

威罗菲尼片 Zelboraf(vemurafenib)片使用说明书 2011 年 8 月第一版

批准日期：2011 年 8 月 17 日；公司：Plexxikon Inc. HOFFMAN-LA ROCHE

FDA 的药物评价和研究中心肿瘤药品办公室主任 Richard Pazdur, M.D.说“对有后期黑色素瘤患者今年重要一年。Zelboraf 是证实改善总生存的第二个被批准新抗癌药物”“3 月我们批准了 Yervoy

(ipilimumab)，为后期黑色素瘤另一个新治疗，接受药物后也显示延长患者生存。”

FDA 的设备和放射健康部中的在体外诊断设备评价和安全性办公室主任 Alberto Gutierrez, Ph.D 说：“今天批准的 Zelboraf 和 cobas 检验是发展伴随诊断和使用以保证患者以安全方式被暴露至高度有效，更个体化治疗一个大实例。”

译自：http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202429s000lbl.pdf

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 ZELBORAF 所需所有资料。请参阅下文为 ZELBORAF 的完整处方资料

ZELBORAF™ (vemurafenib)口服片

美国初始批准：2011

适应证和用途

ZELBORAF™是一种激酶抑制剂适用于有不可切除或转移黑色素瘤有用 FDA-批准的检验检测 BRAFV600E 突变患者的治疗。(1, 5.10)

使用限制：有野生型 BRAF 黑色素瘤患者中建议不使用 ZELBORAF。(5.10, 14)

剂量和给药方法

- (1) 推荐剂量：960 mg 口服 bid。(2.1)
- (2) 接近 12 小时间隔给予 ZELBORAF 有或无进餐。(2.1)
- (3) 应用一杯水完整吞服 ZELBORAF。不应咀嚼或压碎 ZELBORAF。(2.1)
- (4) 症状性不良药物反应的处理可能需要减低剂量，中断治疗，或终止 ZELBORAF 治疗。不建议减低剂量导致剂量低于 480 mg。(2.2)

剂型和规格

膜衣片：240 mg(3)

禁忌证

无(4)

警告和注意事项

(1) 24%患者中发生皮肤鳞状细胞癌(cuSCC)。治疗开始前和当用治疗时每2个月进行皮肤学评价。切除处理和继续治疗不调整剂量。(5.1)

(2) 治疗期间和再次开始治疗时曾报道严重超敏反应，包括过敏反应。经受严重超敏反应患者中终止 ZELBORAF。(5.2)

(3) 曾报道严重皮肤学反应，包括 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死溶解。经受严重皮肤学反应患者中终止治疗。(5.3)

(4) 曾报道 QT 延长。治疗前和调整剂量后监视 ECG 和电解质。在第 15 天，治疗头 3 个月期间每 3 个月，其后每 3 个月，或更常如临床指示时监视 ECGs。如 QTc 超过 500 ms，短暂中断 ZELBORAF，校正电解质异常，和控制对 QT 延长风险因子。(5.4)

(5) 可能发生肝实验室异常。治疗开始前和治疗期间每月，或当临床指示时监视肝酶和胆红素。(5.5)

(6) 曾报道光敏性。服用 ZELBORAF 时建议患者避免暴露阳光。(5.6)

(7) 曾报道严重眼科反应，包括葡萄膜炎，虹膜炎和视网膜静脉阻塞。对眼科反应常规监视患者。(5.7)

(8) 曾报道新原发性恶性黑色素瘤。切除处理，和继续治疗无剂量调整。如上所述，进行皮肤学监视。(5.8)

(9) 妊娠：可能致胎儿危害。忠告妇女对胎儿潜在风险。(5.9, 8.1)

(10) 为了选择适于 ZELBORAF 治疗患者，用一种 FDA-批准的检验 BRAF 突变。尚未在有野生型 BRAF 黑色素瘤患者中研究 ZELBORAF 的疗效和安全性。(5.10, 14)

不良反应

最常见不良反应($\geq 30\%$)是关节痛, 皮疹, 脱发, 疲乏, 光敏反应, 恶心, 瘙痒和皮肤乳头状瘤。(6.1)

为报告怀疑不良反应, 联系 Genentech 电话 1-888-835-2555 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch.

药物相互作用

(1) CYP 底物: 建议不要的同时使用 ZELBORAF 与被 CYP3A4, CYP1A2 或 CYP2D6 代谢治疗窗狭窄药物。如不能避免共同给药, 谨慎对待和考虑减低同时 CYP1A2 或 CYP2D6 底物药物的剂量。(7.1)

(2) ZELBORAF 可能增加同时给药华法林[warfarin]暴露。当 ZELBORAF 与华法林同时使用时谨慎对待和考虑另外 INR 监视。(7.1)

特殊人群中使用

(1) 哺乳母亲: 当接受 ZELBORAF 时终止哺乳(8.3)

完整处方资料

1 适应证和用途

ZELBORAF™适用于用 FDA-批准的检验检出有 BRAFV600E 突变的不可切除或转移黑色素瘤患者的治疗。

使用限制: 建议有野生型 BRAF 黑色素瘤患者不使用 ZELBORAF。

2 剂量和给药方法

2.1 推荐剂量

ZELBORAF 的推荐剂量是 960 mg(四片 240 mg 片)bid。在早晨服首次剂量和应在 12 小时后傍晚服用第二次。每次给药可有或无进餐。

应用一杯水吞服整片 ZELBORAF。不要咀嚼或压碎 ZELBORAF 片。

治疗时间

建议患者用 ZELBORAF 治疗直至疾病进展或发生不可接受毒性。

丢失服药

如丢失 1 剂，可在下一剂前 4 小时服用，保持 bid 方案。不应在相同时间服用两次剂量。

2.2 调整剂量

症状性不良药物反应或 QTc 延长的处理可能需要减低剂量，中断治疗，或终止 ZELBORAF 治疗(表 1)。对皮肤鳞状细胞癌(cuSCC)不良反应建议不调整剂量或中断[见警告和注意事项(5.1)和不良反应(6.1)]。建议不要减低剂量导致剂量低于 480 mg bid。

表1 调整剂量

级别资料(CTC-AE)*	推荐的ZELBORAF剂量调整
1级或2级(可耐受)	在剂量960 mg bid维持ZELBORAF。
2级(不可耐受)或3级	
第一次出现	中断治疗直至0 - 1级。在720 mg bid恢复给药。
第二次出现	中断治疗直至0 - 1级。在480 mg bid恢复给药。
第三次出现	永久终止
4级	
第一次出现	永久终止或中断ZELBORAF治疗直至0 - 1级。在480 mg bid恢复给药。
第二次出现	永久终止

*临床不良事件的强度按对不良事件常见名词标准v4.0 (CTC-AE)分级

3 剂型和规格

膜衣片: 240 mg

4 禁忌证

无

5 警告和注意事项

5.1 皮肤鳞状细胞癌(cuSCC)

在用 ZELBORAF 治疗患者中曾报道 cuSCC 病例，包括皮肤 SCCs 和角化棘皮瘤[见不良反应(6.1)]。在试验 1 在 ZELBORAF 治疗患者中 cuSCC 的发生率为 24%。CuSCC 通常发生在疗程早期，首次出现中位时间 7 至 8 周。经受 cuSCC 患者之中，约 33%经受发生中位时间>

1 周与 6 周间。在 ZELBORAF 临床研究中伴随 cuSCC 潜在风险因子包括年龄(≥ 65 岁)，既往皮肤癌，和慢性阳光暴露。在临床试验中，cuSCC 病例用切除处理，而患者能继续治疗无调整剂量。

建议所有患者治疗开始前和当用治疗时每 2 个月接受 1 次皮肤学评价。任何怀疑皮肤病变应被切除，送皮肤学评价和治疗作为标准医治。终止 ZELBORAF 后应考虑监视 6 个月。

5.2 超敏反应

伴 ZELBORAF 曾报道严重超敏反应，包括过敏反应，和再次开始治疗。严重超敏反应包括全身性皮疹和红斑或低血压。经受严重超敏反应患者，应永久终止 ZELBORAF 治疗。

5.3 皮肤学反应

接受 ZELBORAF 患者曾报道严重皮肤学反应，在试验 1 中包括 1 例 Stevens-Johnson 综合征和 1 例中毒性表皮坏死溶解。经受严重皮肤学反应患者，应永久终止 ZELBORAF 治疗。

5.4 QT 延长

在一项无对照，开放，2 期 QT 子-研究 in 既往治疗有 BRAFV600E 突变-阳性转移黑色素瘤患者中观察到暴露依赖性 QT 延长[见临床药理学(12.3)]。QT 延长可能导致室性心律失常风险增加，包括尖端扭转型室性心动过速[Torsade de Pointes]。电解质异常，长 QT 综合征未纠正，或服用已知延长 QT 间隔药品患者建议不用 ZELBORAF 治疗。ZELBORAF 治疗前和调整剂量后治疗开始后 15 天和然后治疗头 3 个月期间每月，接着其后每 3 个月或如临床指示时更常应监视 ECG 和电解质，包括钾，镁，和钙。QTc > 500 ms 患者中建议不要开始用 ZELBORAF 治疗。如治疗期间 QTc 超过 500 ms(CTC-AE ≥ 3 级)，应暂时中断 ZELBORAF 治疗，应纠正电解质异常，和应控制对 QT 延长心脏风险因子(如，充血性心衰，缓慢性心律失常)。一旦 QTc 减低低于 500 ms 再次开始治疗应用较低剂量[见剂量和给药方法(2.2)]。如纠正相关风险因子，

QTc 增加符合 > 500 ms 值和治疗前值变化 > 60 ms 时永久终止 ZELBORAF 治疗。

5.5 肝实验室异常

用 ZELBORAF 曾发生肝实验室异常(表 3)[见不良反应(6.1)]。治疗开始前和治疗期间每月，或当临床指示时应监视肝酶(转氨酶和碱性磷酸酶)和胆红素。实验室异常应用减低剂量治疗中断或治疗终止处理[见剂量和给药方法(2.2)]。

5.6 光敏性

在临床试验中用 ZELBORAF 治疗患者报道轻至严重光敏性[见不良反应(6.1)]。应忠告所有患者服用 ZELBORAF 时应避免阳光暴露。当服用药物时，应劝告患者穿保护衣服和使用宽广光谱 UVA/UVB 防晒霜和唇膏(SPF ≥ 30)当室外有助保护阳光烧伤。

对不可耐受 2 级(触痛红斑覆盖体表面积 10 - 30%)或较大光敏性，建议调整剂量[见剂量和给药方法(2.2)]。

5.7 眼科反应

在试验 1 中用 ZELBORAF 治疗患者中曾报道 5 例葡萄膜炎。为处理葡萄膜炎可能需要治疗用皮质激素和散瞳滴剂。应常规监视患者葡萄膜炎征象和症状。此外，有 5 例患者有视力模糊，5 例患者有虹膜炎和 6 例患者有畏光。在试验 2 中有 1 例视网膜静脉阻塞。

5.8 新原发性恶性黑色素瘤

在试验 1 中有 8 例皮肤病变中 7 例患者报道为新原发性恶性黑色素瘤。病例用切除处理，而患者继续治疗没有调整剂量。如上所述应监视皮肤病变发生[见警告和注意事项(5.1)]。

5.9 妊娠中使用

妊娠类别 D

妊娠妇女当给予 ZELBORAF 根据其作用机制可能致胎儿危害。在妊娠妇女中无适当和对照良好研究。如妊娠期间使用该药或如患者服用该药成为妊娠，应忠告患者对胎儿潜在危害[见特殊人群中使用(8.1)]。

5.10 BRAFV600E 检验

为选择患者 ZELBORAF 治疗需要用 FDA-批准的检验检测 BRAFV600E 突变-阳性黑色素瘤的证实。因为这些是唯一被研究患者和已显示效益。对在 ZELBORAF 临床研究中患者，包括试验 1 和试验 2，所有纳入患者当他们肿瘤组织用 cobas® 4800 BRAF V600 突变检验评估检验阳[见临床研究(14)]。这个试验被设计检测从甲醛固定，石蜡包埋人黑色素瘤组织分离的 DNA 中 BRAFV600E 突变。尚未评价用 cobas® 4800 BRAF V600 突变检验黑色素瘤试验阴性患者中 ZELBORAF 的安全性和疗效尚未评价。详细资料请参阅 FDA 批准检验试剂盒包装插件。

6 不良反应

在说明书另外将更详细讨论下列不良反应：

- (1) 皮肤鳞状细胞癌[见警告和注意事项(5.1)]
- (2) 超敏反应[见警告和注意事项(5.2)]
- (3) 皮肤学反应[见警告和注意事项(5.3)]
- (4) QT 延长[见警告和注意事项(5.4)]
- (5) 肝实验室异常[见警告和注意事项(5.5)]
- (6) 光敏性[见警告和注意事项(5.6)]
- (7) 眼科反应[见警告和注意事项(5.7)]
- (8) 新原发性恶性黑色素瘤[见警告和注意事项(5.8)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同条件下进行，某药临床试验观察到的不良反应率不能与另一药物临床试验中的发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在本节中描述的不良药物反应(ADRs)是来自试验 1 和试验 2 鉴定[见临床研究(14)]。在试验 1 中，未治疗过患者有不可切除或转移黑色素瘤(n=675)被分配至 ZELBORAF 960 mg 口服 bid 或至达卡巴嗪 1000 mg/平方米静脉每 3 周。在试验 2 中，(n=132)转移黑色素瘤患者和至少 1 次既往全身治疗失败接受用 ZELBORAF 治疗 960 mg 口服 bid。表 2 展示报道不良反应至少 10%用 ZELBORAF 治疗患者。任何级别最常见不良反应(任一研究中≥ 30%)在

ZELBORAF 治疗患者报道是关节痛，皮疹，脱发，疲乏，光敏反应，恶心，瘙痒和皮肤乳头状瘤。最常见($\geq 5\%$)3 级不良反应是 cuSCC 和皮疹。两项研究 4 级不良反应的发生率为 $\leq 4\%$ 。

在试验 1 中不良事件对 ZELBORAF 组导致永久终止研究药物的发生率为 7%和对达卡巴嗪组 4%。在试验 2 中，在 ZELBORAF-治疗患者中不良事件导致永久终止研究药物的发生率为 3%。在试验 1 中研究治疗中位时间对 ZELBORAF 为 4.2 个月和对达卡巴嗪为 0.8 个月，和在试验 2 中对 ZELBORAF 为 5.7 个月。

表 2 ≥ 10%用ZELBORAF治疗患者报道的不良反应*

不良药物反应	试验1: 未治疗过患者						试验2: 既往全身治疗至少1次失败患者		
	ZELBORAF n= 336			达卡巴嗪 n= 287			ZELBORAF n= 132		
	所有级别(%)	3级(%)	4级(%)	所有级别(%)	3级(%)	4级(%)	所有级别(%)	3级(%)	4级(%)
皮肤和皮下组织病									
皮疹	37	8	-	2	-	-	52	7	-
光敏反应	33	3	-	4	-	-	49	3	-
脱发	45	<1	-	2	-	-	36	-	-
瘙痒	23	1	-	1	-	-	30	2	-
角化过度	24	1	-	<1	-	-	28	-	-
斑丘疹	9	2	-	<1	-	-	21	6	-
日光性角化症	8	-	-	3	-	-	17	-	-
干皮肤	19	-	-	1	-	-	16	-	-
丘疹	5	<1	-	-	-	-	13	-	-
红斑	14	-	-	2	-	-	8	-	-
肌肉和结缔组织病									
关节痛	53	4	-	3	<1	-	67	8	-
肌肉痛	13	<1	-	1	-	-	24	<1	-
肢体痛	18	<1	-	6	2	-	9	-	-
肌肉骨骼疼痛	8	<1	-	4	<1	-	11	-	-
背痛	8	-	-	5	<1	-	11	<1	-
一般疾病和给药部位情况									
疲乏	38	2	-	33	2	-	54	4	-
周边水肿	17	<1	-	5	-	-	23	-	-
发热	19	<1	-	9	<1	-	17	2	-
虚弱	11	<1	-	9	<1	-	2	-	-
胃肠道病									
恶心	35	2	-	43	2	-	37	2	-
腹泻	28	<1	-	13	<1	-	29	<1	-
呕吐	18	1	-	26	1	-	26	2	-
便秘	12	<1	-	24	-	-	16	-	-
神经系统疾病									
头痛	23	<1	-	10	-	-	27	-	-
味觉障碍	14	-	-	3	-	-	11	-	-
良性、恶性和未说明新生物(包括囊肿和息肉)									
皮肤乳头状瘤	21	<1	-	-	-	-	30	-	-
皮肤SCC [†]	24	22	-	<1	<1	-	24	24	-
脂溢性角化病	10	<1	-	1	-	-	14	-	-
调查									
γ谷氨酰转移酶	5	3	<1	1	-	-	15	6	4
代谢营养疾病									
食欲减退	18	-	-	8	<1	-	21	-	-
呼吸, 胸和纵隔疾病									
咳嗽	8	-	-	7	-	-	12	-	-
损伤, 中毒和手术并发症									
阳光烧伤	10	-	-	7	-	-	14	-	-

*用MedDRA报道不良药物反应, 和为评估毒性用CI-CTC-AE v 4.0分级(NCI常见毒性标准)分级。

[†]包括皮肤鳞状细胞癌和角化棘皮瘤。

*所有皮肤鳞状细胞癌病例将被报道为3级至研究的研究者和无需调整剂量或中断。

在2期和3期研究中用 ZELBORAF 治疗患者报道的临床相关不良事件< 10%包括:

皮肤和皮下组织病: 掌足红腫疼痛综合征, 毛发角化病, 结节性红斑, Stevens-Johnson 综合征

肌肉骨骼和结缔组织疾病: 关节炎

神经系统疾病: 眩晕, 周边神经病变, 滴器颅神经麻痹

良性、恶性和未确定肿瘤(包括囊肿和息肉): 基底细胞癌

感染和虫染: 毛囊炎

调查：体重减轻

眼疾病：视网膜静脉阻塞，葡萄膜炎

血管疾病：血管炎

心脏疾病：房颤

表 3 显示在试验 1 中恶化肝实验室异常的发生率总结为经受从基线偏移至 3 或 4 级患者的比例。

7 药物相互作用

7.1 Vemurafenib 对药物代谢酶的影响

在癌患者中体内药物-药物相互作用研究的结果显示 vemurafenib 是一种中度 CYP1A2 抑制剂，一种弱 CYP2D6 抑制剂和一种 CYP3A4 诱导剂[见临床药理学(12.3)]。

Vemurafenib 的共同给药增加咖啡因[caffeine](CYP1A2 底物)的 AUC2.6-倍和增加右美沙芬 AUC(CYP2D6 底物)47%，而减低咪达唑仑[midazolam]的 AUC(CYP3A4 底物)39%[见临床药理学(12.3)]。建议 ZELBORAF 不要与被 CYP1A2，CYP2D6 和 CYP3A4 代谢治疗窗狭窄药物同时使用，因为 ZELBORAF 可能改变他们的浓度。如不能避免共同给药，谨慎对待和考虑减低同时 CYP1A2 和 CYP2D6 底物药物剂量。

Vemurafenib 的共同给药导致 S-华法林(CYP2C9 底物)的 AUC 增加 18%[见临床药理学(12.3)]。当 ZELBORAF 与华法林同时使用谨慎对待和考虑另外 INR 监测。

7.2 抑制和诱导 CYP3A4 药物

根据在体外资料，vemurafenib 是 CYP3A4 底物，和所以，同时给予强 CYP3A4 抑制剂或诱导剂可能改变 vemurafenib 浓度。强 CYP3A4 抑制剂(如，酮康唑[ketoconazole]，伊曲康唑[itraconazole]，克拉霉素[clarithromycin]，阿扎那韦[atazanavir]，奈法唑酮[nefazodone]，沙奎那韦[squinavir]，泰利霉素[telithromycin]，利托那韦[ritonavir]，印地那韦[indinavir]，那非那韦[nelfinavir]，伏立康唑[voriconazole])和诱导剂(如，苯妥英[phenytoin]，卡马西平[carbamazepine]，利福平[rifampin]，利福布汀[rifabutin]，利福喷汀[rifapentine]，苯巴比妥[Phenobarbital])当与 ZELBORAF 共同给药应谨慎使用。

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别 D [见警告和注意事项(5.9)].

根据其作用机制 ZELBORAF 当给予妊娠妇女可能致胎儿危害。

揭示 Vemurafenib 在大鼠胚胎/胎鼠中在剂量达 250 mg/kg/day(根据 AUC 约人临床暴露 1.3 倍)或兔胚胎/胎兔剂量达 450 mg/kg/day (根据 AUC 约人临床暴露 0.6 倍)没有致畸胎性证据。胎畜药物水平为母畜水平的 35%，表明 vemurafenib 有从母畜透过致发育中胎畜的潜能。在妊娠妇女中没有适当和对照良好的研究。应建议育龄潜能妇女和男性在 ZELBORAF 治疗期间和终止 ZELBORAF 后至少 2 个月使用适当避孕措施。如妊娠期间使用该药或如患者服用该药是成为妊娠，应忠告患者对胎儿潜在危害。

8.3 哺乳母亲

不知道 vemurafenib 是否排泄至人乳汁。因为许多药物排泄至人乳汁和因为在哺乳婴儿中来自 ZELBORAF 潜在严重不良反应，应做出决定是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。

8.4 儿童使用

尚未确定低于 18 岁儿童患者的安全性和疗效。

8.5 老年人使用

在试验 1 中 94/336 例(28%)有不可切除或转移黑色素瘤用 ZELBORAF 治疗患者是 ≥ 65 岁。老年患者(≥ 65 岁)可能更容易经受某些不良反应，包括皮肤鳞状细胞癌，恶心，食欲减退，周边水肿，角化棘皮瘤和心房纤颤。老年人与较年轻患者比较 ZELBORAF 对总生存，无进展生存和最佳总缓解率的影响相似。

8.6 性别

在女性中比男性报道更频的 3 级不良事件是皮疹，关节痛，光敏性和肌酐增加。在男性中比

女性报道更频的 3 级不良事件是角化棘皮瘤，碱性磷酸酶增加和总胆红素增加。

8.7 肝受损

对预先存在轻和中度肝受损患者无需调整起始剂量。在用来自转移黑色素瘤患者临床试验数据群体药代动力学分析，预先存在轻和中度肝受损不影响 vemurafenib 的表观清除率。从临床试验可得到来自仅 3 例患者有预先存在严重肝受损临床和药代动力学数据，和根据有限资料，不能确定调整起始剂量的潜在需要。有预先存在严重肝受损患者应谨慎使用 ZELBORAF[见临床药理学(12.3)]。

8.8 肾受损

对预先存在轻和中度肾受损患者无需调整起始剂量。在用来自转移黑色素瘤患者临床试验数据群体药代动力学分析，预先存在轻和中度肾受损不影响 vemurafenib 的表观清除率。从临床试验可得到来自 1 例患者有预先存在严重肾受损临床和药代动力学数据，和根据有限资料，不能确定调整起始剂量的潜在需要。有预先存在严重肾受损患者应谨慎使用 ZELBORAF[见临床药理学(12.3)]。

9 药物成瘾和依赖性

对 ZELBORAF 引起依赖性潜能未进行研究。但是，从可得到资料没有 ZELBORAF 治疗可导致依赖性的证据。

10 药物过量

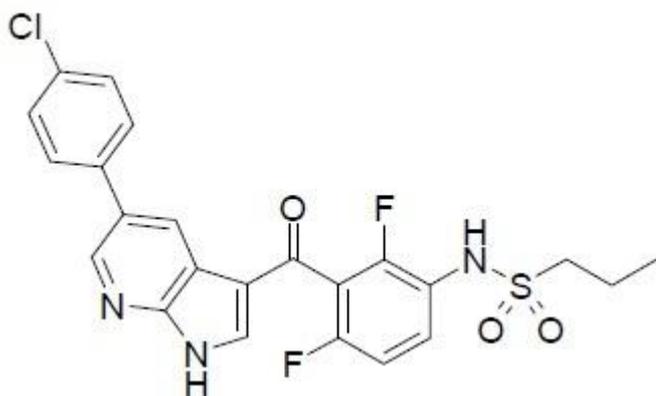
对 ZELBORAF 药物过量没有特异性抗毒药。发生不良反患者应接受适当对症治疗。In case of 怀疑药物过量情况中，应停止 ZELBORAF 和开始支持医护。

11 一般描述

ZELBORAF(vemurafenib)是一种激酶抑制剂，为口服使用可得到 240 mg 片。Vemurafenib 有化学名 propane-1-sulfonic acid

{3-[5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4difluoro-phenyl}-amide. 分子

式 C₂₃H₁₈ClF₂N₃O₃S 和分子量 489.9。Vemurafenib 化学结构如下：



Vemurafenib 是一种白色至灰白色结晶固体。它实际上不溶于水性介质。为口服给药 ZELBORAF 片。每片含 240 mg vemurafenib。ZELBORAF 的无活性成分是：片芯：醋酸琥珀羟丙甲纤维素，交联羧甲基纤维素钠，胶态二氧化硅，硬脂酸钠，和羟基丙基纤维素。包衣：粉白色：聚乙烯醇，二氧化钛，聚乙二醇 3350，滑石粉。和氧化铁红。

12 临床药理学

12.1 作用机制 是一种低分子量，口服可利用，BRAF 丝氨酸-苏氨酸激酶，包括 BRAFV600E 的某些突变形式的抑制剂。在体外在相似浓度 Vemurafenib 还抑制其它激酶例如 CRAF，ARAF，野生型 RAF，SRMS，ACK1，MAP4K5 和 FGR。在 BRA 基因中某些突变包括 V600E 导致组成性激活的 BRAF 蛋白，可能在缺乏生长因子中引起细胞增殖，正常需要生长因子。在有突变的 BRAFV600E 黑色素瘤的细胞和动物模型中 Vemurafenib 有抗肿瘤效应。

12.3 药代动力学

在有 BRAF 突变-阳性转移黑色素瘤患者在 960 mg bid 给药间隔约 12 小时给药 15 天后测定 vemurafenib 的药代动力学。来自 458 例患者合并资料的群体药代动力学分析。一放室处置模型有一级吸收和一级消除适当描述 vemurafenib 浓度时间图形。240 mg 至 960 mg 剂量范围内，在稳态时，vemurafenib 表现为线性药代动力学。

吸收

未曾确定 vemurafenib 的生物利用度。转移黑色素瘤患者口服给予 vemurafenib 960 mg bid 共 15 天后中位 T_{max} 约 3 小时。在 960 mg bid 给药 15 天后，平均(± SD) C_{max} 和 AUC₀₋₁₂

分别为 $62 \mu\text{g}/\text{mL} \pm 17$ 和 $601 \pm 170 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。从群体药代动力学分析对 bid 方案估算的中位积蓄比为 7.36，与在 960 mg bid 给药后约 15 至 22 天达到稳态。在稳态时，血浆平均 vemurafenib 暴露是稳定的(早晨给药前和 2-4 小时后浓度)所示平均积蓄比为 1.13。尚未研究食物对 vemurafenib 吸收潜在影响。在临床试验中 vemurafenib 不考虑食物。

分布

Vemurafenib 与人白蛋白和 α -1 酸性糖蛋白血浆蛋白高度结合(> 99%)。转移黑色素瘤患者中估算的群体表观分布容积为 106 L(有 66% 患者间变异性)。

代谢

口服给予片剂 14C-vemurafenib 960 mg 后，历时 48 小时分析血浆样品 vemurafenib 及其代谢物。平均数据显示 vemurafenib 及其代谢物分别代表血浆 95% 和 5% 组分。

消除

口服给予片剂 14C-vemurafenib 960 mg 后，粪中回收约 94% 放射性剂量和尿中回收约 1%。转移黑色素瘤患者群体表观清除率估算为 31 L/day(有 32% 患者间变异性)。Vemurafenib 的中位个体消除半衰期估算值为 57 小时(第 5 和第 95 百分位范围是 30 至 120 小时)。

特殊人群中药代动力学

肝受损：在纳入临床试验中有正常肝功能($n=158$ ，总胆红素 \leq ULN)和预先存在轻($n=58$ ，总胆红素 $1.0-1.5 \times$ ULN)，中度($n=27$ ，总胆红素 $1.5-3 \times$ ULN)，或严重($n=3$ ，总胆红素 $> 3 \times$ ULN)肝受损转移黑色素瘤患者中检查 vemurafenib 的药代动力学。患者接受 vemurafenib 960 mg 口服 bid。在有预先存在轻度和中度肝受损患者中 vemurafenib 的表观清除率与正常肝功能患者相似。不能确定严重肝受损患者需要调整剂量的潜在需要因为得到临床和药代动力学资料只有 3 例患者[见特殊人群中使用(8.7)]。

肾受损：在纳入临床试验中有正常肾功能($\text{CLCr} \geq 90 \text{ mL}/\text{min}$)和预先存在轻度($n=94$ ， $\text{CLCr} > 60$ 至 $89 \text{ mL}/\text{min}$)，中度($n=11$ ， CLCr 30 至 $59 \text{ mL}/\text{min}$)或严重($n=1$ ， $\text{CLCr} < 29 \text{ mL}/\text{min}$)肾受损转移黑色素瘤患者中检查 vemurafenib 的药代动力学。患者接受 vemurafenib 960 mg 口服 bid。有预先存在轻度和中度肾受损患者 vemurafenib 的表观清除率与正常肾功能患者相似。不能确定严重肾受损患者需要调整剂量的潜在需要因为得到临床和药代动力学资料只有 1 例患者[见特殊人群中使用(8.8)]。

年龄：根据群体药代动力学分析，年龄对 vemurafenib 药代动力学无统计显著影响。

体重和性别：根据群体药代动力学分析，体重或性别对 vemurafenib 药代动力学无临床关联的影响。

种族：资料不充分不能评价种族 vemurafenib 的药代动力学的差别。

儿童：未曾在儿童中进行 vemurafenib 的药代动力学研究。

药物相互作用

在体外用人肝微粒体研究显示 vemurafenib 是 CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 和 3A4/5 的抑制剂，分别有 IC50 值 32.5, > 50, 5.9, 22.5, 33.2, 和 > 50 μM 。

有癌患者中一项体内表型的鸡尾酒药物相互作用研究中，给予单剂量 CYP 鸡尾酒探针底物 (对 CYP1A2, 2D6, 3A4, 2C19 和 2C9)前和同时用 vemurafenib(在 960 mg bid 给药 15 天后)。Vemurafenib 的共同给药增加咖啡因[咖啡因](CYP1A2 底物)的 AUC 为 2.6-倍和增加右美沙芬[dextromethorphan](CYP2D6 底物)的 Cmax 和 AUC 分别为 36%和 47%，而它降低 of 咪达唑仑[midazolam](CYP3A4 底物)的 Cmax 和 AUC 分别 35%和 39%。Vemurafenib 的共同给药增加 S-华法林[warfarin](CYP2C9 底物)的 AUC 为 18%。Vemurafenib 的共同给药不改变对奥美拉唑[omeprazole](CYP2C19 底物)的全身暴露[见药物相互作用(7.1)]。

体外研究曾证实 vemurafenib 是流出转运蛋白 P-糖蛋白(P-gp)底物和抑制剂。

用人微粒体体外研究显示 vemurafenib 是 CYP3A4 底物。尚未在体内评价强 CYP3A4 抑制剂或强 CYP3A4 诱导剂 o 对 vemurafenib 浓度的影响[见药物相互作用(7.2)]。

12.4 QT 延长

在一项多中心，开放，单组研究中，在 132 例有 BRAF V600E 突变-阳性转移黑色素瘤患者中评价 Vemurafenib 960 mg bid 对 QTc 间隔的影响。在试验中检测到平均 QTc 间隔无从基

线大变化(即, >20 ms)。Vemurafenib 伴随浓度依赖性 QTc 间隔延长。治疗的第一个月中, 在第 15 天给药后 2 小时观察到从基线最大平均变化为 12.8 ms(双侧 90%可信区间上限为 14.9 ms), 在治疗的头 6 个月中, 药前 1 时间点检测到从基线最大观测平均变化 15.1 ms(双侧 90%可信区间上限为 17.7 ms)。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生, 突变发生, 生育力受损

未进行正规研究评估 vemurafenib 的致癌潜力。临床试验中 ZELBORAF 增加患者中皮肤鳞状细胞癌的发生。

在体外试验(细菌突变[AMES 试验], 人淋巴细胞染色体畸变)试验或体内大鼠骨髓微核试验中 Vemurafenib 不引起遗传损伤。

在动物中未进行专门研究评价对生育力的影响; 不过, 在大鼠重复给药毒理学研究中, 剂量直至 450 mg/kg/day(根据 AUC 在雄性和雌性分别为人暴露的约 0.6 和 1.6 倍), 和犬在剂量至 450 mg/kg/day (根据 AUC 在雄性和雌性分别约人临床暴露的 0.3 倍)在雄性和雌性生殖器官中注意到无组织病理学发现。

13.2 动物毒理学和/或药理学

与在用 vemurafenib 治疗患者皮肤鳞状细胞癌发生率增高一致, 植入人 cuSCC 细胞小鼠用 vemurafenib 处理引起植入肿瘤剂量依赖性加速增长。

14 临床研究

未治疗过患者

在一项国际, 随机化, 开放试验(试验 1)中在未治疗过用 cobas® 4800 BRAF V600 突变检验检测到有 BRAFV600E 突变-阳性不可切除或转移黑色素瘤患评估 ZELBORAF 的疗效和安全性。试验纳入 675 例患者; 337 例被分配经口接受 ZELBORAF 960 mg bid 和 338 例每 3 周在第 1 天静脉接受达卡巴嗪 1000 mg/平方米。按照疾病期, 乳酸脱氢酶(LDH), ECOG 体能状态和地理区域分层随机化。继续治疗直至疾病进展, 不可接受毒性, 和/或知情同意撤出。

试验的主要疗效结局是总生存(OS)和研究者-评估无进展生存(PFS)。测量的其它结局包括经证实的研究者评估最佳总缓解率。

治疗组间基线特征被平衡。大多数患者是男性(56%)和高加索人(99%),中位年龄为 54 岁(24%是 ≥ 65 岁)。所有患者有 ECOG 体能状态 0 或 1, 和大多数患者有转移疾病(95%)。

表 4 和图 1 总结了疗效结果。

表4 在有BRAF^{V600E} 突变-阳性黑色素瘤未治疗过患者中ZELBORAF的疗效^a

	ZELBORAF(N=337)	达卡巴嗪(N=338)	p-值
总生存			
死亡数	78 (23%)	121 (36%)	
危险比(95% CI) ^b	0.44 (0.33, 0.59)		<0.00
中位生存(月)(95 % CI) ^c	未达到(9.6, 未达到)	7.9 (7.3, 9.6)	-
中位随访(月) (范围)	6.2 (0.4, 13.9)	4.5 (<0.1, 11.7)	
无进展生存			
危险比(95% CI) ^b	0.26 (0.20, 0.33)		<0.00
中位PFS(月) (95% CI) ^c	5.3 (4.9, 6.6)	1.6 (1.6, 1.7)	-

^a 当用cobas[®] 4800 BRAF V600突变检验检测时

^b 用Cox模型估算危险比; 危险比< 1 有利于ZELBORAF

^c Kaplan-Meier估计值。

^d 不分层对数-秩和检验

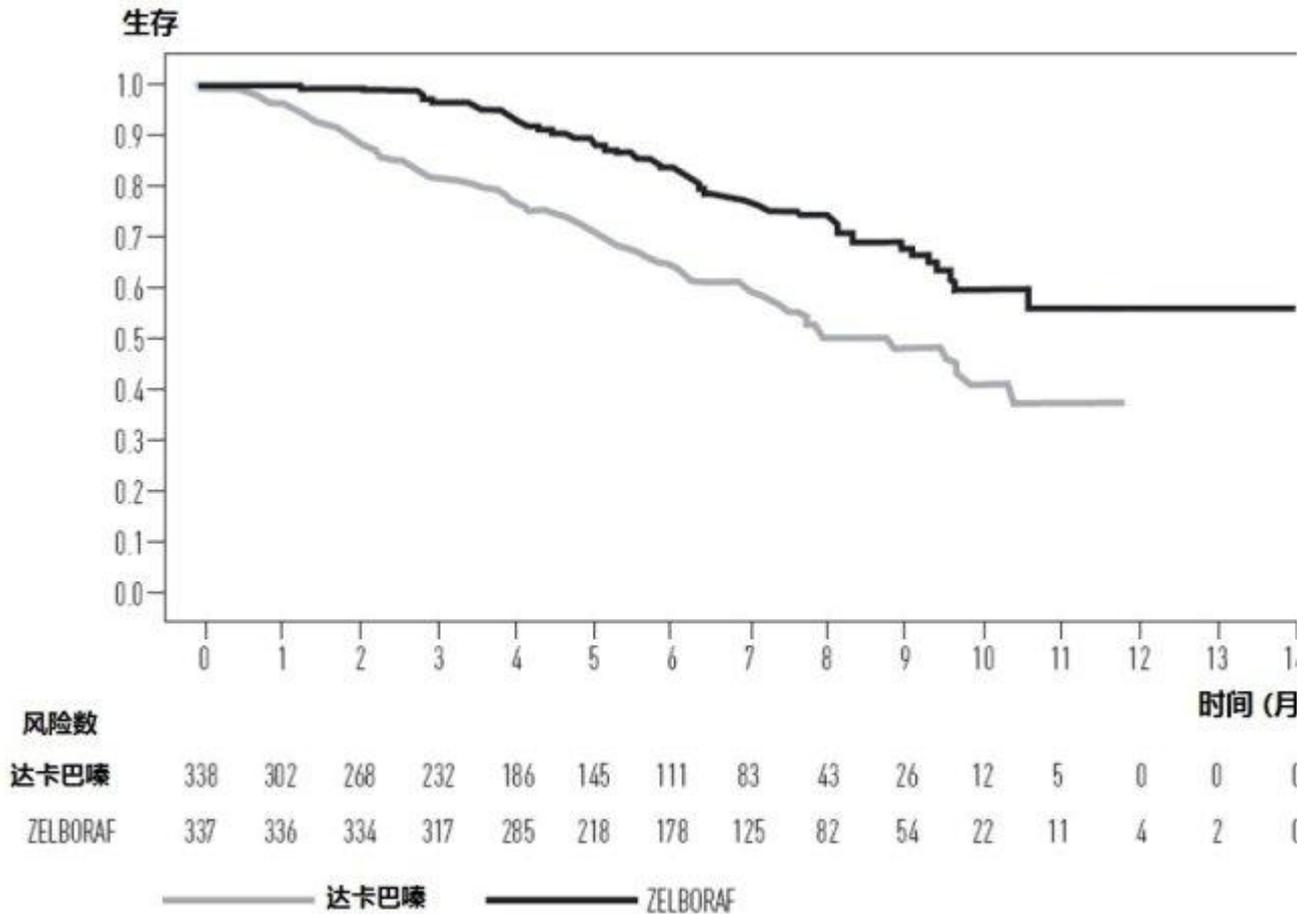


图 1 – 未治疗过患者总生存的 Kaplan-Meier 曲线

ZELBORAF 组中经证实的，研究者-评估最佳总反应率为 48.4%(95% CI: 41.6%， 55.2%)与之比较达卡巴嗪组中为 5.5%(95% CI: 2.8%， 9.3%)。ZELBORAF 组中有 2 例完全缓解(0.9%)和 104 例部分缓解(47.4%)和达卡巴嗪组中所有 12 例缓解都是部分缓解(5.5%)。

接受既往全身治疗患者

在 132 例用 cobas® 4800 BRAF V600 突变检验检测有 BRAFV600E 突变-阳性转移黑色素瘤患者中进行,一项单组，多中心，多国家试验(试验 2)，患者曾接受至少一种既往全身治疗。中位年龄为 52 岁有 19% 患者大于 65 岁。大多数患者是男性(61%)和高加索人(99%)。49% 患者接受≥ 2 次既往治疗。中位随访时间为 6.87 个月 (范围，0.6 至 11.3)。

由一个独立审评委员会(IRC)评估证实的最佳总缓解率为 52%(95% CI: 43%， 61%)。有 3 例

完全缓解(2.3%)和 66 例部分缓解(50.0%)。至缓解中位时间为 1.4 个月有 75%缓解发生在治疗的 1.6 个月。IRC 评估中位缓解时间为 6.5 个月(95% CI: 5.6, 未达到)。

有野生型 BRAF 黑色素瘤患者

尚未在有野生型 BRAF 黑色素瘤患者中研究 ZELBORAF。

16 如何供应/贮存和处置

ZELBORAF(vemurafenib)以 240 mg 膜衣片供应一侧凹有 VEM，在单个瓶中 120 片。以下是可得到的包装：

NDC 50242-090-01

贮存和稳定性： 贮存在室温 20°C - 25°C (68°F - 77°F)；外出时允许 15°C 和 30°C 间(59°F 和 86°F)，见 USP 控制室温。贮存在原始包装，盖密封。

遗弃为使用/过期药品： 药品发放应尽量缩短。药品应透过废水遗弃和应避免与家用废物遗弃。如当地可得到使用确定的“收集系统”。