

核准日期：2017年3月10日

修改日期：2017年5月26日

2017年11月29日

2018年7月24日

2020年2月13日

# 维莫非尼片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名：维莫非尼片

商品名：佐博伏<sup>®</sup>，英文商品名 **Zelboraf<sup>®</sup>**

英文名：**Vemurafenib film-coated tablets**

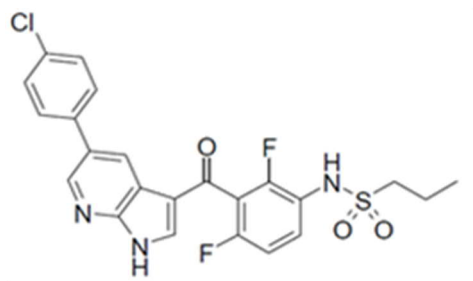
汉语拼音：**Weimofeini Pian**

## 【成份】

本品主要活性成分为维莫非尼，以维莫非尼和琥珀酸醋酸羟丙甲纤维素固体分散体存在。

化学名称：丙烷-1-磺酸 {3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟代苯基}-酰胺。

化学结构式：



分子式： $C_{23}H_{18}ClF_2N_3O_3S$

分子量：489.93

## 【性状】

两面凸起、粉白色至橙白色的薄膜衣片。

## 【适应症】

佐博伏®适用于治疗经 CFDA 批准的检测方法确定的 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤。

## 【规格】

240 mg

## 【用法用量】

患者必须经由CFDA批准的检测方法确定的证明肿瘤为BRAF V600 突变阳性，才可使用佐博伏®治疗。佐博伏®不能用于BRAF野生型黑色素瘤患者。

### 标准剂量

佐博伏®的推荐剂量为 960 mg(四片 240 mg 片剂)，每日两次。首剂药物应在上午服用，第二剂应在此后约 12 小时，即晚上服用。每次服药均可随餐或空腹服用。

用一杯水送服药物，服药时整片吞下佐博伏®片剂。不应咀嚼或碾碎佐博伏®片剂。

### 治疗持续时间

建议佐博伏®治疗应持续至疾病进展或发生不可接受的毒性反应（参见表 1 和表 2）。

### 漏服

如果漏服一剂计划的药物，可在下一剂服药 4 小时以前补服漏服的药物，以维持每日两次的给药方案。不应同时服用两剂药物。

### 呕吐

如果佐博伏®服药后发生呕吐，患者不应追加剂量，而应按常规剂量继续治疗。

### 剂量调整（参见【注意事项】和【不良反应】）

对于伴有症状的不良事件或 QTc 间期延长的处理，可能需要按照表 1 或表 2 降低剂量、暂时中断用药或停止佐博伏®治疗。对于出现皮肤鳞状细胞癌（cuSCC）不良事件，不建议

调整剂量或中断用药。不建议采用低于 480 mg 每日两次的剂量。

表1 基于不良事件的剂量调整方案

毒性级别 (CTC-AE) <sup>a</sup>	建议的剂量调整方案
1 级或 2 级 (可耐受)	维持佐博伏®960 mg, 每日两次
2 级 (不可耐受) 或 3 级 第 1 次出现 (不可耐受) 2 级或 3 级 AE  第 2 次出现 (不可耐受) 2 级或 3 级 AE, 或治疗中断后未缓解  第 3 次出现 (不可耐受) 2 级或 3 级 AE, 或治疗中断后未缓解	暂时中断治疗, 直至不良事件恢复至 0-1 级。恢复用药时给药剂量为 720mg, 每日两次 (如果之前已经降低过剂量, 恢复给药剂量为 480mg, 每日两次)  暂时中断治疗, 直至不良事件恢复至 0-1 级。恢复用药时给药剂量为 480mg, 每日两次 (如果之前剂量已经降低到 480mg, 每日两次, 永久性停药)  永久性停药
4 级 第 1 次出现任何 4 级 AE  第 2 次出现任何 4 级 AE	永久性停药或暂时中断治疗, 直至不良事件恢复至 0-1 级。恢复用药时给药剂量为 480mg, 每日两次 (如果之前剂量已经降低到 480mg, 每日两次, 永久性停药)  永久性停药

<sup>a</sup> 临床不良事件的强度根据不良事件常见术语标准 (CTC-AE) 4.0版进行评级

一项在既往接受过治疗的转移性黑色素瘤患者中开展的非对照、开放 II 期临床研究中观察到暴露-依赖的 QT 延长。对于 QTc 延长的管理可能需要特定的监测手段 (参见【注意事项】)。

表2 基于QT间期延长的剂量调整方案

QTc值	推荐剂量调整方案
基线时QTc > 500 ms	不建议开始服用该药
QTc延长同时满足QTc > 500 ms 和相对于治疗前的变化值 > 60 ms	永久性停药
治疗期间第1次发生QTc > 500 ms, 且QTc相对于治疗前的变化值 ≤ 60 ms	暂时中断治疗, 直至QTc降至500 ms以下 参见【注意事项】中的监测指标 恢复用药时给药剂量为720mg, 每日两次 (如果之前已经降低过剂量, 恢复给药剂量为480mg, 每日两次)
治疗期间第2次发生QTc > 500 ms, 且QTc相对于治疗前的变化值 ≤ 60 ms	暂时中断治疗, 直至QTc下降至500 ms以下 参见【注意事项】中的监测指标 恢复用药时给药剂量为480mg, 每日两次 (如果之前剂量

	已经降低到480mg，每日两次，永久性停药)
治疗期间第3次发生QTc > 500 ms, 且QTc相对于治疗前的变化值 ≤ 60 ms	永久性停药

### 特殊人群剂量说明

**儿童：**佐博伏®对 18 岁以下患者的安全性和有效性尚未确立。佐博伏®未批准用于 18 岁以下的患者（参见【药代动力学】）。

**老年人：**对于年龄≥ 65 岁的患者，无特殊剂量调整需求。

**肾功能受损：**对于轻度或中度肾功能受损的患者，无需进行起始剂量调整（参见【药代动力学】）。对于重度肾功能受损的患者，由于数据不足，无法确定是否需要剂量调整。

**肝功能受损：**对于轻度或中度肝功能受损的患者，无需进行起始剂量调整（参见【药代动力学】）。对于重度肝功能受损的患者中，由于数据不足，无法确定是否需要剂量调整。

### 【不良反应】

#### 临床试验中的不良反应

##### 安全性特征总结

维莫非尼的临床开发研究项目作为一个整体项目进行分析时，预估共 6300 例患者接受过维莫非尼治疗。

患有不可切除或转移性黑色素瘤的患者：

药物不良反应（ADR）来自 2 项临床试验，一项为在初治的 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者（N = 675）中进行的 III 期临床研究（NO25026），另一项为在至少一次既往系统性治疗失败的 BRAF V600 突变阳性的转移性黑色素瘤患者（N = 132）中进行的 II 期临床研究（NP22657）。

在 III 期开放性研究（NO25026）中，被随机分配至佐博伏®组的患者接受每日 2 次口服，起始剂量为 960 mg；被随机分配至阳性对照组的患者接受 1000 mg/m<sup>2</sup> 的达卡巴嗪治疗，采用静脉途径给药，每 3 周一次。佐博伏®中位治疗时间 6.6 个月，与此相比，达卡巴嗪的中位治疗时间 0.8 个月。II 期临床研究（NP22657）是一项开放性、非对照、单组研究。在这项研究中，患者接受佐博伏®960 mg 每日两次的治疗，中位治疗时间 5.7 个月。

最常见的任意级别 ADR（任一研究 ≥ 30%）为关节痛、疲乏、皮疹、光敏反应、脱发、

恶心、腹泻、头痛、瘙痒、呕吐、皮肤乳头状瘤和皮肤角化症。最常见 ( $\geq 5\%$ ) 3 级 ADR 为 cuSCC、角化棘皮瘤、皮疹、关节痛和  $\gamma$ -谷氨酰转移酶 (GGT) 升高。两项研究中 4 级不良反应的发生率均  $\leq 4\%$ 。研究 NO25026 中导致研究药物永久停用的不良事件的发生率为 7%。研究 NP22657 中，导致研究药物永久停用的不良事件的发生率为 3%。

下表 3 总结了在黑色素瘤患者中发生的 ADR，并且给出的发生频率分类是在任何主要临床试验中观察到的最高发生率。ADR 均按 MedDRA 系统器官分类列出。各种 ADR 的相应发生频率分类基于以下规定：十分常见 ( $\geq 1/10$ )；常见 ( $\geq 1/100$  至  $<1/10$ )；偶见 ( $\geq 1/1,000$  至  $<1/100$ )；罕见 ( $\geq 1/10,000$  至  $<1/1,000$ )；十分罕见 ( $<1/10,000$ )。

**表 3 发生在接受佐博伏®治疗的不可切除或转移性黑色素瘤临床试验中患者的药物不良反应  
\*总结**

ADR	初治患者		至少一次既往全身性治疗失败的患者		发生频率分类
	n=336		n=132		
	所有级别 (%)	3 级 (%)	所有级别 (%)	3 级 (%)	
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>					
皮疹	43	9	55	8	十分常见
光敏反应	40	4	54	4	十分常见
脱发	48	<1	40	-	十分常见
瘙痒	26	1	33	2	十分常见
皮肤角化症	29	2	31	-	十分常见
斑丘疹	10	3	21	6	十分常见
光化性角化症	13	-	20	-	十分常见
皮肤干燥	24	-	21	-	十分常见
红斑	18	-	11	-	十分常见
掌跖红肿疼痛综合征	10	<1	11	2	十分常见
毛发角化病	10	<1	10	-	十分常见
丘疹样皮疹	5	<1	2	-	常见
脂膜炎	<1	-	2	-	常见
结节性红斑	2	<1	3	-	常见
Stevens-Johnson 综合征	<1	<1	-	-	不常见
中毒性表皮坏死溶解	<1	<1	-	-	不常见
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>					

ADR	初治患者		至少一次既往全身性治疗失败的患者		发生频率分类
	n=336		n=132		
	所有级别 (%)	3级 (%)	所有级别 (%)	3级 (%)	
关节痛	56	6	70	9	十分常见
肌痛	15	1	27	2	十分常见
四肢疼痛	23	<1	11	-	十分常见
骨骼肌肉疼痛	13	<1	12	-	十分常见
背痛	16	<1	13	<1	十分常见
关节炎	4	<1	11	2	十分常见
掌腱膜挛缩症	<1	<1	<1	-	不常见
<b>全身疾病和给药部位各种反应</b>					
疲乏	47	3	60	4	十分常见
外周水肿	15	<1	27	-	十分常见
发热	22	<1	20	2	十分常见
乏力	15	<1	2	-	十分常见
<b>胃肠道系统疾病</b>					
恶心	39	2	45	3	十分常见
腹泻	37	2	32	<1	十分常见
呕吐	22	2	33	2	十分常见
便秘	16	<1	18	-	十分常见
<b>各类神经系统疾病</b>					
头痛	34	2	31	<1	十分常见
味觉障碍	16	-	11	-	十分常见
周围神经病	4	-	11	<1	十分常见
头晕	12	<1	10	-	十分常见
第 VII 神经麻痹	<1	-	3	<1	常见
<b>良性、恶性和性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）</b>					
皮肤乳头状瘤	29	<1	33	-	十分常见
皮肤鳞状细胞癌 <sup>#</sup>	20	20	26	26	十分常见
角化棘皮瘤	11	11	5	5	十分常见
脂溢性角化症	14	<1	15	-	十分常见
基底细胞癌	3	3	8	8	常见

ADR	初治患者		至少一次既往全身性治疗失败的患者		发生频率分类
	n=336		n=132		
	所有级别 (%)	3级 (%)	所有级别 (%)	3级 (%)	
<b>心脏器官疾病</b>					
心电图 QT 间期延长	4	-	3	-	常见
<b>眼器官疾病</b>					
视网膜静脉闭塞	-	-	<1	<1	不常见
葡萄膜炎	3	<1	5	-	常见
虹膜睫状体炎	<1	-	2	-	常见
<b>肝胆系统疾病</b>					
GGT 升高 <sup>§§</sup>	7	4	17	7	十分常见
<b>代谢及营养类疾病</b>					
食欲减退	23	1	23	-	十分常见
体重减低	10	1	11	<1	十分常见
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>					
咳嗽	15	-	17	-	十分常见
<b>血管与淋巴管类疾病</b>					
血管炎	1	<1	2	-	常见
<b>各类损伤、中毒及手术并发症</b>					
晒伤	17	<1	17	-	十分常见
<b>感染及侵染类疾病</b>					
毛囊炎	8	<1	11	<1	十分常见

\*使用MedDRA报告药物不良反应，并使用NCI-CTCAE v 4.0 (NCI常见毒性标准)进行毒性评价结果分级。

#根据研究者指南，全部皮肤鳞状细胞癌病例均作为3级事件进行报告，无须进行剂量调整或中断给药。

§§4级GGT升高仅来自不可切除或转移性黑色素瘤的患者报告（初治患者组<1%，至少一次既往全身性治疗失败的患者组4%）。

### 有关来自临床试验的选定不良反应的信息

#### 皮肤鳞状细胞癌 (cuSCC) (参见【注意事项】)

在各研究中，对于不可切除或转移性黑色素瘤接受维莫非尼治疗的患者，皮肤鳞状细胞癌的发生率约为 20%。在由一个独立中心皮肤病实验室审核的结果显示：其中绝大多数切除病变被归类为 SCC-角化棘皮瘤亚型或具有混合性角化棘皮瘤特征的亚型 (52%)，两者均为较良性、侵袭性较小的皮肤鳞状细胞癌类型。大多数归类为“其他”的病变 (43%) 为

良性皮肤病变（例如，寻常疣、光化性角化病、良性角化病、囊肿/良性囊肿）。皮肤鳞状细胞癌通常发生于治疗早期阶段。对于发生 cuSCC 的患者，中位发生时间范围为 7.1 至 8.1 周。在发生皮肤鳞状细胞癌的患者中，约 33% 的患者的发生次数大于一次，其中两次发作之间的中位间隔时间为 6 周。对于皮肤鳞状细胞癌病例，通常采用简单切除的处理方式，并且患者一般能继续接受治疗，不需要剂量调整。

#### 超敏反应（参见【注意事项】）

在一项临床试验中，维莫非尼 960 mg 每日两次的给药方案治疗 8 天后，发生一例超敏反应病例，表现为皮疹、发热、寒战和低血压。重新开始维莫非尼治疗，单次给药 240 mg 后又观察到类似症状。该患者永久性停止维莫非尼治疗，并恢复正常，且未留下任何后遗症。

#### QT 间期延长（参见【注意事项】）

一项开放性、非对照、II 期、QT 子研究（132 名患者接受维莫非尼治疗，960 mg 每日两次）所得的中心心电图分析结果显示，与基线相比，QTc 间期平均延长值从第 1 天（3.3 ms，95% 置信区间上限：5 ms）至第 15 天（12.8 ms，95% 置信区间上限：14.9 ms）有所增加。在这项研究中，观察到药物暴露依赖性 QTc 间期延长，并且平均 QTc 间期延长效应在第一个月治疗之后保持稳定，数值在 12 至 15 ms 之间，在治疗的前 6 个月内可观察到最大平均 QTc 间期延长（15.1 ms；95% 置信区间上限：17.7 ms）（n = 90 名患者）。两名患者（1.5%）在治疗中出现绝对 QTc 值大于 500 ms（CTCAE 3 级），但仅一名患者（0.8%）的 QTc 间期相对基线水平的变化值大于 60 ms。

对 QT 间期延长的建模和模拟得到以下估计值：对于 960 mg，每日两次给药方案，QTcP 间期延长幅度超过 60 ms 的患者百分比预计为 0.05%。对于体重指数为 45 kg/m<sup>2</sup> 的肥胖患者，预计该百分比提高至 0.2%。QTcP 相对基线水平的变化值大于 60 ms 的患者百分比预计为 0.043%（男性）和 0.046%（女性）。QTcP 间期值大于 500 ms 的患者百分比预计为 0.05%（男性）和 1.1%（女性）。

#### 实验室检查异常

患有不可切除或转移性黑色素瘤的患者 III 期临床研究（NO25026）中，肝功能实验室检查异常结果（从基线正常升高至 3 级或 4 级的患者比例）总结见表 4。

表 4 3/4 级肝酶异常的发生率（与基线水平相比）\*

参数	基线至 3 级/4 级的变化	
	维莫非尼 (%)	达卡巴嗪 (%)
GGT	11.5	8.6
AST	0.9	0.4
ALT*	2.8	1.9



碱性磷酸酶*	2.9	0.4
胆红素*	1.9	-

\*对于ALT、碱性磷酸酶和胆红素水平，在任何治疗组中，均无患者变化至4级。

**表5 肌酐升高的比率（与基线相比）**

对 III 期临床研究中肌酐从基线变化的总结见表 5。

	维莫非尼 (%)	达卡巴嗪 (%)
从基线的变化≥1级（所有级别）	27.9	6.1
从基线的变化≥1级至3级或以上	1.2	1.1
至3级	0.3	0.4
至4级	0.9	0.8

### 上市后经验

基于自发性病例报告和参考文献病例，已在佐博伏的上市后经验中发现以下药物不良反应（表6）。

**表6 上市后报告的药物不良反应**

系统器官分类 (SOC)	佐博伏 (%)	频率
<b>肝胆系统疾病</b> 肝损伤 <sup>1</sup>	<1	不常见
<b>血液及淋巴系统疾病</b> 中性粒细胞减少	<1	不常见
<b>良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）</b> 慢性髓单核细胞白血病 (CMML) <sup>1,2</sup>	N/A	频率未知
胰腺癌 <sup>1,3</sup>	N/A	频率未知
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b> 药物反应伴嗜酸粒细胞增多症和全身性症状 (DRESS) <sup>1</sup>	N/A	频率未知
<b>各种损伤、中毒及手术并发症</b> 放射性损伤 <sup>1,4</sup>	N/A	频率未知
<b>胃肠系统疾病</b> 胰腺炎	<1	不常见
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b> 急性肾损伤	N/A	频率未知
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b> 掌腱膜挛缩症	N/A	频率未知
足跖筋膜纤维瘤病	N/A	频率未知

<sup>1</sup>见注意事项

\*<sup>2</sup>已存在的携带n-ras突变的慢性粒-单核细胞性白血病发生进展

#<sup>3</sup>已存在的携带k-ras基因突变的胰腺腺癌发生进展

^<sup>4</sup>包括记忆现象、放射性皮肤损伤、放射性肺炎、放射性食管炎、放射性直肠炎、放射性肝炎、放射性膀胱炎和放射性坏死。

## 上市后有关不良反应的更多信息

### 急性肾脏损伤

应用佐博伏®患者中已经有报告轻重程度不一的肾脏不良反应，包括从轻/中度肌酐升高，到急性间质性肾炎和急性肾小管坏死，部分病例是在脱水情况下观察到的。大多数情况下，肌酐升高似乎可自然逆转（参见【注意事项】）。

### 实验室异常

肝功能实验室异常包括  $ALT \geq 5$  倍正常上限、 $ALP \geq 2$  倍正常上限和  $ALT \geq 3$  倍正常上限并伴随胆红素浓度升高 ( $> 2$  倍正常上限)，这些异常在上市后已有报告（参见【注意事项】）。

上市后有报告肌酐实验室检查异常的病例（参见【注意事项】）。

## 【禁忌】

禁用于已知对佐博伏®或本品任何辅料过敏的患者。

## 【注意事项】

### 概述

服用本品前，患者必须获得经充分验证的检测方法证实的 BRAF V600 突变阳性肿瘤评估结果。

### 恶性肿瘤

#### 皮肤鳞状细胞癌 (cuSCC)

在接受佐博伏®治疗的患者中，已报告皮肤鳞状细胞癌病例（包括被归类为角化棘皮瘤或混合型角化棘皮瘤亚型的病例）（参见【临床试验】和【不良反应】）。皮肤鳞状细胞癌通常发生于治疗早期。在佐博伏®临床试验中，与皮肤鳞状细胞癌相关的潜在风险因素包括年龄 ( $\geq 65$  岁)、既往皮肤癌和长期日光暴露。皮肤鳞状细胞癌病例通常采用简单切除加以处理，且患者能够继续治疗，不需要剂量调整。

建议所有患者在开始治疗前接受一次皮肤评估，并且建议在治疗过程中接受常规监测。对于任何可疑皮肤病变，均应切除，对本标进行皮肤病理评估，并按照当地标准进行治疗。佐博伏®停药后，监测应持续 6 个月，或直至开始另一种抗肿瘤治疗。

应指导患者将发生的任何皮肤改变通知其医师。

### **非皮肤鳞状细胞癌（非 *cuSCC*）**

已收到接受佐博伏®治疗的患者发生非皮肤鳞状细胞癌的报告。患者应接受头部和颈部检查，其中应包含治疗开始前的至少一次口腔粘膜视诊和淋巴结触诊，并在治疗期间每 3 个月检查一次。此外，患者在开始治疗前还应接受一次胸部 CT 扫描，并在治疗期间每 6 个月接受一次扫描。在治疗前和治疗结束时，或有临床指征时，建议进行盆腔检查（针对女性）和肛门检查。

佐博伏®停药后，对非皮肤鳞状细胞癌的监测应持续至 6 个月，或直至开始另一种抗肿瘤治疗。若有临床指征时应对检查发现的异常进行评估。

### **新发原发性黑色素瘤**

在临床试验中，已报道新发原发性黑色素瘤。病例的处理方式为切除，患者继续接受治疗，而不需要调整剂量。应根据以上针对皮肤鳞状细胞癌的原则对皮肤病变进行监测。

### **其他恶性肿瘤**

基于其作用机制，佐博伏®可引起与 RAS 突变相关的癌症进展（参见【不良反应】）。对于既往发生或合并发生 RAS 突变相关癌症的患者，应谨慎使用佐博伏®。

### **BRAF 野生型黑色素瘤的肿瘤进展**

体外研究显示 BRAF 野生型细胞暴露于 BRAF 抑制剂时 MAP 激酶信号传导激活和细胞增殖增加。在开始佐博伏®治疗前，需确定 BRAF V600 突变阳性。佐博伏®不能用于 BRAF 野生型黑色素瘤患者。

### **胰腺炎**

接受佐博伏®治疗的患者已有发生胰腺炎的报道，但不常见。其严重程度大多为轻中度。发生未知原因的腹痛时应及时进行检查（包括血清淀粉酶和脂肪酶的检查），确诊胰腺炎后应根据当地诊疗常规给予积极治疗。患者在胰腺炎发作后，若重新接受佐博伏®治疗，应对其进行密切监测。

### **超敏反应**

已有报告与佐博伏®治疗相关的严重超敏反应，包括全身性过敏反应（参见【禁忌】和【不良反应】）。重度超敏反应包括：全身性皮疹和红斑或低血压。对于发生重度超敏反应

的患者，应永久性停止佐博伏®治疗。

## 皮肤反应

研究报告显示，接受佐博伏®治疗的患者中已经有重度皮肤反应的发生，其中包括在关键性临床试验中出现的罕见的Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死溶解。与佐博伏®相关的药物反应伴嗜酸粒细胞增多症和全身性症状（DRESS）已有报告（参见【不良反应】）。对于发生重度皮肤反应的患者，应永久性停止佐博伏®治疗。

## 放射性毒性增强

接受佐博伏®治疗前后或治疗过程中还接受放疗的患者中，已有放射治疗回忆反应和放疗增敏作用的病例报道（参见【药物相互作用】和【不良反应】上市后经验）。大多数属于皮肤性病例，但有一些累及内脏器官导致死亡的病例。在同步或序贯给予放射治疗时，应谨慎使用佐博伏®。

## QT间期延长

在一项既往接受治疗的转移性黑色素瘤患者的非对照、开放性、II期、QT子研究中，观察到暴露依赖性QT间期延长（参见【不良反应】）。QT间期延长可导致室性心律失常的风险升高，包括尖端扭转型室性心动过速。对于存在无法纠正的电解质异常、长QT综合征或正在服用已知能延长QT间期的药物的患者，不建议采用佐博伏®治疗。

在佐博伏®治疗前和剂量调整后，应监测心电图和电解质。治疗的前3个月应每月监测，此后每3个月进行一次监测，或根据临床指征的需要适当增加监测频率。对于QTc > 500 ms的患者，不建议开始佐博伏®治疗。如果治疗期间QTc超过500 ms（CTCAE ≥ 3级），应暂时中断佐博伏®治疗，纠正电解质异常，并且应对QT间期延长的心脏风险因素加以控制（例如，充血性心力衰竭，心动过缓）。应在QTc间期下降至500 ms以下后才考虑重新开始治疗，并降低剂量水平，如表1和表2中所述。如果相关风险因素纠正后，QTc仍大于500 ms，且相对于治疗前数值的变化大于60 ms，则建议永久性停用佐博伏®治疗。

## 肝损伤

在佐博伏®的研究中，已报告肝损伤病例，包括重度肝损伤病例（参见【不良反应】）。

佐博伏®治疗过程中可发生肝功能实验室异常（参见【不良反应】）。在开始治疗之前，应监测肝酶水平（转氨酶和碱性磷酸酶）和胆红素水平，在治疗过程中，应每月监测一次，或根据临床需要确定监测频率。对于实验室异常，应酌情采用减量、治疗中断或停止治疗的方式加以处理（参见【用法用量】）。

## 光敏反应

根据临床试验报告，在接受佐博伏®治疗的患者中出现轻度至重度的光敏反应（参见【不良反应】）。应建议所有患者在服用佐博伏®期间避免日光暴露。在服用药物期间，应建议患者穿戴防护性服装，并在室外使用广谱 UVA/UVB 防晒霜和润唇膏(SPF ≥ 30)，有助于在日晒环境下保护患者。

对于 2 级（不可耐受）或更高级别不良事件的光敏反应，建议调整剂量（参见【用法用量】）。

### 掌腱膜挛缩症和足跖筋膜纤维瘤病

佐博伏®用药期间曾有掌腱膜挛缩症和足跖筋膜纤维瘤病报告。大部分病例的严重程度为轻度至中度，但是也有重度、导致残疾的掌腱膜挛缩症的病例报告（参见【不良反应】）。

对于这类不良反应，应酌情采用减量、中断治疗或停止治疗的方式处理（参见【用法用量】）。

### 眼部反应

已报告的严重眼部反应包括葡萄膜炎。应定期监测患者是否发生某些眼部不良反应（参见【不良反应】）。

### 与ipilimumab的联合用药

在一项 I 期临床试验中，ipilimumab(3 mg/kg)与佐博伏®(960 mg，每日两次或 720 mg，每日两次)联合用药，报道了无症状性 3 级转氨酶和胆红素水平升高。基于这些数据，不建议 ipilimumab 与佐博伏®联合用药。

### 维莫非尼对其他药物的作用

维莫非尼是一种中度 CYP1A2 抑制剂和 CYP3A4 诱导剂。维莫非尼可升高主要经 CYP1A2 代谢药物的血浆暴露量，并降低主要经 CYP3A4 代谢药物的血浆暴露量。不建议维莫非尼与治疗窗口较窄的药物（通过 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢）联合用药。如果有临床指征，可以考虑减小合并 CYP1A2 底物的剂量。

在维莫非尼与华法林联合用药的情况下，应谨慎，并考虑附加 INR（国际标准化比值）监测。

维莫非尼是流出转运蛋白 P-糖蛋白（P-gp）的一种抑制剂。维莫非尼可升高 P-gp 底物药物的血浆暴露量。维莫非尼与 P-gp 底物同时用药时，应谨慎。如果出现临床指征，可考虑减小合并 P-gp 底物药物的剂量。

### 其他药物对维莫非尼的作用

维莫非尼是 CYP3A4 的一种底物，因此，与强效 CYP3A4 抑制剂或诱导剂的联合应用

可改变维莫非尼的浓度。在联合给予维莫非尼与强效 CYP3A4 抑制剂和诱导剂的情况下，应谨慎。在与强效 CYP3A4 抑制剂联合给药期间，如果存在临床指征，则可考虑减低维莫非尼的剂量。

### **药物滥用和药物依赖性**

无

### **驾驶和操作机器的能力**

尚不清楚本品对驾驶和操作机器能力的影响。患者应意识到疲劳或眼睛问题可能会影响驾驶车辆。

佐博伏®可能会对驾驶和使用机械的能力产生轻微的影响。佐博伏®治疗期间，可能会出现疲乏、头晕和眼部问题。

### **其它特殊人群中的应用**

#### ***性别***

在报告的 3 级不良事件中，女性患者比男性患者在皮疹、关节痛和光敏反应上更多见（参见【药代动力学】）。

#### ***肾功能受损***

对于肾功能受损的患者，可用数据有限。在重度肾功能受损的患者中，无法排除增加血药浓度所带来的风险（参见【用法用量】和【药代动力学】）。

#### ***肝功能受损***

对于肝功能受损的患者，可用数据有限。由于佐博伏®通过肝脏清除，重度肝功能受损患者的血药浓度水平可能升高（参见【用法用量】和【药代动力学】）。

### **实验室检查**

#### ***肝功能检查***

肝脏实验室异常可能伴随佐博伏®的使用发生（转氨酶、碱性磷酸酶和胆红素升高），参见【注意事项】中概述和【不良反应】中实验室检查异常。

在开始治疗之前应监测肝酶水平，且在治疗过程中应每月监测一次，或根据临床需要确定监测频率。对于剂量调整参见【用法用量】。

#### ***肌酐***

已报告实验室异常病例，大多数病例为轻度(>1-1.5 倍 ULN)或中度(>1.5– 3 倍 ULN)肌酐升高。大多数情况下，肌酐升高是可逆的（参见【不良反应】）。在开始治疗前，应检

测血清肌酐水平，在治疗过程中，应根据临床需要定期监测。对于实验室异常，应酌情采用减量、治疗中断或停止治疗的方式加以处理（参见【用法用量】）。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 生育力

尚未实施任何非临床生育力研究。重复给药毒理学研究中，未在生殖器官中发现任何组织病理学结果。

#### 妊娠期

目前尚无以妊娠妇女为对象的研究。在大鼠胚胎/胎仔试验中，未出现佐博伏®的致畸性证据（参见【药理毒理】）。

不推荐在妊娠期期间使用佐博伏®，除非对于母亲的潜在受益超过对胎儿的潜在风险。

尚未在妊娠期妇女中实施任何研究，但已有佐博伏®经胎盘转移至胎儿的报告。基于其作用机制，佐博伏®给予妊娠期妇女时，可对胎儿产生伤害。佐博伏®在动物研究中的大鼠胚胎/胎仔中未显示致畸性证据。建议育龄妇女和男性，在接受佐博伏®时以及佐博伏®停药后至少 6 个月内，应采取有效的避孕措施。

#### 生育和分娩

尚未确立生育和分娩期间服用佐博伏®的安全性。

#### 哺乳期妇女

佐博伏®是否经人乳分泌尚不确定。无法排除其对新生儿/婴儿的风险。必须在权衡哺乳喂养对婴儿的益处以及治疗对母亲的益处之后，作出是否停止母乳喂养或停止佐博伏®治疗的决定。

### 【儿童用药】

佐博伏®对 18 岁以下患者的安全性和有效性尚未确立。

### 【老年用药】

对于年龄≥ 65 岁的患者，不要求特殊的剂量调整。

在 III 期临床研究中，336 名患有不可切除或转移性黑色素瘤，并接受维莫非尼治疗的患者中，94 名（28%）患者的年龄大于或等于 65 岁。老年患者（年龄≥ 65 岁）可能更容易发生不良事件，包括皮肤鳞状细胞癌、食欲下降和心脏疾病。在老年患者和较年轻患者中，

维莫非尼对总生存期、无进展生存期和最佳总体缓解率的影响相近（参见【药代动力学】）。

## 【药物相互作用】

### 维莫非尼对药物代谢酶的影响

在转移性黑色素瘤患者中进行的体内药物-药物相互作用研究结果证明，维莫非尼是一种中度 CYP1A2 抑制剂和 CYP3A4 诱导剂。

不建议维莫非尼与经 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢的治疗窗较窄的药物联合应用。如果无法避免联合用药，应谨慎，因为维莫非尼可使 CYP1A2 底物的血浆暴露量升高，也可使 CYP3A4 底物的血浆暴露量降低。根据临床需要可考虑降低合并 CYP1A2 底物的剂量。一项临床试验中，维莫非尼联合用药导致咖啡因（CYP1A2 底物）的 AUC 升高了 2.6 倍，咪达唑仑（CYP3A4 底物）的 AUC 降低了 39%。另一项临床试验中，佐博伏治疗导致 2 mg 单次用药替托尼定（CYP1A2 底物）的 AUC<sub>last</sub> 和 AUC<sub>inf</sub> 分别升高约 4.2 倍和 4.7 倍。

美沙芬（CYP2D6 底物）及其代谢产物右啡烷的 AUC 升高了 47%，显示维莫非尼对美沙芬的动力学的影响，可能不是通过 CYP2D6 抑制作用介导的。

维莫非尼与 S-华法林（CYP2C9 底物）的联合用药导致 S-华法林的 AUC 升高 18%（参见【药代动力学】）。在维莫非尼与华法林联合用药的情况下，应谨慎，并考虑额外的 INR（国际标准化比值）监测。

在体外试验中，维莫非尼中度抑制 CYP2C8。该研究的体内相关性目前未知，但不能排除联合使用 CYP2C8 底物可能产生临床相关效应的风险。对于维莫非尼与治疗窗口较窄的 CYP2C8 底物的联合应用，应保持谨慎，因为维莫非尼可能导致其血药浓度升高。

### 抑制或诱导 CYP3A4 的药物

维莫非尼是 CYP3A4 的底物，因此，与强效 CYP3A4 抑制剂或诱导剂的联合应用可改变维莫非尼的血药浓度。与强效 CYP3A4 诱导剂利福平联合应用能降低维莫非尼的血浆暴露量（AUC），使单次给予 960 mg 维莫非尼后的血浆暴露量下降约 40%（参见【药代动力学】）。同时给强效 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑可使维莫非尼的稳态 AUC 增加约 40%。在与维莫非尼联合用药的情况下，应慎用强效 CYP3A4 抑制剂（例如，酮康唑、伊曲康唑、克林霉素、阿扎那韦、奈法唑酮、沙奎那韦、泰利霉素、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、伏立康唑）和诱导剂（例如，苯妥英、卡马西平、利福平、利福布汀、利福喷汀、苯巴比妥）。在与强效 CYP3A4 抑制剂联合给药期间，如果存在临床指征，则可考虑减低维莫非尼的剂量。

### 放射治疗



已报告患者接受维莫非尼治疗过程中发生放疗毒性增强的病例（参见【**注意事项**】和【**不良反应**】）。绝大多数患者接受了大于或等于 2 Gy/天的放疗方案（大分割方案）。

### **维莫非尼与药物转运系统的相互作用**

体外研究证明，维莫非尼既是外排性转运蛋白 P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物，也是这两种蛋白的抑制剂。

使用 P-gp 底物药物（地高辛）进行的临床药物相互作用研究 GO28394 表明，多次口服维莫非尼（960mg，每日两次）可增大单次口服剂量地高辛的暴露量，地高辛 AUC<sub>last</sub> 和 C<sub>max</sub> 约分别增加 1.8 倍和 1.5 倍。在维莫非尼与 P-gp 底物合并给药时应谨慎。根据临床需要可考虑降低合并 P-gp 底物药物的剂量。

维莫非尼对 BCRP 底物药物的影响以及 P-gp 或 BCRP 诱导剂和抑制剂对维莫非尼血药浓度的影响目前未知。

体外研究还证明，维莫非尼是胆汁酸盐输出泵的一种抑制剂。该研究发现的体内相关性目前未知。

### **【药物过量】**

对于佐博伏®过量用药，尚无任何特异性解毒剂。发生不良反应的患者应接受适当的对症治疗。佐博伏®的剂量限制性毒性反应包括皮疹伴瘙痒和疲乏。在可疑过量用药的情况下，应暂停佐博伏®用药，并实施支持性医护措施。

### **【临床试验】**

#### **国外研究**

已在一项 III 期临床研究的 675 名患者和两项 II 期临床试验的 278 名患者中评价了维莫非尼的疗效。进入研究前，对所有患者的肿瘤样本采用 cobas® 4800 BRAF V600 突变检测是否存在 BRAF V600 突变。

#### *初治患者*

一项开放性、国际多中心、随机 III 期临床研究支持维莫非尼应用于初治 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者。患者被随机分配至维莫非尼治疗组（960 mg，每日两次）或达卡巴嗪治疗组（1000 mg/m<sup>2</sup>，每 3 周一次）。

总计 675 名患者被随机分配至维莫非尼治疗组（n = 337）或达卡巴嗪治疗组（n = 338）。

随机入组时，根据疾病分期、乳酸脱氢酶（LDH）、ECOG 体能状态和地理区域分层。各治疗组之间基线特征分布均衡。对于随机分配至维莫非尼治疗组的患者，多数患者为男性（59%）和高加索人种（99%），中位年龄为 56 岁（28% 的患者  $\geq$  65 岁），所有患者的 ECOG 体能状态为 0 或 1 分，绝大多数患者存在 M1c 期疾病（66%）。研究的共同-主要疗效终点为总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）。关键次要终点包括经确认的最佳总体缓解率（BORR）和缓解持续时间。

在预先定义的中期分析（截止日期为 2010 年 12 月 30 日）时，对于共同主要终点总生存期（OS）（ $p < 0.0001$ ）和无进展生存期（PFS）（ $p < 0.0001$ ）均观察到具有统计学意义及临床意义的改善（非分层对数秩检验）。在此后 3 个月更新分析时（截止日期为 2011 年 3 月 31 日），总计有 200 名患者死亡（78 名来自维莫非尼治疗组，122 名来自达卡巴嗪治疗组）。OS 的中位随访时间在维莫非尼治疗组为 6.2 个月（范围在 0.4 至 13.9 个月之间），在达卡巴嗪治疗组为 4.5 个月（范围在小于 0.1 至 11.7 个月之间）。维莫非尼治疗组的总生存期长于达卡巴嗪治疗组，风险比为 0.44（95% 置信区间：0.33, 0.59），表示接受维莫非尼治疗的患者相比接受达卡巴嗪治疗的患者死亡风险下降 56%。维莫非尼治疗组 6 个月生存率的 Kaplan-Meier（K-M）估计值为 83%（95% 置信区间：79%, 87%），达卡巴嗪治疗组为 63%（95% 置信区间：57%, 69%）。截至分析时，维莫非尼治疗组中位 OS 的 K-M 估计值尚未达到（95% 置信区间：9.6, 未达到），达卡巴嗪治疗组的中位 OS 为 7.9 个月（95% 置信区间：7.3, 9.6）。

在最后一位患者随机入组后 24 个月，对 OS 进行了一项更新的事后分析（截止日期 2012 年 12 月 20 日）。此次分析时，已有 478 名患者死亡（242 名来自维莫非尼治疗组，236 名来自达卡巴嗪治疗组）。维莫非尼治疗组的中位随访时间为 13.4 个月（范围：0.4 至 33.3 个月）。维莫非尼组的中位 OS 的 K-M 估计值为 13.6 个月（95% 置信区间：12.0, 15.3）。

由研究者评估的无进展生存期（PFS）在维莫非尼治疗组长于达卡巴嗪治疗组，风险比为 0.26（95% 置信区间：0.20, 0.33），表示接受维莫非尼治疗的患者相对接受达卡巴嗪治疗的患者进展或死亡的风险下降 74%。维莫非尼治疗组中，6 个月 PFS 率的 Kaplan-Meier（K-M）估计值为 47%（95% 置信区间：38%, 55%），而达卡巴嗪治疗组的相应数据为 12%（95% 置信区间：7%, 18%）。在维莫非尼治疗组中，中位 PFS 为 5.32 个月（95% 置信区间：4.86, 6.57），而达卡巴嗪治疗组的中位 PFS 为 1.61 个月（95% 置信区间：1.58, 1.74）。对于次要终点，由研究者评估的经确认的最佳总体缓解率（CR + PR），维莫非尼治疗组患者（48.4%）（95% 置信区间：41.6%, 55.2%）较达卡巴嗪治疗组（5.5%）（95% 置信区间：2.8%, 9.3%）有显著提高（ $p < 0.0001$ ）。在 37% 的维莫非尼治疗组患者和 24% 的达卡巴嗪治疗组患者中，观察到基于 RECIST 1.1 判定的疾病稳定。

在各亚组（年龄、性别、基线 LDH、ECOG 体能状态、转移性疾病分期）与地理区域

中，均可观察到有利于维莫非尼治疗组的 OS、PFS 和经确认的最佳总体缓解率的改善。

疗效结果见表 7、图 1（更新 OS）和图 2（PFS）。

图1 更新的总生存期Kaplan-Meier曲线-初治患者（2012年12月20日）

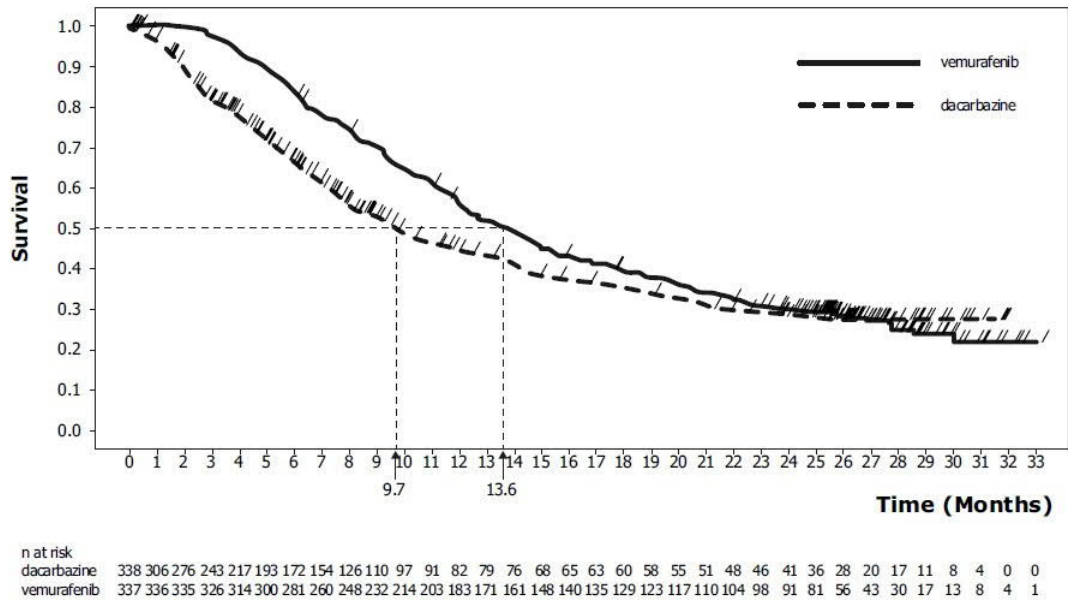


表7 维莫非尼在BRAF V600突变阳性黑色素瘤初治患者中的疗效

	维莫非尼 (N = 337)	达卡巴嗪 (N = 338)	p值 <sup>d</sup>
总生存期 风险比 (95%CI) <sup>a</sup>	0.44 (0.33, 0.59)		< 0.0001
中位 OS (月) (95%CI) <sup>b</sup>	未达到 (9.6, 未达到)	7.9 (7.3, 9.6)	-
6个月生存率 (95%CI) <sup>b</sup>	83% (79%, 87%)	63% (57%, 69%)	-
OS更新结果 中位 OS (月) (95%CI) <sup>b, c</sup>	13.6 (12.0, 15.3)	9.7 (7.9, 12.8)	-
无进展生存期 风险比 (95%CI) <sup>a</sup>	0.26 (0.20, 0.33)		< 0.0001
中位 PFS (月) (95%CI) <sup>b</sup>	5.32 (4.86, 6.57)	1.61 (1.58, 1.74)	-

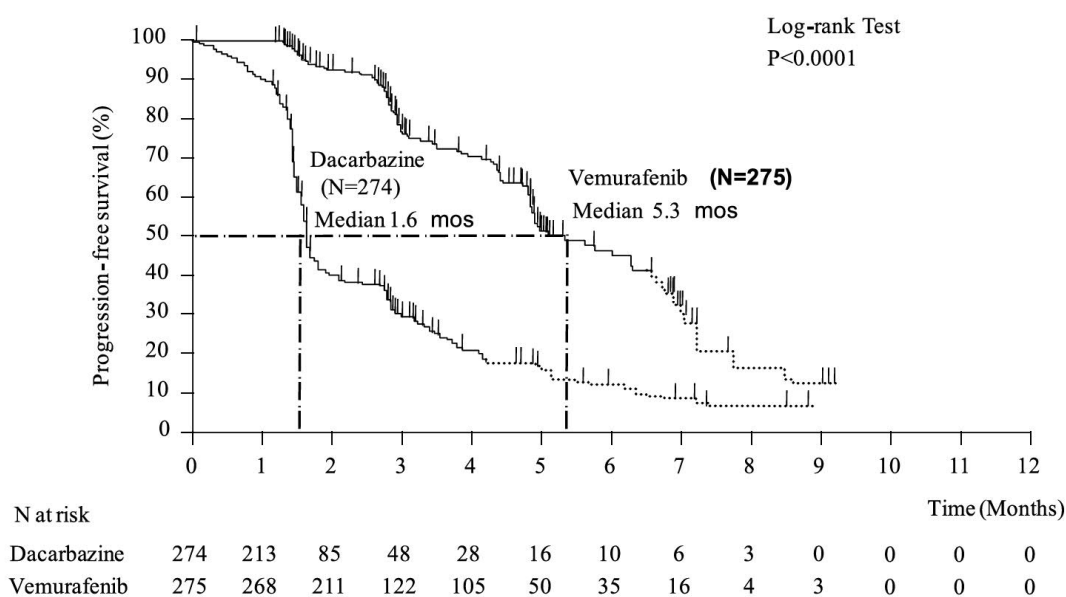
<sup>a</sup> 采用 Cox 模型估计得出的风险比；风险比小于 1，有利于维莫非尼

<sup>b</sup> Kaplan-Meier 估计

<sup>c</sup> 更新结果（最后一名患者随机入组 24 个月之后）

d 非分层对数秩检验

图2 无进展生存期的Kaplan-Meier曲线-初治患者



在有体能状态改善（基于医师评价）的患者比例方面，维莫非尼治疗组（63.4%）（95%置信区间：57%，69%）高于达卡巴嗪治疗组（20.2%）（95%置信区间：15%，26%）。

对NO25026试验中673名患者的肿瘤样本进行回顾性测序，其中57名患者报告为BRAF V600K突变阳性黑色素瘤。尽管患者数量较少，疗效分析结果显示维莫非尼用于这些V600K突变阳性肿瘤患者在OS、PFS和证实的总体最佳缓解方面均有相似的临床获益。

### 既往至少有一次系统性治疗失败的患者

在至少接受过一次既往治疗的转移性黑色素瘤患者中进行的一项II期、单组、国际多中心研究中，N=132患者中位年龄为52岁，其中19%的患者年龄大于65岁。大多数患者为男性（61%），高加索人种（99%），疾病分期为M1c（61%）。49%的患者既往治疗失败的次数 $\geq 2$ 。中位随访时间为6.87个月（范围0.6至11.3个月之间）。

主要终点-经确认的最佳总体缓解率（CR + PR）（由独立审查委员会（IRC）评估）为52%（95%置信区间：43%，61%）。中位至疾病缓解时间为1.4个月，其中75%的疾病缓解发生于治疗第1.6个月时。由IRC评估的缓解持续时间的中位值为6.5个月（95%置信区间：5.6，未达到）。在30%的患者中，观察到基于RECIST 1.1判定的疾病稳定。中位总生存期为15.9个月（95%置信区间：11.2，19.3），6个月生存率为77%（95%置信区间：69%，84%），1年生存率为58%（95%置信区间：48%，66%）。中位PFS为6.1个月（95%置信区间：5.5，6.9），6个月PFS率为52%（95%置信区间：43%，61%）。

### 脑转移患者

在经组织学确认为 BRAF V600 突变阳性转移性黑色素瘤并有脑转移的成年患者中进行了一项开放性、单臂、多中心、II 期维莫非尼研究 (N=146)。这项研究包括两个同时入组的队列：

既往未经治疗患者 (队列 1: N = 90)：患者既往未接受过针对脑转移的治疗；允许既往接受过针对转移性黑色素瘤系统性治疗。

既往经治疗患者 (队列 2: N = 56)：患者既往接受过针对脑转移的治疗，并且在治疗后疾病发生进展。对于接受过立体定向放射治疗 (SRT) 或手术治疗的 患者，必须在这项既往治疗后出现了新的 RECIST-可评估的脑部病灶。

患者的中位年龄为 54 岁 (范围是 26-83 岁)，且两个队列的中位年龄相似。大多数患者为男性 (61.6%)，两个队列间的性别分布相似。报告共 135 例患者 (92.5%) 为白人，因当地法规原因，11 例患者的种族 (7.5%) 未报告。两个队列在基线时的脑部靶病灶中位数目为 2 (范围是 1-5)。

该研究的主要目的为评估在患有脑转移且既往未经治疗的转移性黑色素瘤患者中维莫非尼的疗效，依据脑部的最佳总体缓解率 (BORR)，由独立审查委员会 (IRC) 使用《实体瘤治疗疗效评价标准》版本 1.1 (RECIST v1.1) 进行评估。

次要目的包括评估在既往接受过治疗的患者脑部的 BORR、脑转移患者的治疗缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS) 和总体生存期 (OS)，以评价维莫非尼的疗效。

**表8 脑转移瘤患者中维莫非尼的疗效**

	队列 1 既往未接受治疗	队列 2 既往接受治疗	合计
脑部病灶 ORR <sup>a</sup> (n)	90	56	146
缓解例数 (n[%])	16 (17.8%)	10 (17.9%)	26 (17.8%)
(95% CI) <sup>b</sup>	(10.5–27.3)	(8.9–30.4)	(12.0–25.0)
脑部病灶 DOR <sup>c</sup> (n)	16	10	26
中位值 (月)	4.6	6.6	5.0
(95% CI) <sup>d</sup>	(2.9, 6.2)	(2.8, 10.7)	(3.7, 6.6)
PFS-总体 (n)	90	56	146
中位值 (月) <sup>e</sup>	3.7	3.7	3.7
(95% CI) <sup>d</sup>	(3.6, 3.7)	(3.6, 5.5)	(3.6, 3.7)
PFS - 仅限于脑部病灶 (n)	90	56	146
中位值 (月) <sup>e</sup>	3.7	4.0	3.7
(95% CI) <sup>d</sup>	(3.6, 4.0)	(3.6, 5.5)	(3.6, 4.2)
OS	90	56	146
中位值 (月)	8.9	9.6	9.6
(95% CI) <sup>d</sup>	(6.1, 11.5)	(6.4, 13.9)	(6.9, 11.5)

<sup>a</sup> 由独立审查委员会评估最佳总体缓解率，缓解例数 n (%)

<sup>b</sup> 双侧 95% Clopper-Pearson 置信区间 (CI)

<sup>c</sup> 由独立审查委员会评估治疗缓解持续时间

<sup>d</sup> Kaplan-Meier 估计

<sup>e</sup> 由研究者评估

## 中国研究

### YO28390

YO28390 是一项开放性、单臂、多中心、多次给药的 I 期临床试验 (N=46)，旨在评价维莫非尼在 BRAF V600 突变阳性的不能切除或转移性黑色素瘤中国患者中的药代动力学、安全性和疗效。研究的主要终点为药代动力学指标，次要终点包括：经确认的 BORR、缓解持续时间、PFS、OS 和安全性。

患者中位年龄为 42 岁，其中 4.3% 的患者年龄大于 65 岁。大多数患者为女性 (54%)，疾病分期为 M1c (61%)。所有患者的 ECOG 体能状态为 0 或 1 分。67% 的患者既往至少接受过一次针对转移性黑色素瘤的系统性治疗。中位随访时间为 11.3 个月 (范围 3.3 至 16.0 个月之间)。

#### 疗效性结果

由研究者评估，经确认的最佳总体缓解率 (CR + PR) 为 52% (95% 置信区间: 37%，67%)。中位至疾病缓解时间为 1.8 个月。缓解持续时间的中位值为 9.1 个月 (95% 置信区间: 7.4, 未达到)。在 46% 的患者中，观察到基于 RECIST 1.1 判定的疾病稳定。中位 PFS 为 8.3 个月 (95% 置信区间: 5.7, 10.9)，6 个月 PFS 率为 59% (95% 置信区间: 45%，73%)，12 个月 PFS 率为 33% (95% 置信区间: 20%，47%)。中位总生存期为 13.5 个月 (95% 置信区间: 12.2 个月, 未达到)，6 个月生存率为 89% (95% 置信区间: 80%，98%)，12 个月生存率为 65% (95% 置信区间: 51%，79%)。

#### 安全性结果

最新的安全性分析是基于临床研究报告更新的安全分析人群 (N=46) 进行的 (数据截止日期为 2014 年 12 月 15 日)。总体而言，维莫非尼的耐受性良好。

- 所有患者都出现过至少 1 次不良事件。
- 发生了 1 例致死性不良事件 (报告术语为: 不明原因死亡)，研究者认为可能是疾病进展。

- 共有 2 例严重不良事件发生于 2 名患者中，分别是导致住院的 3 级胸部不适和导致功能障碍的 3 级葡萄膜炎。
- 无患者因不良事件而永久停药。共有 13 名患者（28.3%）因不良事件导致剂量调整或暂停用药。
- 共有 7 名患者（15.2%）发生了 9 例 3-4 级不良事件，分别为：贫血（3 级，2 例）、淋巴细胞减少症（3 级）、血碱性磷酸酶升高（3 级）、低钾血症（3 级）、胸部不适（3 级）、血胆固醇升高（3 级）、葡萄膜炎（3 级）、GGT 升高（4 级）。

最常见的 AE 为痤疮样皮炎和关节痛（各 30 例患者，65.2%），其次是血胆固醇升高和腹泻（各 27 例患者，58.7%）、血胆红素升高（25 例患者，54.3%）、黑色素痣（24 例患者，52.2%）、脱发（23 例患者，50.0%）、掌跖红肿疼痛综合征（22 例患者，47.8%）、光敏反应（17 例患者，37.0%）、疲劳（14 例患者，30.4%）、发热（13 例患者，28.3%）、斑丘疹（12 例患者，26.1%）、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶升高和蛋白尿（各 11 例患者，23.9%）以及总胆酸升高、高甘油三酯血症和白细胞减少（各 10 例患者，21.7%）。

## 【药理毒理】

### 药理作用

维莫非尼是 BRAF 丝氨酸-苏氨酸激酶的某些突变体（包括 BRAF V600E）的口服小分子抑制剂。维莫非尼在有效浓度时在体外也可抑制其他激酶，如 CRAF、ARAF、野生型 BRAF、SRMS、ACK1、MAP4K5 和 FGR。某些 BRAF 基因突变体（包括 V600E）可产生结构性激活的 BRAF 蛋白，该蛋白在细胞增殖通常所需的生长因子缺乏时也可引起细胞增殖。维莫非尼对 BRAF V600E 突变的黑色素瘤的细胞模型及动物模型均有抗肿瘤作用。

### 毒理研究

**遗传毒性：**在 Ames 试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠骨髓微核试验中，未显示维莫非尼具有遗传毒性。

**生殖毒性：**尚未进行维莫非尼对动物生育力影响的专项研究。重复给药毒性试验中，大鼠和犬的剂量达到 450mg/kg/日时，以 AUC 计，雌、雄大鼠的暴露量分别为人临床暴露量的 1.6 和 0.6 倍，犬的暴露量为人临床暴露量的 0.4 倍，均未观察到动物的生殖器官出现组织病理学变化。维莫非尼在 250mg/kg/日（以 AUC 计，大鼠的暴露量相当于人临床暴露量的 1.7 倍）时，在 450mg/kg/日（以 AUC 计，家兔的暴露量相当于人临床暴露量的 0.7 倍）时，对大鼠和家兔胚胎/胎仔的发育未见致畸作用。胎仔的药物水平是母体水平的 3~5%，提示维莫非尼可以从母体中转运进入发育的胎仔体内。

**致癌性：**尚未进行维莫非尼的致癌性。佐博伏®可引起植入人 cuSCC 细胞的移植瘤小鼠的肿

瘤生长呈剂量依赖性增加。临床试验中，维莫非尼可增加患者皮肤鳞状细胞癌的发生率。

### 【药代动力学】

在一项国外 I 期研究和一项国外 III 期研究中，采用非房室模型分析法确定维莫非尼的各项药代动力学参数，平均  $C_{max}$ 、 $C_{min}$  和  $AUC_{0-12hr}$  分别约为 62  $\mu\text{g/mL}$ 、53  $\mu\text{g/mL}$  和 600  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。群体药代动力学分析了 458 名患者的合并数据，估计稳态  $C_{max}$ 、 $C_{min}$  和 AUC 的中位值分别为 62  $\mu\text{g/mL}$ 、59  $\mu\text{g/mL}$  和 734  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。每日两次给药方案的中位蓄积率估计值为 7.36。研究显示，在 240 至 960 mg，每日两次的剂量范围内，维莫非尼的药代动力学呈剂量成比例关系，并且，群体药代动力学分析结果也证实，维莫非尼的药代动力学呈线性。

### 吸收

单次维莫非尼 960 mg(240mg 片剂 4 片)给药后维莫非尼吸收的中位  $T_{max}$  约为 4 小时。960 mg 每日两次重复给药后维莫非尼表现出显著的药物蓄积，并且存在明显的患者间变异性。在 II 期临床研究中，维莫非尼在给药后 4 小时的平均血浆浓度从第 1 日的 3.6  $\mu\text{g/mL}$  升至第 15 日的 49.0  $\mu\text{g/mL}$ （范围在 5.4 至 118  $\mu\text{g/mL}$  之间）。

稳态下维莫非尼的生物利用度为 57.8%（几何平均值）。

食物（高脂饮食）可增加单次 960 mg 维莫非尼给药的相对生物利用度。餐后和空腹状态之间， $C_{max}$  和 AUC 的几何平均值之比分别为 2.5 和 4.6-5.1 倍。在单剂量维莫非尼与食物同时服用的情况下，中位  $T_{max}$  从 4 小时增加至 7.5 小时。收集安全性和疗效数据的关键性研究中，患者可随餐或空腹服用维莫非尼。

在稳态下（到第 15 日，80% 的患者达到稳态），血浆中维莫非尼的浓度保持稳定（上午给药前和给药 2-4 小时后的浓度），平均值比值为 1.13。在稳态下，血浆浓度水平存在类似的明显的患者间变异，这种变异与药物减量无关。

口服给药后，转移性黑色素瘤患者人群的吸收速率常数估计值为 0.19  $\text{小时}^{-1}$ （患者间变异度为 101%）。

### 分布

在转移性黑色素瘤患者中，维莫非尼的人群表观分布容积估计值为 91 L（患者间变异度为 64.8%）。在体外，它与人类血浆蛋白高度结合（> 99%）。

### 代谢

在一项人体质量平衡研究中，在稳态下采用单次口服途径给予  $^{14}\text{C}$ -标记的维莫非尼，测定维莫非尼及其代谢产物的相对比例。

平均来说，给药剂量的 95% 在 18 天内回收。在粪便中回收到绝大多数的给药剂量(94%)，



在尿液中回收到小于 1% 的给药剂量。虽然 CYP3A4 是负责维莫非尼体外代谢的主要酶，但人体中还测到结合型代谢产物（葡糖苷酸化和糖基化）。不过，母体化合物是血浆中的主要成分（95%）。虽然代谢没有导致血浆中形成一定数量的代谢产物，但代谢对排泄的重要性无法排除。与强效 CYP3A4 诱导剂利福平联合应用，能显著降低维莫非尼的血浆暴露量（AUC），使单次给予 960 mg 维莫非尼后的血浆暴露量下降约 40%，这表明 CYP3A4 途径可能是维莫非尼的重要代谢途径。同时给强效 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑可使维莫非尼的稳态 AUC 增加约 40%。

## 清除

在转移性黑色素瘤患者中，维莫非尼的人群表观清除率估计值为 29.3L/日（患者间变异度为 31.9%）。维莫非尼的个体清除半衰期估计值中位值为 56.9 小时（第 5 百分数和第 95 百分数范围为 29.8 - 119.5 小时）。

## 特殊人群中的药代动力学

**老年人：**基于群体药代动力学分析，年龄对维莫非尼的药代动力学不产生统计学显著影响。

**性别：**在群体药代动力学分析中，发现在解释患者间变异度方面，性别具有统计学显著意义，其中男性患者的表观清除率（CL/F）高出 17%，而表观分布体积（V/F）高出 48%。然而，群体分析所得结果显示，暴露水平方面的差异相对较小（女性患者中 12 小时稳态 AUC 和 C<sub>max</sub> 中位值分别为 792 μg·h/mL 和 67 μg/mL，而男性患者中这两项数据分别为 696 μg·h/mL 和 63 μg/mL，这表明，不需要基于性别进行剂量调整。

**儿童：**来自 6 例 15-17 岁的 III 或 IV 期 BRAF V600 突变阳性黑色素瘤青少年患者的有限的药代动力学数据，表明青少年中的维莫非尼药代动力学特征总体与成人相似。但是由于数据有限，无法得出结论（参见【用法用量】中特殊人群剂量说明）。

**肾功能受损：**在采用来自转移性黑色素瘤患者临床试验数据的群体药代动力学分析中，轻度和中度的肾功能受损不影响维莫非尼的表观清除率（肌酐清除率 > 30 ml/min）。由于临床数据和药代动力学数据不充分，对于重度肾功能受损的患者（肌酐清除率 < 29 ml/min），无法确定是否需要剂量调整（参见【用法用量】中特殊人群剂量说明）。

**肝功能受损：**基于临床前数据和人体质量平衡研究数据，大部分维莫非尼通过肝脏途径清除。在采用来自转移性黑色素瘤患者临床试验数据的群体药代动力学分析中，AST、ALT 和总胆红素水平升高至正常上限值的 3 倍不影响维莫非尼的表观清除率。由于临床数据和药代动力学数据不足以确定代谢或排泄性肝功能受损对维莫非尼药代动力学的影响，对于重度肝功能受损的患者，无法确定是否需要剂量调整。

## 中国患者的药代动力学

在国内进行的 I 期临床试验(YO28390) 评价了维莫非尼在 BRAF V600 突变阳性的不能切除或转移性黑色素瘤中国患者中的药代动力学、安全性和疗效。

药代动力学队列入组了 20 名受试者,评估了首次给药和连续给药 21 天后的维莫非尼的药代动力学。结果显示, 中国患者的药代动力学结果与在以往高加索患者试验中的结果基本一致。维莫非尼 960mg、每日两次连续 21 天给药后, 存在明显的蓄积(第 21 天的 AUC<sub>0-8h</sub> / 第 1 天的 AUC<sub>0-8h</sub> 的比率为 17.9), 并在给药间期呈现相对稳定的稳态血药浓度。

表 9 中比较了中国患者和高加索患者每日两次服用维莫非尼 960mg 后的药代动力学参数, 虽然维莫非尼在中国患者中(试验 YO29380)的平均暴露值稍高于高加索人(试验 NP25163)(以多次给药后的 AUC<sub>0-8h</sub> 和 C<sub>max</sub> 计, 分别高出 28%和 26%), 但这些差异可能是因为两个设计不同的试验间的比较, 即连续给药时间不同(21 天与 15 天), 相对较小的试验样本数也局限了比较。结合以往的维莫非尼暴露和安全性之间的关系, 如此小的暴露值的差异不应具有临床意义。

**表 9 维莫非尼 960mg 每日两次给药在中国患者(试验 YO28390)和高加索患者(试验 NP25163)的药代动力学参数比较**

试验参数 <sup>a</sup>		YO28390 中国患者	NP25163 高加索患者
第 1 天	AUC <sub>0-8h</sub> (µg·h/mL)	37.5 ± 22.3(59.4) (8.5 – 93.1,n=20)	27.0 ± 18.9 (69.9) (2.8–57.7, n=16)
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	6.9 ±3.9(55.8) (2.4 – 14.9,n=20)	4.8 ± 3.3 (69.8) (0.61–10.7, n=16)
第 15 天	AUC <sub>0-8h</sub> (µg·h/mL)	n/a	392.2 ± 126.4 (32.2) (217.3–575.7, n=11)
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	n/a	61.4 ± 22.8 (37.1) (31.2–106.0, n=11)
	C <sub>trough</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)	63.0 ±23.3(37.0) (16.9-106.5,n=19)	55.4 ± 19.2 (34.7) (29.7 - 87.8, n=11)
第 21 天	AUC <sub>0-8h</sub> (µg·h/mL)	501.3±123.0(24.5) (303.9 – 701.9,n=19)	n/a
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	77.6 ±17.9(23.0) (48.4 – 107.6,n=19)	n/a

	C <sub>trough</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)	72.6±20.0(27.5) (35.7 – 107.6,n=19)	n/a
--	---	--	-----

<sup>a</sup> 算术平均值 ± 标准差 (CV%), (最小值-最大值,评估的患者数 <sup>b</sup> 早晨给药前 n/a = 不可用

### 【贮藏】

30℃以下保存，防止受潮。

### 特殊使用、操作和处置要求

请勿在包装所示有效期后使用此药。

### 未使用/失效药物的处置

应尽可能少地将药物丢弃于环境中。不应通过废水丢弃药品，并且应避免通过家庭垃圾丢弃药品。如果您所在地提供服务，应利用成熟的“回收系统”。

应按照当地要求处置任何未使用的药品或废料。

### 【包装】

铝塑泡罩包装

56片/盒

### 【有效期】

36个月

### 【执行标准】

进口注册标准：JX20150212

### 【批准文号】

进口药品注册证号：H20170124

### 【生产企业】

上市许可持有人：Roche Registration GmbH

地 址：Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

生 产 厂：Delpharm Milano S.r.l.

地 址：Via Carnevale 1, 20090 Segrate (MI), Italy

国内联系：上海罗氏制药有限公司

地 址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 1100 号

电 话：021-28922888

传 真：021- 50801800

咨询电话：8008208780 或 4008208780

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：[www.roche.com.cn](http://www.roche.com.cn)。