 MEKTOVI 45 mg 口服，每日两次和 Encorafenib 450 mg，每日一次，直至疾病进展或不可接受的毒性。主要疗效结局指标是独立评审委员会 (IRC) 根据 RECIST v1.1 评估的客观缓解率 (ORR) 和缓解持续时间 (DoR)。

在疗效群体中，使用肿瘤组织 (78%) 或血液 (22%) 标本通过前瞻性局部检测确定 BRAF V600E 突变状态。在 98 名 BRAF V600E 突变患者中，6 名患者根据 FoundationOne CDx 组织检测对其肿瘤组织标本进行检测后入组试验。在基于当地检测入组的其余 92 名患者中，68 名患者的肿瘤组织标本通过 FoundationOne CDx 组织检测回顾性确认为 BRAF V600E 阳性状态。其余患者为 BRAF V600E 阴性状态 (n=5) 或 FoundationOne CDx 组织检测结果不可评估 (n=19)。此外，使用 FoundationOne Liquid CDx 测定法回顾性检测了 98 名患者中 81 名的血浆样本。在 81 名患者中，48 名经 FoundationOne Liquid CDx 检测确定 BRAF V600E 阳性，而 33 名患者 BRAF V600E 突变阴性。其余 17 份样本的 FoundationOne Liquid CDx 检测结果不可评估。

疗效群体包括 59 名初治患者和 39 名既往接受过治疗的患者。在这 98 名患者中，中位年龄为 70 岁 (范围: 47 至 86 岁); 53% 为女性; 88% 为白人, 7% 为亚洲人, 3% 为黑人或非裔美国人, 1% 为美洲印第安人或阿拉斯加原住民; 99% 为非西班牙裔或拉丁裔; 13% 为当前吸烟者, 57% 为既往吸烟者; 73% 为 ECOG PS 为 1; 97% 为腺癌。所有患者均有转移性疾病, 8% 的患者在基线时有脑转移。

BRAF V600E 突变阳性转移性 NSCLC 患者的疗效结果总结见表 8。

表 8: PHAROS 的疗效结果

疗效参数	MEKTOVI 联合 Encorafenib	
	未接受治疗 (N=59)	既往接受过治疗 (N=39)
客观缓解率*		
ORR (95% CI)	75% (62, 85)	46% (30, 63)
CR	15%	10%
PR	59%	36%
缓解持续时间*	N=44	N=18
中位 DoR, 月 (95% CI)	NE (23.1, NE)	16.7 (7.4, NE)
DoR ≥ 6 个月 %	75%	67%
DoR ≥ 12 个月 %	59%	33%

CI = 置信区间; CR = 完全缓解; DoR = 缓解持续时间; N = 患者人数; NE = 无法评估; ORR = 客观缓解率; PR = 部分缓解。

* 通过独立中心审查机构 (ICR) 评估。

16 供应/储存和处理方式

MEKTOVI (Binimetinib) 为 15 mg 黄色/深黄色、无刻痕双凸椭圆形薄膜包衣片剂，一面刻有“A”字样，另一面刻有“15”字样，每瓶 180 片 (NDC 70255-010-02)。

在 20° C 至 25° C (68° F 至 77° F) 下储存; 允许偏离 15° C 至 30° C (59° F 至 86° F) [参见 USP 受控室温]。

17 患者咨询信息

告知患者阅读 FDA 批准的患者标签 (用药指南)。

告知患者以下内容:

新发原发性恶性肿瘤

告知患者, MEKTOVI 与 Encorafenib 联合给药可导致新发原发性皮肤和非皮肤恶性肿瘤。如有任何新病灶、皮肤现有病灶变化或其他恶性肿瘤体征和症状, 告知患者立即联系医务人员 [参见[警告和注意事项 \(5.1\)](#)]。

心肌病

告知患者向其医务人员报告任何心力衰竭症状 [参见[警告和注意事项 \(5.2\)](#)]。

静脉血栓栓塞

如果患者出现静脉血栓形成或肺栓塞症状, 告知患者联系其医务人员。告知患者在突然出现呼吸困难、腿部疼痛或肿胀时就医 [参见[警告和注意事项 \(5.3\)](#)]。

眼部毒性

告知患者在视力出现任何变化时尽快联系医务人员 [参见[警告和注意事项 \(5.4\)](#)]。

间质性肺病

如果患者出现任何新的或恶化的呼吸道症状，包括咳嗽或呼吸困难，告知患者联系其医务人员 [参见警告和注意事项 (5.5)]。

肝毒性

告知患者在 MEKTOVI 治疗期间进行血清肝脏检查 (ALT、AST、胆红素)。指示患者报告肝功能障碍的症状，包括黄疸、尿色加深、恶心、呕吐、食欲不振、疲劳、瘀伤或出血 [参见警告和注意事项 (5.6)]。

横纹肌溶解

如果患者出现异常或新发无力、肌痛或尿色加深，告知患者尽快联系其医务人员 [参见警告和注意事项 (5.7)]。

出血

如果患者出现提示出血的症状，例如异常出血，告知患者通知其医务人员 [参见警告和注意事项 (5.8)]。

具有生育能力的女性和男性

胚胎-胎儿毒性：告知具有生育能力的女性，该药物对胎儿有潜在风险。告知女性在 MEKTOVI 治疗期间，如果怀孕或怀疑怀孕，应联系其医务人员 [参见警告和注意事项 (5.9)，特殊人群用药 (8.1)]。告知有生育能力的女性在 MEKTOVI 治疗期间和末次给药后 30 天内采取有效的避孕措施。

哺乳期：告知女性在接受 MEKTOVI 治疗期间和末次给药后 3 天内不要哺乳 [参见特殊人群用药 (8.2)]。

分销商：

Array BioPharma Inc., Pfizer Inc. 的全资子公司。

3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301

© 2023 Array BioPharma Inc. 保留所有权利。

MEKTOVI® 是 Array BioPharma Inc. 在美国和其他国家的注册商标。
已获专利。参见 www.arraybiopharma.com/patents

LAB-1426-2.0

用药指南

用药指南 MEKTOVI® (mek-TOE-vee) (binimetinib) 片剂
重要信息： 如果您的医务人员开具 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合用药的处方，请阅读 Encorafenib 随附的用药指南。
与 Encorafenib 联合使用时，我应该了解的关于 MEKTOVI 的最重要信息是什么？ MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用可能引起严重的副作用，包括： <ul style="list-style-type: none">• 新发皮肤癌的风险。MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时，可能会导致称为皮肤鳞状细胞癌或基底细胞癌的皮膚癌。
与您的医务人员讨论您患上这些癌症的风险。 检查您的皮肤，如有任何皮肤变化，请立即告诉您的医务人员，包括：

- 新疣
- 皮肤疼痛或红色肿块出血或无法愈合
- 痣的大小或颜色变化

您的医务人员应在 MEKTOVI 治疗前、与 Encorafenib 联合使用时、治疗期间每 2 个月一次，以及停止治疗后最长 6 个月内检查您的皮肤，以寻找是否出现任何新的皮肤癌。

您的医务人员还应检查可能不会出现在皮肤上的癌症。告诉您的医务人员在 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时出现的任何新症状。有关副作用的更多信息，请参阅“[MEKTOVI 可能有哪些副作用？](#)”。

什么是 MEKTOVI？

MEKTOVI 是一种处方药，用于：

- 与一种名为 Encorafenib 的药物联合使用，治疗患有一种称为黑色素瘤的皮肤癌的患者：
 - 已扩散到身体其他部位或无法通过手术切除，以及
 - 具有某种类型的异常“BRAF”基因
- 与一种名为 Encorafenib 的药物联合使用，治疗患有一种称为非小细胞肺癌（NSCLC）的肺癌的成人患者：
 - 已经扩散到身体其他部位，以及
 - 具有某种类型的异常“BRAF”基因

您的医务人员将进行一项检测，以确保 MEKTOVI 适合您。

尚不清楚 MEKTOVI 在儿童中是否安全有效。

在服用 MEKTOVI 之前，请将您的所有医疗状况告知您的医务人员，包括您是否：

- 有心脏问题
- 曾有血凝块
- 有眼部问题
- 有肺部或呼吸问题
- 有肝脏或肾脏问题
- 有任何肌肉问题
- 有出血问题
- 有高血压（高血压症）
- 已怀孕或计划怀孕。MEKTOVI 可能会伤害您的胎儿。
 - 具有生育能力的女性应在 MEKTOVI 治疗期间和 MEKTOVI 末次给药后至少 30 天内采取有效的避孕措施（避孕）。
 - 在此期间，请与您的医务人员讨论可能适合您的避孕方法。
 - 在您开始服用 MEKTOVI 之前，您的医务人员将进行妊娠测试。如果您在 MEKTOVI 治疗期间怀孕或认为自己可能怀孕，请立即告诉您的医务人员。

- 计划哺乳或正在哺乳。尚不清楚 MEKTOVI 是否会进入您的母乳。在接受 MEKTOVI 治疗期间和 MEKTOVI 末次给药后 3 天内，请勿哺乳。请与您的医务人员讨论在此期间喂养您孩子的最佳方式。

告知医务人员您服用的所有药物，包括处方药和非处方药、维生素和草药补充剂。

了解您使用的药物。携带一份清单，以便在医务人员和药剂师开具新药时向其出示。

我应该如何服用 MEKTOVI？

- 服用 MEKTOVI 时，谨遵医务人员的嘱咐。除非医务人员告诉您，否则请勿改变您的剂量或停止服用 MEKTOVI。
- 每天口服 2 次 MEKTOVI 和 Encorafenib，间隔约 12 小时。
- MEKTOVI 可以随餐或空腹服用。
- 如果您漏服一剂 MEKTOVI，请在记起后尽快服用。如果下次服药时间（6 小时内），请按照常规时间服用下一剂。请勿补服漏服的剂量。
- 如果您在服用预定剂量后呕吐，请勿服用额外剂量。在常规时间服用下一剂药物。
- 如果您停止 Encorafenib 治疗，请与您的医务人员讨论是否需要停止您的 MEKTOVI 治疗。

MEKTOVI 可能会有哪些副作用？

MEKTOVI 可能引起严重的副作用，包括：

- **心脏问题，包括心力衰竭。**MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时可导致心脏问题。您的医务人员将在 MEKTOVI 治疗前和治疗期间检查您的心脏功能。如果您出现以下任何心脏问题的体征和症状，请立即告诉您的医务人员：
 - 感觉心脏在猛跳或加速
 - 呼吸短促
 - 脚踝和足部肿胀
 - 感觉头昏眼花
- **血栓。**MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时，可导致手臂或腿部出现血栓，这可能会进入肺部并导致死亡。如果您出现以下症状，请立即就医：
 - 胸痛
 - 呼吸急促或呼吸困难
 - 腿部疼痛，伴或不伴肿胀
 - 手臂和腿部肿胀
 - 手臂或腿部发冷
- **眼部问题。**当 MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时，会导致眼部问题。您的医务人员应在 MEKTOVI 治疗期间定期进行眼科检查。如果您出现任何新的或恶化的眼部问题症状，请立即告诉您的医务人员，包括：
 - 视力模糊、视力丧失或其他视力变化
 - 看到彩色点
 - 看到光晕（物体周围轮廓模糊）
 - 眼痛、肿胀或发红

- **肺部或呼吸问题。**MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时，可导致肺部或呼吸问题。如果您出现任何新的或恶化的肺部或呼吸问题症状，请告知您的医务人员，包括：
 - 呼吸短促
 - 咳嗽
- **肝脏问题。**MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时，可导致肝脏问题。您的医务人员将在 MEKTOVI 治疗前和治疗期间进行血液检查，以检查您的肝功能。如果您出现以下任何肝脏问题的体征和症状，请告知您的医务人员：
 - 皮肤或眼睛发黄
 - 深色或棕色（茶色）尿液
 - 恶心或呕吐
 - 食欲不振
 - 疲倦
 - 瘀伤
 - 出血
- **肌肉问题（横纹肌溶解）。**MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时，可导致严重的肌肉问题。MEKTOVI 治疗可能会增加血液中一种称为肌酸磷酸激酶（CPK）的酶的水平，这可能是肌肉损伤的体征。您的医务人员应在治疗前和治疗期间进行血液检查，以检查您的 CPK 水平。如果您出现以下任何症状，请立即告诉您的医务人员：
 - 乏力
 - 肌肉疼痛或疼痛
 - 尿液呈暗红色
- **出血问题。**MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用时，可导致严重的出血问题，包括脑或胃出血，这可能导致死亡。如果您出现任何出血体征，请立即告诉您的医务人员并就医，包括：
 - 头痛、头晕或感觉虚弱
 - 咳血或血栓
 - 呕吐物带血或呕吐物看起来像“咖啡渣”
 - 柏油样红色或黑色大便

如果您出现某些副作用，您的医务人员可能会改变您的剂量、暂时停止或永久停止 MEKTOVI 治疗。

MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用治疗黑色素瘤时最常见的副作用包括：

- 疲乏
- 恶心
- 腹泻
- 呕吐
- 胃部（腹部）疼痛

MEKTOVI 与 Encorafenib 联合使用治疗 NSCLC 时最常见的副作用包括：

- 疲乏
- 恶心
- 腹泻
- 肌肉或关节疼痛
- 呕吐
- 胃部（腹部）疼痛
- 视力模糊、视力丧失或其他视力变化
- 便秘
- 呼吸短促
- 皮疹
- 咳嗽

MEKTOV 所有可能的副作用不止包括这些。

关于副作用，请致电您的医生咨询。您可以致电 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告副作用。

您也可以拨打 1-800-438-1985 向 Pfizer Inc. 报告副作用。

我应该如何储存 MEKTOVI?

- 将 MEKTOVI 储存在 68° F 至 77° F (20° C 至 25° C) 的室温下。

将 MEKTOVI 和所有药物放在儿童触及不到的地方。

有关安全和有效使用 MEKTOVI 的一般信息

药物有时并非用于用药指南中所列目的。请谨遵处方使用 MEKTOVI。即使其他人与您的病征相同，也不能将 MEKTOVI 交给他人，以避免可能对他们造成伤害。您可以向您的医务人员或药剂师索取专为医务人员编写的 MEKTOVI 信息。

MEKTOVI 中有哪些成分?

活性成分: Binimetinib

非活性成分: 乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁（植物来源）和胶态二氧化硅

片剂包衣含有: 聚乙烯醇、聚乙二醇、二氧化钛、滑石、氧化铁黄、氧化铁 分销商: Array BioPharma

Inc., Pfizer Inc. 的全资子公司。Boulder, Colorado 80301。

MEKTOVI® 是 Array BioPharma Inc. 在美国和其他国家的注册商标。

如需了解更多信息，请访问 www.BRAFTOVIMEKTOVI.com 或致电 1-844-792-7729。

©2020 Array BioPharma Inc. 保留所有权利。

LAB-1427-2.0

本用药指南已获得美国食品药品监督管理局的批准。

修订日期: 10/2023

修订日期: 2023 年 10 月

Array BioPharma Inc.