

核准日期:

## 贝美替尼片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称: 贝美替尼片

商品名称: 美妥维 / MEKTOVI

英文名称: Binimetinib Tablets

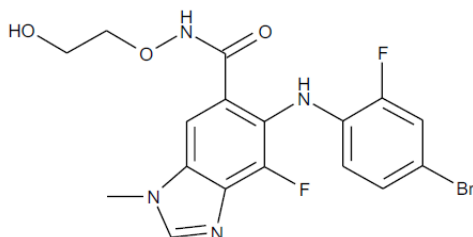
汉语拼音: Beimeitini Pian

### 【成份】

本品活性成份为贝美替尼。

化学名称: 5-[ (4-溴-2-氟苯基) 氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺

化学结构式:



分子式:  $C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$

分子量: 441.23

辅料: 乳糖、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、硬脂酸镁、二氧化硅、薄膜包衣预混剂 (胃溶型)。

### 【性状】

本品为黄色至深黄色、椭圆形、无刻痕双凸薄膜衣片, 一面凹刻有“**A**”字样, 另一面凹刻有“**15**”字样。除去包衣后显白色至类白色。

### 【适应症】

本品联合恩考芬尼用于治疗 **BRAF<sup>V600E</sup>** 突变型转移性非小细胞肺癌(NSCLC) 成人患者。

### 【规格】

15mg

## 【用法用量】

应在具备抗肿瘤治疗经验的医生监督下开始用药。

### BRAF 突变检测

本品联合恩考芬尼治疗前，须通过国家药监局批准的检测方法进行 BRAF<sup>V600E</sup> 突变检测，确认为 BRAF<sup>V600E</sup> 突变阳性的患者方可接受治疗。不适用于治疗野生型 BRAF NSCLC 患者。

### 用量

本品的推荐剂量为 45 mg（3 片 15 mg 片剂）每日两次，间隔约 12 小时，相当于每日总剂量 90 mg。

### 剂量调整

管理不良反应可能需要下调剂量、暂停用药或终止治疗（参见表 1 和表 2）。

对于接受本品 45 mg 每日两次给药的患者，推荐本品下调的剂量为 30 mg 每日两次。不建议将剂量降至 30 mg 以下每日两次。如果患者无法耐受 30 mg 每日两次口服给药，则应终止治疗。

如果导致剂量下调的不良反应得到有效管理，则可考虑将剂量重新递增至 45 mg 每日两次。如果由于左心室功能障碍（LVD）或任何 4 级毒性而下调剂量，则不建议将剂量重新递增至 45 mg 每日两次。

发生不良反应时的剂量调整建议参见下文及表 1 和表 2。

如果在本品与恩考芬尼联合使用时发生治疗相关毒性，这两个药物应同时下调剂量、暂停治疗或终止治疗。仅需下调恩考芬尼剂量的例外情况（主要与恩考芬尼相关的不良反应）包括：掌跖红肿综合征（PPES）、葡萄膜炎（包括虹膜炎和虹膜睫状体炎）和 QTc 间期延长。

如果出现上述毒性反应之一，请参见恩考芬尼说明书【用法用量】，了解恩考芬尼的剂量调整说明。

由于 450 mg 剂量的恩考芬尼单药治疗耐受性较差，因此如果暂停本品治疗，则应在本品暂停用药期间，将恩考芬尼剂量下调至 300 mg 每日一次（参见表 1 和表 2）。如果永久停用本品，也应永久停用恩考芬尼。

如果暂停恩考芬尼治疗（参见恩考芬尼说明书【用法用量】），也应暂停本品治疗。如果永久停用恩考芬尼，则应永久停用本品。

有关恩考芬尼的给药方案和推荐剂量调整的信息，参见恩考芬尼说明书【用法用量】。

**表 1：针对选定的不良反应推荐的本品（与恩考芬尼联用）剂量调整**

不良反应的严重程度 <sup>a</sup>	贝美替尼
<i>皮肤反应</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2级</li> </ul>	应维持本品剂量。 如果皮疹在治疗后2周内恶化或未改善，则应暂停给药，直至改善至0级或1级，如果首次发生，则以相同剂量重新开始给药，如果为复发2级，则以下调的剂量重新开始给药。
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3级</li> </ul>	应暂停给药，直至改善至0级或1级，如果为首次发生，则以相同剂量重新开始给药，如果为复发3级，则以下调的剂量重新开始给药。
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4级</li> </ul>	应永久停用本品。
<i>眼部事件</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 症状性视网膜色素上皮脱离（RPED）（2级或3级）</li> </ul>	应暂停给药最长2周，并重复进行眼科监测，包括视力评估。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果改善至0级或1级，则应以相同剂量重新开始给药。</li> <li>• 如果改善至2级，则应以较低剂量重新开始给药。</li> <li>• 如果未改善至2级，则应永久停用本品。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 症状性 RPED（4级）伴视力减退（4级）</li> </ul>	应永久停用本品。
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 视网膜静脉闭塞（RVO）</li> </ul>	应永久停用本品。
<i>心脏事件</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2级左心室射血分数（LVEF）降低或无症状，LVEF 较基线绝对值降低大于10%，低于正常值下限（LLN）</li> </ul>	应每2周评估一次LVEF。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果无症状： 应暂停给药最长4周。 如果在4周内出现以下所有情况，则应以下调的剂量重新开始给药：               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LVEF 等于或高于 LLN</li> <li>○ 较基线绝对值降低≤10%。</li> </ul> </li> <li>• 如果 LVEF 在4周内未恢复，则应永久停用本品。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3级或4级 LVEF 降低或症状性左心室功能障碍（LVD）</li> </ul>	应永久停用本品。 应每2周评估一次LVEF，直至恢复。
<i>横纹肌溶解/肌酸磷酸激酶（CK）升高</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3级（CK&gt;5-10x 正常值上限 [ULN]）无症状</li> </ul>	应维持本品剂量，并确保患者充分补水。

不良反应的严重程度 <sup>a</sup>	贝美替尼
<ul style="list-style-type: none"> <li>4级 (CK&gt;10xULN) 无症状</li> </ul>	应暂停给药, 直至改善至0级或1级。应确保患者充分补水。
<ul style="list-style-type: none"> <li>3级或4级 (CK&gt;5xULN) 伴肌肉症状或肾功能损害</li> </ul>	应暂停给药, 直至改善至0级或1级。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如果在4周内消退, 则应以下调的剂量重新开始给药, 或</li> <li>应永久停用本品。</li> </ul>
<b>静脉血栓栓塞 (VTE)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>单纯性深静脉血栓形成 (DVT) 或肺栓塞 (PE) ≤3级</li> </ul>	应暂停给药。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如果改善至0级或1级, 应以下调的剂量重新开始给药, 或</li> <li>如果未改善, 则应永久停用本品。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>4级 PE</li> </ul>	应永久停用本品。
<b>肝脏实验室检查异常</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>2级天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) &gt;3x 且 ≤5x 正常值上限 (ULN)</li> </ul>	应维持本品剂量。 如果在2周内无改善, 则应暂停给药, 直至改善至0级或1级或基线水平, 然后以相同剂量重新开始给药。
<ul style="list-style-type: none"> <li>首次发生3级 (AST 或 ALT &gt;5x ULN 且血胆红素 &gt;2x ULN)</li> </ul>	应暂停给药最长4周。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如果改善至0级或1级或基线水平, 则应以下调的剂量重新开始给药, 或</li> <li>如果未改善, 则应永久停用本品。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>首次发生4级 (AST 或 ALT &gt;20 ULN)</li> </ul>	应暂停本品给药最长4周。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如果改善至0级或1级或基线水平, 则应以下调的剂量水平重新开始给药, 或</li> <li>如果未改善, 则应永久停用本品。</li> </ul> 或者, 应永久停用本品。
<ul style="list-style-type: none"> <li>复发性3级 (AST 或 ALT &gt;5x ULN 且血胆红素 &gt;2x ULN)</li> </ul>	应考虑永久停用本品。
<ul style="list-style-type: none"> <li>复发性4级 (AST 或 ALT &gt;20 ULN)</li> </ul>	应永久停用本品。
<b>间质性肺疾病 (ILD) / 肺部炎症</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>2级</li> </ul>	应暂停给药最长4周。 <ul style="list-style-type: none"> <li>如果改善至0级或1级, 则应以下调的剂量重新开始给药, 或</li> <li>如果在4周内未消退, 则应永久停用本品。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>3级或4级</li> </ul>	应永久停用本品。

<sup>a</sup> 根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 第 4.03 版

**表 2：针对其他不良反应的本品（与恩考芬尼联用）推荐剂量调整**

不良反应的严重程度	贝美替尼
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 复发性或不可耐受的 2 级不良反应</li> <li>• 首次发生 3 级不良反应</li> </ul>	应暂停给药最长 4 周。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果改善至 0 级或 1 级或基线水平，则应以下调的剂量重新开始给药，或</li> <li>• 如果未改善，则应永久停用本品。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 首次发生 4 级不良反应</li> </ul>	应暂停给药最长 4 周。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果改善至 0 级或 1 级或基线水平，则应以下调的剂量水平重新开始给药，或</li> <li>• 如果未改善，则应永久停用本品。</li> </ul> 或者，应永久停用本品。
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 复发性 3 级不良反应</li> </ul>	应考虑永久停用本品。
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 复发性 4 级不良反应</li> </ul>	应永久停用本品。

### 治疗持续时间

治疗应持续至患者不再获益或出现不可耐受的毒性。

### 药物漏服

如漏服一剂本品，但距离下一次给药不足 6 小时，则不应补服。

### 呕吐

如服用本品后出现呕吐，无需补服，应按计划时间服用下一剂药物。

### 特殊人群

#### 老年患者

65 岁及以上患者无需调整剂量（参见【临床药理】）。

#### 肝功能损害

轻度肝功能损害（Child-Pugh A 级）患者无需调整剂量。

由于不建议在中度（Child-Pugh B）或重度（Child-Pugh C）肝功能损害患者中使用恩考芬尼，因此也不建议在这些患者中使用本品。（参见恩考芬尼说明书【用法用量】）。

#### 肾功能损害

不建议对肾功能损害患者调整剂量（参见【临床药理】）。

#### 儿童人群

尚未确定本品在儿童和青少年中的有效性和安全性。尚无可用数据。

### 给药方法

本品为口服给药。

药片用水送服。本品可与或不与食物同服。

### **【不良反应】**

#### 安全性特征概述

在 372 例患者（包括 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型晚期 NSCLC 患者和 BRAF V600 突变型其他肿瘤（以下简称 Combo 450 ISP））的整体安全性人群（ISP）中评价了本品（45 mg，口服给药，每日两次）与恩考芬尼（450 mg，口服给药，每日一次）联合治疗的安全性。在 Combo 450 ISP 中，274 例患者接受联合给药治疗 BRAF V600 突变型其他肿瘤（在两项 II 期研究和一项 III 期研究中），98 例患者接受联合给药治疗 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型晚期 NSCLC（在一项 II 期研究 PHAROS，以下称为 ARRAY-818-202 中）（参见【**临床试验**】）。接受本品与恩考芬尼联合治疗的患者发生的最常见不良反应（≥25%）为疲劳、恶心、腹泻、呕吐、腹痛、肌病/肌肉疾病和关节痛。

#### 不良反应列表

按 MedDRA 身体系统器官分类和以下频率惯例：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100 至 <1/10）、偶见（≥1/1,000 至 <1/100）、罕见（≥1/10,000 至 <1/1,000）、十分罕见（<1/10,000）、未知（根据现有数据无法估计）列出的不良反应见表 3。

在各频率分组中，不良反应按严重性降序排列。

**表 3：按推荐剂量给予本品联合恩考芬尼治疗的患者发生的不良反应（n=372）**

系统器官分类	不良反应	频率（所有级别）
良性、恶性及性质不明的肿瘤	皮肤鳞状细胞癌 <sup>a</sup>	常见
	皮肤乳头状瘤*	常见
	基底细胞癌*	偶见
血液及淋巴系统疾病	贫血	十分常见
免疫系统疾病	超敏反应 <sup>b</sup>	常见
代谢及营养类疾病	肿瘤溶解综合征	未知
各类神经系统疾病	周围神经病*	十分常见
	头晕*	十分常见
	头痛*	十分常见
	味觉倒错	常见

系统器官分类	不良反应	频率（所有级别）
	面轻瘫 <sup>c</sup>	偶见
眼器官疾病	视觉损害*	十分常见
	RPED*	十分常见
	葡萄膜炎*	常见
心脏器官疾病	左心室功能障碍 <sup>d</sup>	常见
血管与淋巴管类疾病	出血 <sup>e</sup>	十分常见
	高血压*	十分常见
	静脉血栓栓塞 <sup>f</sup>	常见
胃肠系统疾病	腹痛*	十分常见
	腹泻*	十分常见
	呕吐*	十分常见
	恶心	十分常见
	便秘	十分常见
	结肠炎 <sup>g</sup>	常见
	胰腺炎*	偶见
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤角化症*	十分常见
	皮疹*	十分常见
	皮肤干燥*	十分常见
	瘙痒*	十分常见
	脱发*	十分常见
	光敏性*	常见
	痤疮样皮炎*	常见
	掌跖红肿综合征（PPES）	常见
	红斑*	常见
	脂膜炎*	常见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛*	十分常见
	肌病/肌肉疾病 <sup>h</sup>	十分常见
	背痛*	十分常见
	肢体疼痛	十分常见
	横纹肌溶解	偶见
肾脏及泌尿系统疾病	肾衰*	常见
全身性疾病及给药部位各种反应	发热*	十分常见
	外周水肿 <sup>i</sup>	十分常见
	疲劳*	十分常见
各类检查	血肌酸磷酸激酶升高	十分常见
	转氨酶升高*	十分常见

系统器官分类	不良反应	频率（所有级别）
	γ-谷氨酰转氨酶升高*	十分常见
	血肌酐升高*	常见
	血碱性磷酸酶升高	常见
	淀粉酶升高	常见
	脂肪酶升高	常见

\*包括多个首选术语的复合术语

<sup>a</sup> 包括角化棘皮瘤、鳞状细胞癌和皮肤鳞状细胞癌

<sup>b</sup> 包括但不限于血管性水肿、药物性超敏反应、超敏反应、超敏性血管炎和荨麻疹

<sup>c</sup> 包括面神经疾病、面部瘫痪、面轻瘫、贝尔氏麻痹

<sup>d</sup> 包括左心室功能障碍、射血分数降低、心力衰竭和射血分数异常

<sup>e</sup> 包括不同部位出血，包括但不限于大脑出血、颅内出血、阴道出血、月经出血过多、月经间期出血、便血、咯血、胸腔积血、胃肠出血和血尿症

<sup>f</sup> 包括但不限于肺栓塞、深静脉血栓形成、栓塞、血栓性静脉炎、浅表性血栓性静脉炎、血栓形成、静脉炎、上腔静脉综合征、肠系膜静脉血栓形成和腔静脉血栓形成

<sup>g</sup> 包括结肠炎、溃疡性结肠炎、小肠结肠炎和直肠炎

<sup>h</sup> 包括肌痛、肌无力、肌肉痉挛、肌肉损伤、肌病、肌炎

<sup>i</sup> 包括但不限于体液滞留、外周水肿、局部水肿、全身性水肿和肿胀

## 选定不良反应的描述

### 皮肤恶性肿瘤

当本品与恩考芬尼联合使用时，报告了 CuSCC（参见恩考芬尼说明书【不良反应】）。

### 眼部事件

在 Combo 450 ISP 中，22.3% (83/372) 的患者报告了 RPED。15.6% (58/372) 的患者 RPED 为 1 级（无症状），5.1% (19/372) 的患者为 2 级，1.6% (6/372) 的患者为 3 级。大多数事件报告为视网膜病、视网膜脱离、视网膜下积液、黄斑水肿和中心性浆液性脉络膜视网膜病变，导致 3.8% (14/372) 的患者暂停用药或调整剂量。至首次发生 RPED（所有级别）事件的中位时间为 1.4 个月（范围：0.0 至 17.5 个月）。

23.1% (86/372) 的患者发生视觉损害，包括视物模糊和视力减退。视觉损害通常可逆。

当本品与恩考芬尼联合使用时，也报告了葡萄膜炎（参见恩考芬尼说明书【不良反应】）。

### 左心室功能障碍

在 Combo 450 ISP 中，9.4% (35/372) 的患者报告了 LVD。1.3% (5/372) 的患者发生 3 级事件。0.8% (3/372) 的患者因 LVD 而终止治疗，6.2% (23/372) 的患者因 LVD 而暂停用药或下调剂量。

在 LVEF 低于 50% 的患者中，至首次发生 LVD (任何级别) 的中位时间为 5.2 个月 (范围: 0.0-25.7 个月)。在 Combo 450 ISP 中，平均 LVEF 值下降 5.3%，从基线时的平均值 63.3% 降至 58.0%。LVD 通常在剂量下调或暂停给药后可逆。

### 出血

在 Combo 450 ISP 中，16.7% (62/372) 的患者发生了出血事件。大多数患者 (13.2% [49/372]) 发生了 1 级或 2 级出血事件，3.5% (13/372) 的患者发生了 ≥3 级出血事件。少数患者需要暂停给药或下调剂量 (2.4% 或 9/372)。出血事件导致 0.8% (3/372) 的患者终止治疗。最常见的出血事件为血尿症 (2.7% [10/372] 的患者)、便血 (2.7% [10/372] 的患者) 和直肠出血 (2.2% [8/372] 的患者)。1 例患者发生了致死性胃溃疡出血伴多器官衰竭，这是导致该患者死亡的并发原因之一。1.6% (6/372) 的患者发生了大脑出血/颅内出血，4 例患者报告了死亡转归。

### 高血压

11.0% (41/372) 接受治疗的 Combo 450 ISP 患者报告了新发血压升高或既有高血压恶化。5.1% (19/372) 的患者报告了 3 级高血压事件，包括高血压危象 (0.3% [1/372])。2.2% (8/372) 的患者因高血压而给药暂停或剂量调整。7.5% (28/372) 的患者因高血压不良反应需要额外治疗。

### 静脉血栓栓塞

在 Combo 450 ISP 中，4.8% (18/372) 的患者发生 VTE，其中 1.9% (7/372) 的患者发生肺栓塞。4.0% (15/372) 的患者报告了 1 级或 2 级 VTE，0.8% (3/372) 的患者报告了 3 级或 4 级 VTE。1.1% (4/372) 的患者因 VTE 导致暂停用药或剂量调整，4.6% (17/372) 的患者因 VTE 而接受额外治疗。

### 胰腺炎

当本品与恩考芬尼联合使用时，报告了胰腺炎 (参见恩考芬尼说明书【不良反应】)。

### 皮肤反应

当本品与恩考芬尼联合使用时，可能发生皮肤反应。

### 皮疹

在 Combo 450 ISP 中，20.4% (76/372) 的患者发生了皮疹。大多数事件为轻度，1.1% (4/372) 的患者报告了 3 级或 4 级事件。0.8% (3/372) 的患者因皮疹而终止治疗，2.4% (9/372) 的患者因皮疹而暂停给药或调整剂量。

### 痤疮样皮炎

在 Combo 450 ISP 中，4.0% (15/372) 的患者发生痤疮样皮炎。3.8% (14/372) 的患者报告 1 级或 2 级痤疮样皮炎，0.3% (1/372) 的患者报告 3 级痤疮样皮炎。无事件导致治疗终止。0.5% (2/372) 的患者报告了剂量调整。

### 掌跖红肿综合征

当本品与恩考芬尼联合使用时，可能发生 PPES（参见恩考芬尼说明书【不良反应】）。

### 光敏性

在 Combo 450 ISP 中，4.3% (16/372) 的患者观察到光敏性。大多数事件为 1-2 级，0.3% (1/372) 的患者报告了 3 级事件，无事件导致停药。0.3% (1/372) 的患者报告了给药暂停或剂量调整。

### 面轻瘫

当本品与恩考芬尼联合使用时，报告了面轻瘫（参见恩考芬尼说明书【不良反应】）。

### CK 升高/横纹肌溶解

在 Combo 450 ISP 中，23.9% (89/372) 的患者报告了主要为轻度无症状性血 CK 升高。3 级或 4 级不良反应的发生率为 5.1% (19/372)。至首次事件发生的中位时间为 2.8 个月（范围：0.5-26 个月）。

在接受本品联合恩考芬尼治疗的患者中，0.3% (1/372) 报告了横纹肌溶解。该患者发生了横纹肌溶解伴症状性 4 级 CK 升高。

### 肾功能障碍

当本品与恩考芬尼联合使用时，发生血肌酐升高和肾衰（参见恩考芬尼说明书【不良反应】）。

### 肝脏实验室检查异常

Combo 450 ISP 中报告的肝脏实验室检查异常的发生率如下：

- 转氨酶升高：总体的 16.4% (61/372)；3 级事件：总体的 6.5% (24/372)
- GGT 升高：总体的 11.3% (42/372)；3-4 级事件：总体的 6.7% (25/372)

### 胃肠道系统疾病

在 Combo 450 ISP 中，41.7% (155/372) 的患者发生了腹泻，3.8% (14/372) 的患者为 3 级或 4 级腹泻。0.8% 的患者因腹泻终止治疗，8.1% 的患者因腹泻暂停给药或调整剂量。24.7% (92/372) 的患者发生了便秘，均为 1 级或 2 级事件。28.5% (106/372) 的患者报告了腹痛，2.2% (8/372) 的患者为 3 级腹痛。46.0%

(171/372)的患者发生了恶心,3.0%(11/372)的患者为3级恶心。31.2%(116/372)的患者发生了呕吐,1.9%(7/372)的患者为3级呕吐。

胃肠道疾病通常采用标准治疗进行管理。

### 贫血

在 Combo 450 ISP 中,23.1%(86/372)的患者报告了贫血;7.0%(26/372)的患者为3级或4级。无患者因贫血而终止治疗,3.2%(12/372)的患者需要暂停给药或调整剂量。

### 头痛

在 Combo 450 ISP 中,18.8%(70/372)的患者发生头痛,其中1.1%(4/372)的患者发生3级头痛。

### 疲劳

在 Combo 450 ISP 中,48.1%(179/372)的患者发生疲劳,其中4.3%(16/372)的患者发生3级或4级疲劳。

### 特殊人群

#### 老年患者

在 Combo 450 ISP 治疗组 (n=372) 中,230 例患者 (61.8%) 的年龄 <65 岁,107 例患者 (28.8%) 的年龄为 65-74 岁,35 例患者 (9.4%) 的年龄 >75 岁。老年患者 (≥65 岁) 和年轻患者之间的安全性或有效性总体上未见差异,不包括在老年患者中更常报告的腹泻和瘙痒。

在 ≥75 岁患者的年龄亚组中, ≥3 级不良反应 (62.9% vs 47.5%)、需要任何研究药物剂量调整 (60.0% vs 48.1%) 或导致治疗终止 (25.7% vs 7.4%) 的不良反应 (所有级别) 的报告频率均高于 <75 岁患者。与年龄 <75 岁的患者相比,年龄 ≥75 岁的患者报告的发生率较高的最常见不良反应包括疲劳、恶心、腹泻、呕吐和贫血。

### 可疑不良反应报告

药品获得上市许可后,报告可疑不良反应非常重要。这有助于持续监测药品的获益/风险平衡。因此要求医疗卫生专业人士报告任何可疑不良反应。

### **【禁忌】**

对活性成份或任何辅料过敏者禁用 (参见 **【成份】**)。

## 【注意事项】

本品与恩考芬尼联合给药。有关恩考芬尼治疗相关的注意事项的更多信息，参见恩考芬尼说明书【注意事项】。

### 本品联合恩考芬尼用于脑转移患者

本品与恩考芬尼联合治疗存在脑转移的 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型 NSCLC 患者的有效性数据有限（参见【临床试验】）。

### 左心室功能障碍（LVD）

当本品给药时，可能会发生症状性或无症状射血分数降低的 LVD。

建议在本品治疗开始前、开始后1个月通过超声心动图或多门控采集(MUGA)扫描对受试者进行LVEF评估，然后在治疗期间每隔约3个月或根据临床指征更频繁地进行LVEF评估。可通过暂停治疗、下调剂量或终止治疗来管理LVEF降低的发生（参见【用法用量】）。

尚未在基线 LVEF 低于 50%或低于机构 LLN 的患者中确定本品联合恩考芬尼用药安全性。因此，在这些患者中，应慎用本品，对于任何症状性左心室功能障碍、3-4 级 LVEF 或 LVEF 较基线绝对值降低 $\geq 10\%$ 的患者，应停用本品，并应每 2 周评估一次 LVEF，直至恢复。

### 出血

当本品给药时，可能发生出血，包括重大出血事件（参见【不良反应】）。合并使用抗凝剂和抗血小板治疗可能会增加出血风险。发生 $\geq 3$  级出血事件时，应通过暂停给药、下调剂量或终止治疗（参见【用法用量】表 2）进行管理，并根据临床指征进行处理。

### 眼毒性

当本品给药时，可能发生眼毒性，包括 RPED 和 RVO。在接受本品联合恩考芬尼治疗的患者中报告了葡萄膜炎，包括虹膜睫状体炎和虹膜炎（参见恩考芬尼说明书【不良反应】）。

不建议有 RVO 病史的患者使用本品。尚未确定本品在 RVO 易感因素（包括未受控制的青光眼、高眼压、未受控制的糖尿病或高黏度综合征或高凝状态综合征病史）的患者中的安全性。因此，这些患者应慎用本品。

应在每次访视时评估患者是否出现新发或恶化的视觉障碍症状。如果发现新发或恶化的视觉障碍症状（包括中心视力减退、视物模糊或视觉丧失），建议立即进行眼科检查。

可通过暂停治疗、下调剂量或终止治疗来管理症状性 RPED 的发生（参见【用法用量】表 1）。

发生 RVO 的患者应永久停用本品（参见【用法用量】表 1）。

如果患者在治疗期间发生葡萄膜炎，请参见恩考芬尼说明书【用法用量】以获得指导。

### CK 升高和横纹肌溶解

在接受本品治疗的患者中观察到无症状性 CK 升高（参见【不良反应】），而横纹肌溶解则较少报告。应特别注意与 CK 升高和横纹肌溶解相关的神经肌肉疾病患者。

在治疗的前 6 个月内，应每月监测一次 CK 和肌酐水平，并根据临床指征进行进一步监测。在治疗期间，应建议患者保持足够的液体摄入。根据症状的严重程度、CK 升高或肌酐升高的程度，可能需要下调剂量、暂停给药或永久停用本品（参见【用法用量】表 1）。

### 高血压

使用本品可能会发生高血压或既有高血压恶化。应在基线时测量血压，并在治疗期间进行监测，酌情通过标准治疗控制高血压。如果出现重度高血压，建议暂停给药，直至高血压得到控制（参见【用法用量】表 2）。

### 静脉血栓栓塞（VTE）

当本品给药时，可能发生 VTE（参见【不良反应】）。有 VTE 风险或有 VTE 病史的患者应慎用本品。

如果患者在治疗期间发生 VTE 或肺栓塞，应通过暂停给药、下调剂量或终止治疗进行管理（参见【用法用量】表 1）。

### 肺部炎症/间质性肺疾病（ILD）

接受本品给药的患者可能发生肺部炎症/ILD。对于疑似肺部炎症或 ILD 的患者，包括出现新发或进展性肺部症状或表现（例如，咳嗽、呼吸困难、缺氧、网状阴影或肺浸润）的患者，应暂停本品给药（参见【用法用量】表 1）。诊断为治疗相关肺部炎症或 ILD 的患者应永久停用本品。

## 新发原发性恶性肿瘤

在接受 BRAF 抑制剂治疗的患者中观察到新发原发性恶性肿瘤（包括皮肤和非皮肤恶性肿瘤），当本品与恩考芬尼联合给药时可能发生这些新发肿瘤（参见【不良反应】）。

### 皮肤恶性肿瘤

在接受本品联合恩考芬尼治疗的患者中观察到皮肤恶性肿瘤，如皮肤鳞状细胞癌（cuSCC），包括角化棘皮瘤。

在开始本品联合恩考芬尼治疗前、治疗期间每 2 个月以及停药后长达 6 个月内，应进行皮肤病学评估。可疑的皮肤病损应通过皮肤切除术和皮肤病理学评估进行管理。如果患者出现新发皮肤病损时，应指导患者立即告知医生，并继续给予本品联合恩考芬尼治疗，无需进行任何剂量调整。

### 非皮肤恶性肿瘤

根据其作用机制，恩考芬尼可能通过突变或其他机制促进与 RAS 激活相关的恶性肿瘤。根据临床情况，接受本品联合恩考芬尼治疗的患者，在治疗开始前、治疗期间和治疗结束时应接受头颈部检查、胸部/腹部计算机断层扫描（CT）、肛门和盆腔检查（女性）以及全血细胞计数检查。

如果患者出现 RAS 突变阳性非皮肤恶性肿瘤，应考虑永久停用本品和恩考芬尼。对于既往或并发 RAS 突变相关癌症的患者，在接受本品联合恩考芬尼给药前，应仔细考虑获益和风险。

### 肿瘤溶解综合征（TLS）

本品与恩考芬尼联用时，可能发生致命的 TLS（参见【不良反应】）。TLS 的风险因素包括高肿瘤负荷、既有慢性肾功能不全、少尿、脱水、低血压和酸性尿。应对这些患者进行密切监测，并根据临床指征及时治疗，同时应考虑预防性补液。

### 肝脏实验室检查异常

接受本品给药的患者可能出现肝脏实验室检查异常，包括 AST 和 ALT 升高（参见【不良反应】）。在开始本品和恩考芬尼治疗前，应监测肝脏实验室检查值，并在治疗的前 6 个月内至少每月监测一次，然后根据临床指征进行进一步监测。肝脏实验室检查异常应通过暂停给药、下调剂量或终止治疗进行管理（参见【用法用量】表 1）。

### 肝功能损害

本品基本的消除途径主要是通过葡萄糖醛酸化进行肝脏代谢（参见【**临床药理**】）。由于不建议在中度（Child-Pugh B）和重度（Child-Pugh C）肝功能损害患者中使用恩考芬尼，因此也不建议在这些患者中使用本品（参见【**用法用量**】和【**临床药理**】）。

#### 乳糖不耐受

本品含有乳糖。患有罕见的遗传性半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良症的患者不得使用本品。

#### 对驾驶和机械操作能力的影响

本品对驾驶或机械操作能力的影响较小。临床研究期间，接受本品治疗的患者报告了视觉障碍。如果患者出现视觉障碍或可能影响其驾驶和机械操作能力的任何其他不良反应，应建议患者不要驾驶或操作机械（参见【**不良反应**】）。

#### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

##### 有生育能力的女性/女性避孕

具有生育能力的女性使用本品治疗期间和末次给药后至少 1 个月内应采取有效的避孕措施。

##### 妊娠

尚无妊娠女性使用本品的数据。动物研究显示本品具有生殖毒性（参见【**药理毒理**】）。不建议在妊娠期间以及不采取避孕措施的具有生育能力的女性使用本品。如在妊娠期间使用本品或患者在服用本品期间妊娠，应告知患者本品对胎儿的潜在危害。

##### 哺乳期

尚不明确本品或其代谢产物是否会分泌至人乳汁中。因此，不能排除对母乳喂养的新生儿/婴儿的风险。须在权衡母乳喂养对婴儿的获益及治疗对母亲的获益后，决定是否停止母乳喂养或停用本品治疗。

##### 生育力

尚无本品对人类生育力影响的数据。

#### **【儿童用药】**

本品用于儿童和青少年的安全性和有效性尚未确定，尚无相关数据。

## 【老年用药】

65岁及以上患者无需调整剂量（参见【临床药理】）。

## 【药物相互作用】

本品主要通过 UGT1A1 介导的葡萄糖醛酸化作用进行代谢。UGT1A1 介导的药物相互作用程度不太可能具有临床相关性（参见【临床药理】）；但由于尚未在正式临床研究中对此进行评价，因此应谨慎联合给予 UGT1A1 诱导剂（如利福平和苯巴比妥）和抑制剂（如茚地那韦、阿扎那韦、索拉非尼）。

虽然恩考芬尼是一种相对强效的 UGT1A1 可逆性抑制剂，但当本品与恩考芬尼联合给药时，在临床上并未观察到本品暴露量有任何差异（参见【临床药理】）。

CYP1A2 酶的诱导剂（如卡马西平和利福平）和 Pgp 转运诱导剂（如圣约翰草或苯妥英）可能会降低本品的暴露量，从而导致有效性下降。

### 本品对其他药品的影响

本品是 CYP1A2 的潜在诱导剂，与敏感底物（如度洛西汀或茶碱）联合使用时应慎用。

本品是 OAT3 的弱抑制剂，与敏感底物（如普伐他汀或环丙沙星）联合使用时应慎用。

## 【药物过量】

在临床研究中评估的本品作为单药治疗的最高剂量为 80 mg，口服给药，每日两次，与眼部（脉络膜视网膜病变）和皮肤毒性（痤疮样皮炎）相关。

尚无针对药物过量的特定治疗。如发生用药过量，应对患者进行支持性治疗，必要时进行适当监测。

由于本品与血浆蛋白高度结合，因此血液透析在治疗本品用药过量方面可能无效。

## 【临床药理】

药物治疗组：抗肿瘤药，蛋白激酶抑制剂，ATC代码：L01EE03

### 作用机制

本品是丝裂原活化细胞外信号调节激酶 1 (MEK1) 和 MEK2 激酶活性的 ATP 非竞争性、可逆性抑制剂。在无细胞系统中，本品可抑制 MEK1 和 MEK2，其半数最大抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 12-46 nM。MEK 蛋白是细胞外信号相关激酶 (ERK) 通路的上游调节因子，可促进细胞增殖。在黑色素瘤和其他癌症中，该通路通常

被激活 MEK 的 BRAF 突变形式激活。本品可抑制 BRAF 对 MEK 的激活，并抑制 MEK 激酶活性。本品可抑制 BRAF V600 突变型黑色素瘤细胞系的生长，并在 BRAF V600 突变型黑色素瘤动物模型中显示出抗肿瘤作用。

### 与恩考芬尼联用

本品和恩考芬尼（BRAF 抑制剂，参见恩考芬尼说明书【临床药理】）均能抑制 MAPK 通路，因此联合使用时，与任一药物单药治疗相比，能够显著提高抗肿瘤活性。

## 药效学

### 心脏电生理学

在汇总研究（非小细胞肺癌和其他肿瘤）的安全性分析中，Combo 450 ISP（n=372）中新发 QTcF 延长>500 ms 的发生率为 1.1%（4/363）。在 Combo 450 ISP 中 6.0%（22/364）的患者中观察到 QTcF 较治疗前延长>60 ms（参见恩考芬尼说明书【临床药理】）。

在中国人群中进行的II期（W0090GE203 - OCEAN II）安全性分析中，非小细胞肺癌（NSCLC）患者中新发 QTcF 延长>500 ms 的发生率为 1.6%。2 例患者（3.2%）比基线延长>60 ms，其中 1 例患者的 QTcF 值>500 ms。

## 药代动力学

在健康受试者和实体瘤患者中研究了本品的药代动力学。与恩考芬尼联合每日两次重复给药后，本品可在 15 天内达到稳态，无严重蓄积。在不可切除或转移性 BRAF V600 突变型其他肿瘤患者中，根据群体 PK 模型估算，与恩考芬尼联合用药的平均(CV%) $C_{max,ss}$  为 654 ng/mL(34.7%)，平均  $AUC_{ss}$  为 2.35 ug·h/mL(28.0%)。已证明本品的药代动力学与剂量呈近似线性关系。

## 吸收

口服给药后，本品被迅速吸收，中位  $T_{max}$  为 1.5 小时。健康受试者单次口服 45 mg [ $^{14}C$ ]本品后，至少有 50%的剂量被吸收。本品伴随高脂肪、高热量食物单次给药 45 mg，最大浓度 ( $C_{max}$ ) 降低 17%，而浓度-时间曲线下面积 (AUC) 则保持不变。在健康受试者中开展的一项药物相互作用研究表明，当存在胃 pH 值改变剂（雷贝拉唑）的情况下，本品的暴露程度未改变。

## 分布

本品在体外与人血浆蛋白的结合率为 97.2%。本品在血浆中的分布多于血液。在人体中，血液-血浆比为 0.718。健康受试者单次口服 45 mg<sup>[14C]</sup>本品后，本品的表观分布容积（V<sub>z</sub>/F）为 374 L。

## 生物转化

健康受试者单次口服 45 mg<sup>[14C]</sup>本品后，在人体中观察到的本品的主要生物转化途径包括葡萄糖醛酸化、N-脱烷基化、酰胺水解和侧链乙烷二醇的解构。直接葡萄糖醛酸化对本品清除率的最大贡献估计为 61.2%。健康受试者单次口服 45 mg<sup>[14C]</sup>本品后，血浆中约 60%的循环放射性 AUC 来自本品。在体外，CYP1A2 和 CYP2C19 催化形成的活性代谢物在临床上的暴露量不到本品总暴露量的 20%。

## 消除

健康受试者单次口服 45 mg<sup>[14C]</sup>本品后，平均 62.3%的放射性经粪便排出，31.4%随尿液排出。在尿液中，6.5%的放射性以药物原型排出体外。本品的平均（CV%）表观清除率（CL/F）为 28.2 L/h（17.5%）。本品中位（范围）终末半衰期（T<sub>1/2</sub>）为 8.66 h（8.10-13.6 h）。

## 药物相互作用

### UGT1A1 诱导剂或抑制剂对本品的影响

本品主要通过 UGT1A1 介导的葡萄糖醛酸化作用进行代谢。然而，在临床研究子分析中，未观察到本品暴露量与 UGT1A1 突变状态之间存在明显关系。此外，研究 400 mg 阿扎那韦（UGT1A1 抑制剂）对 45 mg 本品暴露量影响的模拟预测显示，无论是否存在阿扎那韦，本品的 C<sub>max</sub> 都相似。因此，UGT1A1 介导的药物相互作用程度很小，不太可能具有临床相关性；但是，由于尚未在正式临床研究中对此进行评价，因此应慎用 UGT1A1 诱导剂或抑制剂。

### CYP 酶对本品的影响

在体外，CYP1A2 和 CYP2C19 通过氧化 N-去甲基化催化形成活性代谢产物 AR00426032（M3）。

### 本品对 CYP 底物的影响

本品为 CYP1A2 和 CYP2C9 的弱可逆性抑制剂。

### 转运蛋白对本品的影响

体外实验表明，本品是 P-糖蛋白（P-gp）和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的底物。由于本品表现出中度至高度被动渗透性，因此不太可能通过抑制 P-gp 或 BCRP 来显著增加其在临床上的浓度。

### 本品对转运蛋白的影响

本品是 OAT3 的弱抑制剂。预期本品不会对其他转运蛋白产生具有临床意义的药物相互作用。

本品经 UGT 和 CYP1A2 代谢，是 Pgp 的底物。尚未对这些酶的特定诱导剂进行研究，可能会导致有效性丧失。

### 特殊人群

#### 年龄、体重

群体药代动力学分析结果显示，年龄或体重对本品的全身暴露量不具有临床重要影响。

#### 性别

群体药代动力学（PK）分析结果显示，本品在男性和女性中的 PK 相似。

#### 人种

本品在亚洲人（包括中国人群）和非亚洲人之间的 PK 特征无临床相关差异。尚无充足数据可用于评价本品在其他人种或种族中暴露量的潜在差异。

### 肝功能损害

由于本品主要经肝脏代谢和消除，因此中度至重度肝功能损害患者的暴露量可能会增加。一项专门的临床研究结果表明，本品在轻度肝功能损害（Child-Pugh A 级）患者与肝功能正常受试者中的暴露量相似。本品在中度（Child-Pugh B 级）和重度（Child-Pugh C 级）肝功能损害患者中观察到的总暴露量（AUC）增加至两倍（参见【用法用量】）。当考虑未结合暴露量时，本品在中度和重度肝功能损害患者中的总暴露量可能会增加至 3 倍（参见【用法用量】）。

### Gilbert 综合征

尚未在 Gilbert 患者中评价本品。本品肝脏转化的主要途径是葡萄糖醛酸化，应由主治医生在考虑个体获益-风险后做出治疗决策。

### 肾功能损害

本品的肾脏清除率极低。一项专门的临床研究结果显示，与匹配的健康受试者相比，重度肾功能损害（ $eGFR \leq 29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）患者的暴露量（ $AUC_{inf}$ ）增加了 29%， $C_{max}$  增加了 21%， $CL/F$  降低了 22%。这些差异处于本研究两个队列中观察到的参数变异范围内（25%-49%），也处于之前的患者临床研究中观察到的变异范围内，因此这些差异不太可能具有临床相关性。

关于肾功能损害对本品与恩考芬尼联合使用的药代动力学影响，尚未进行临床评估。

## 【临床试验】

### **BRAF<sup>V600E</sup> 突变型晚期非小细胞肺癌 - 研究 ARRAY-818-202-PHAROS**

在一项 II 期、开放性、多中心、非对照性研究（研究 ARRAY-818-202，PHAROS）中研究了本品与恩考芬尼联合治疗的安全性和有效性。要求患者患有经组织学证实的 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型、ECOG 体能状态为 0 或 1、疾病可测量的转移性 NSCLC。存在转移性疾病的患者既往接受过 0 或 1 线全身治疗。既往使用 BRAF 抑制剂或 MEK 抑制剂的患者禁止入组研究。

根据当地实验室检测确定的肿瘤组织或血液中 BRAF<sup>V600E</sup> 突变（例如 ctDNA 基因检测）情况入组患者。使用 Foundation One CDx-F1CDx（组织）检测方法，对入组时采集的存档或新鲜肿瘤组织的 BRAF<sup>V600E</sup> 突变状态（即任何具有 V600E 蛋白效应的短序列变异）进行中心确认。

通过 F1CDx 的检出限（LoD）研究，使用命中率方法（定义为最低水平检测率 $\geq 95\%$ ）评价短序列变异的变异等位基因频率（VAF），评估分析灵敏度。对于 F1CDx，替换突变的中位 LoD 为 3.2% VAF。

共 98 例患者入组，接受本品 45 mg 口服每日两次和恩考芬尼 450 mg 口服每日一次联合治疗。患者持续接受治疗直至出现疾病进展或不可耐受的毒性。

主要有效性结局指标为客观缓解率（ORR），由独立放射学审查委员会（IRR）根据 RECIST v1.1 进行评价。次要终点包括缓解持续时间（DoR）、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。初治患者 18.2 个月和既往经治患者 12.8 个月（PFS 的中位随访时间）的主要分析结果如下所示。

在入组本研究的 98 例患者中，59 例（60.2%）患者为初治患者。患者的中位年龄为 70 岁（47-86 岁），53%为女性，88%为白人，30%从未吸烟。74%的受试者基线 ECOG 体能状态为 1（初治人群中 67.8%的受试者基线 PS 为 1，既往经治人群中 82.1%的受试者基线 PS 为 1）。所有患者均有转移性疾病，其中 8%在基线时有脑转移，97%有腺癌。

在主要分析时，初治患者的中位暴露持续时间为 15.1 个月，既往经治患者为 5.4 个月。在总体人群中，本品和恩考芬尼的中位相对剂量强度（RDI）分别为 95.4%和 99.2%。

在主要分析时，初治人群中 74.6%的受试者（95% CI: 61.6, 85.0）达到主要终点 IRR 评估的 ORR，包括 9 例（15.3%）CR 和 35 例（59.3%）PR。

既往经治人群中 46.2%的受试者(95% CI:30.1, 62.8)达到 IRR 评估的 ORR，包括 4 例（10.3%）CR 和 14 例（35.9%）PR。

随访 10 个月后的更新结果（初治患者的中位暴露持续时间为 16.3 个月，既往经治患者为 5.5 个月）参见表 4。

**表 4：研究 ARRAY-818-202：有效性结果**

	贝美替尼联合恩考芬尼	
	初治 (N=59)	既往经治 (N=39)
<b>总缓解率（ORR）（根据 IRR）</b>		
ORR, % (95% CI)	75% (62, 85)	46% (30, 63)
CR, %	15%	10%
PR, %	59%	36%
<b>缓解持续时间（DoR）（根据 IRR）</b>	N=44	N=18
中位 DoR, 月（95% CI）	40.0 (23.1, NE)*	16.7 (7.4, NE)*
DoR≥12 个月, %	64%	44%

\*敏感性分析将新抗癌治疗视为疾病进展和死亡以外的事件，在初治患者中结果为 23.1 个月（14.8; NE），在经治患者中为 12.0 个月（6.3; NE）。

N=患者数量；ORR=客观缓解率；CI=置信区间；CR=完全缓解；PR=部分缓解；DoR=缓解持续时间；IRR=独立放射学审查；NE=无法估计

在中国开展了一项本品联合恩考芬尼的 II 期研究 W00090GE203-OCEAN II，共入组 63 例携带 BRAF<sup>V600E</sup> 突变的转移性 NSCLC 中国患者（包括初治和既往经治患者），其疗效和安全性结果与全球 II 期研究 ARRAY-818-202-PHAROS 的结果趋势类似。

## 【药理毒理】

### 药理作用

贝美替尼是一种丝裂原活化蛋白激酶激酶 1（MEK1）和 2（MEK2）的可逆性抑制剂。MEK 蛋白是细胞外信号相关激酶（ERK）通路的上游调节因子。在体外，贝美替尼可抑制无细胞系统中 ERK 磷酸化以及 BRAF 突变的人黑色素瘤

细胞系细胞活力和 MEK 依赖的磷酸化。在 BRAF 突变小鼠异种移植瘤模型中，贝美替尼可抑制体内 ERK 磷酸化和肿瘤生长。

贝美替尼和恩考芬尼可分别靶向 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路中两种不同的激酶。相比于药物单用，贝美替尼和恩考芬尼联合用药在体外 BRAF 突变阳性的细胞系中表现出更强的抗增殖活性，在体内 BRAF *V600E* 突变人黑色素瘤小鼠异种移植瘤模型中表现出更强的肿瘤生长抑制活性。此外，在 BRAF *V600E* 突变人黑色素瘤小鼠异种移植瘤模型中，贝美替尼和恩考芬尼联合用药相比于药物单用可推迟耐药的出现。在来源于患者的 BRAF *V600E* 突变 NSCLC 小鼠异种移植瘤模型中，与贝美替尼单用相比，贝美替尼和恩考芬尼联合用药表现出更强的肿瘤生长抑制活性。相比于药物单用，停止给药后联合用药可见肿瘤生长推迟作用增强。

## 毒理研究

### 遗传毒性

贝美替尼 Ames 试验、哺乳动物细胞染色体畸变试验和大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

### 生殖毒性

贝美替尼未在动物中开展单独的生育力试验。在大鼠和猴一般毒理学试验中，雄性和雌性动物生殖器官均未见明显病变。在生殖毒性试验中，大鼠于器官发生期给予贝美替尼，在  $\geq 30$  mg/kg/天（以 AUC 计，约为临床推荐剂量每日 2 次 45 mg 暴露量的 37 倍）剂量下可见母体毒性、胎仔重量降低、未骨化增加。妊娠兔于器官发生期给予贝美替尼，在  $\geq 10$  mg/kg/天（以 AUC 计，约为临床推荐剂量每日 2 次 45 mg 暴露量的 5 倍）剂量下可见母体毒性、胎仔体重降低、畸形增加、着床后丢失及整体妊娠丢失发生率增加。在贝美替尼 20 mg/kg/天（以 AUC 计，低于临床推荐剂量每日 2 次 45 mg 暴露量的 8 倍）剂量下，可见胎仔心室间隔缺损和肺动脉干异常。

### 致癌性

贝美替尼尚未开展致癌性试验。

## 【贮藏】

密封，不超过 30℃ 保存。

请在原包装中保存以防受潮。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

**【包装】**

聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔制成的泡罩包装  
12片/板，7板/盒。

**【有效期】**

36个月

**【执行标准】**

**【批准文号】**

**【上市许可持有人】**

名称：PIERRE FABRE MEDICAMENT

注册地址：Les Cauquillous, 81500 Lavaur, France

邮政编码：81500

电话号码：+33 (0) 5 63 58 88 00

网址：www.pierre-fabre.com

**【生产企业】**

企业名称：ALMAC Pharma Services Limited

生产地址：Seagoe Industrial Estate Portadown Craigavon BT63 5UA United  
Kingdom (Northern Ireland)

邮政编码：BT63 5UA

电话号码：+44 (0) 28 3836 3363

网址：www.almacgroup.com

**【包装企业】**

企业名称：PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

包装地址：Site Progipharm, rue du Lycée, 45500, GIEN, France

邮政编码：45500

电话号码：+ 33 (0)2 38 29 33 00

网 址: [www.pierre-fabre.com](http://www.pierre-fabre.com)

**【境内责任人】**

名 称: 皮尔法伯(上海)医疗科技有限公司

注册地址: 上海市黄浦区汝南街 63 号 404-58 单元

邮政编码: 200023

电话号码: 400 6908 368

网 址: [www.pierre-fabre.com/zh-cn](http://www.pierre-fabre.com/zh-cn)