

MEKINIST® TABLET 麥欣霓膜衣錠

Trametinib

2mg /tab

專業人員版 | 洪維宏藥師撰寫

常見適應症 (於 2013 年 FDA 允許上市)

➤ 藥物歷史故事：

細胞中許多重要蛋白質和細胞生長訊息傳遞有關，某些癌細胞增生與 BRAF-MEK-ERK 路徑過度活化有關，MEK inhibitor 搭配 BRAF inhibitor 就此開始發展。此藥最早使用於黑色素瘤，從轉移性慢慢推展到輔助性療法皆有看到長期的存活率。陸續在非小細胞肺癌及甲狀腺未分化癌也看到效果。在美國國家癌症中心推展的 NCI-MATCH(The Molecular Analysis for Therapy Choice)大型臨床試驗及 ROAR bucket trial 告訴我們，固體腫瘤帶有 BRAF V600 mutation 都可能對此類藥品有效，因此，未來可持續關注後續結果的發表。

➤ 常用適應症：

■ 黑色素瘤 (2013)

1. 輔助性療法(adjuvant treatment):與 dabrafenib 併用於 BRAF V600E 或 BRAF V600K 突變且具有淋巴結侵犯切除後病人
2. 不可切除或轉移性黑色素瘤: 單用或與 dabrafenib 併用於 BRAF V600E 或 BRAF V600K 突變之病人

- 轉移性非小細胞肺癌 (2017)：與 dabrafenib 併用於 BRAF V600E 突變之病人
- 固體癌症(2022)：與 dabrafenib 併用於 BRAF V600E 突變之成人或六歲以上之兒童，曾經接受前線治療疾病仍進展，且無其他治療選項
- 局部晚期或轉移性甲狀腺未分化癌 (2018)：與 dabrafenib 併用於 BRAF V600E 突變之病人，且無其他治療選項
- *Trametinib 不可用在大腸直腸癌，因大腸直腸癌對 BRAF 抑制具有天生抗性

US FDA 適應症	試驗設計	試驗結果	用法劑量
Anaplastic thyroid carcinoma, Locally advanced or metastatic,, in combination with dabrafenib	<u>Open label, single arm, phase 2 trial</u> dabrafenib + trametinib (n=16) Journal of Clinical Oncology 36.1 (2018): 7.	ORR 69%(95% CI, 41-89%) medium DOR, PFS, OS were not reached at the time of data cutoff. Kaplan-Meier estimates at 12 months the results were 90%, 79%, and 80%, respectively. 3/4 AE: fatigue, anemia, diarrhea, hyperglycemia	dabrafenib (150 mg twice daily)+ trametinib (2 mg once daily) until disease progression, unacceptable toxicity, death, or discontinuation for any other reason.
Melanoma, Adjuvant, following complete resection,in combination with dabrafenib	<u>Double blind, phase 3, RCT</u> dabrafenib + trametinib (D+T, n=438) vs two matched placebo (n=432) N Engl J Med 2017; 377(19):1813-1823.	D+T vs Placebo 3-yr RFS: 58% vs 39%, p<0.001 3-yr OS: 86% vs 77%, p=0.0006 3/4 AE: pyrexia, fatigue, elevated AST/ALT, hypertension	dabrafenib (150 mg twice daily)+ trametinib (2 mg once daily) treated for 12 months.

Melanoma, Unresectable or metastatic, in combination with dabrafenib	<u>Double blind, phase 3, RCT</u> dabrafenib + trametinib (D+T, n=211) vs dabrafenib + placebo (D+p, n=212) N Engl J Med 2014; 371(20):1877-1888.	D+T vd D+p OS: 97 vs 85% at the time of analysis, medium not reached. mPFS: 9.3 vs 8.8 months, p=0.03 ORR 67 vs 51%, p=0.002 3/4 AE: pyrexia, fatigue, elevated AST/ALT	dabrafenib (150 mg twice daily)+ trametinib (2 mg once daily) until disease progression, unacceptable toxicity, death, or discontinuation for any other reason.
Non-small cell lung cancer, Metastatic with BRAF V600E mutation, in combination with dabrafenib	<u>Open label, single arm, phase 2 trial</u> dabrafenib + trametinib (D+T, n=59) Lancet Oncol 2016; 17(7):984-993.	ORR 63.2% (95% CI 49.3–75.6) PFS 9.7 months (95% CI 6.9–19.6) DOR 9.0 months (95% CI 6.9–18.3) 6 month OS: 82% 3/4 AE: pyrexia, anemia, neutropenia, hyponatremia	dabrafenib (150 mg twice daily)+ trametinib (2 mg once daily)) in continuous 21-day cycles until disease progression, unacceptable adverse events, withdrawal of consent, or death

Solid tumor, Unresectable or metastatic, with BRAF V600E mutation, in combination with dabrafenib,	<u>Open-label, single-arm, phase 2, basket trial</u> dabrafenib + trametinib (9 cohorts, up to 25 pts each) Subbiah, Vivek, et al. "ROAR: a phase 2, open-label study in patients (pts) with BRAF V600E-mutated rare cancers to investigate the efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) combination therapy." (2016): TPS2604-TPS2604. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02034110	<u>Glioma cohort</u> ORR (33% in high grade glioma; 69% in low grade glioma) The Lancet Oncology 23.1 (2022): 53-64. <u>Biliary tract cancer cohort</u> ORR (17%) The Lancet Oncology 21.9 (2020): 1234-1243. *The results are still reporting 3/4 AE: fatigue, headache, neutropenia, pyrexia.	dabrafenib (150 mg twice daily)+ trametinib (2 mg once daily) until disease progression, unacceptable toxicity, or death.
---	---	---	--

* RFS:relapse-free survival; ORR: overall response rate ;mEFS: median event free survival; OS: overall survival; AE: adverse events; DOR: duration of response

作用機轉

Trametinib 抑制 MEK 激酶，此細胞訊號調控細胞分裂，抑制此激酶可減緩癌細胞分裂，造成細胞凋亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低致吐風險（低於 10%的病人會發生嘔吐）
- 抑制血球生長程度：貧血（38%；3/4 級：2%）

注意事項及常見副作用

- 心血管系統：水腫(包含周邊水腫<32%), 低血壓(15%)
- 皮膚系統：痤瘡型丘疹(19%), 皮疹(57%), 皮膚乾燥(11%)
- 內分泌與代謝系統：低白蛋白血症(42%)
- 中樞神經系統：頭暈（14%）、疲勞（32%）、頭痛（18%）
- 胃腸道消化系統：腹痛（13%）、腹瀉（43%）、口腔黏膜炎（15%；3/4 級：2%）
- 目前藥物都可以減緩減緩這些副作用。
- 血液系統：出血（13%；3/4 級：<1%），淋巴水腫（≤32%；3/4 級：1%）
- 肝臟系統：肝指數升高 (GOT/GPT)（39%/24%）。鹼性磷酸酶(ALP)上升 (24%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)或死亡(5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能調整
 - eGFR ≥15 mL/minute/1.73 m²：仿單無建議劑量，但 eGFR ≥15 mL/minute/1.73 m² 可能不會影響到 trametinib 濃度

- eGFR ≤15 mL/minute/1.73 m²：仿單無建議劑量。

➤ 肝功能不全

- 輕度(bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or bilirubin >1 to 1.5 times ULN with any AST)：不需要調整劑量
- 中(bilirubin >1.5 to 3 times ULN and any AST)、重度(bilirubin >3 to 10 times ULN and any AST)：仿單無建議劑量。
- 小型的藥物動力學試驗中觀察到，在中度肝功能不全的病人使用 1.5 或 2 mg 無觀察到與劑量相關之副作用。而在重度肝功能不全病人使用 1 mg，無觀察到與劑量相關之副作用；但在重度肝功能不全病人使用 1.5 mg，兩位病人中有一位發生三級的痤瘡型丘疹。

➤ 依據副作用調整：

起始劑量	2 mg once daily
第一次調降劑量	1.5 mg once daily
第二次調降劑量	1 mg once daily
若無法耐受 1 mg 之劑量則永久停藥。	

➤

副作用	嚴重程度	劑量調整
心肌病變 (心衰竭)	無症狀，LVEF 比基礎值減少≥10%，且降至標準值以下	暫停 trametinib 四週，若四週內 LVEF 恢復，可降一階劑量重新開始使用。若無恢復，則永久停藥。
	有症狀之心肌病變	永久停藥。
	LVEF 比基礎值減少≥20%，且降至標準值以下	

皮膚毒性	二級已上無法耐受之副作用或三、四級副作用	暫停 trametinib 三週，若三週內恢復，可降一階劑量重新開始使用。若無恢復，則永久停藥。
	新發生之皮膚惡性腫瘤	不須調整 trametinib。
	嚴重皮膚不良反應	永久停藥。
發燒	38-40°C	暫停 trametinib 直到發燒緩解，可維持原劑量或降一階劑量重新開始。
	40°C以上合併有低血壓、顫抖、缺水或腎衰竭	暫停 trametinib 直到發燒緩解後 24 小時，可降一階劑量重新開始或永久停藥。若重新開始，可預防性給予退燒藥。若仍發燒持續三天，可考慮給與類固醇 5 天(劑量等於每天 10 mg prednisone)。
出血	三級出血(需要輸血)	暫停 trametinib 直到出血緩解。若出血恢復，可降一階劑量重新開始；若無恢復，則永久停藥。
	四級出血(危及生命)	永久停藥。
眼睛毒性	葡萄膜炎	不須調整 trametinib。
	視網膜剝離	暫停 trametinib 三週，若三週內恢復，可維持原劑量或降一階劑量重新開始使用。若無恢復，則永久停藥。
	視網膜靜脈阻塞	永久停藥。

肺部毒性	新發現或惡化之肺部症狀(咳嗽、呼吸困難、缺氧、肋膜浸潤等)	暫停 trametinib 且評估
	間質性肺炎	永久停藥。
靜脈栓塞	輕微之深層靜脈栓塞或非栓塞	暫停 trametinib 三週，若三週內恢復至一級，可或降一階劑量重新開始使用。若無恢復，則永久停藥。
	危及生命之肺栓塞	永久停藥。
其他	二級已上無法耐受之副作用或三級副作用	暫停 trametinib，若恢復至一級，可或降一階劑量重新開始使用。若無恢復，則永久停藥。
	四級副作用，首次發生	暫停 trametinib 直到恢復至一級，可或降一階劑量或永久停藥。
	四級副作用，再次發生	永久停藥。
	後續發生	暫停治療直到副作用恢復至第一級以下或原先數值，重新開始時降低劑量。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

副作用	處理
心肌病變(心衰竭)	心肌病變包含心衰竭可能發生在使用 trametinib 之病人(包含與 dabrafenib 共同使用)
皮膚毒性	嚴重之皮膚毒性可能發生，包含 Stevens-Johnson syndrome 或 eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

發燒	■ 嚴重的發燒反應合併低血壓、顫抖、脫水或腎衰結可能發生在同時使用 trametinib 和 dabrafenib 的病人 ■ 此反應可能來自於增加發炎反應之細胞激素的分泌，以及刺激樹突細胞之活化。 The Lancet. Oncology 20.12 (2019): 1637-1638.
腸胃道副作用	嚴重之腸炎與胃腸穿孔可能發生於單用 trametinib 及併用 dabrafenib 的病人
出血	有症狀之出血或重要器官出血包含胃腸出血及腦出血可能發生於單用 trametinib 及併用 dabrafenib 的病人
高血糖	3/4 級高血糖可能發生於 trametinib 及併用 dabrafenib 的病人
高血壓	可能引起高血壓
惡性腫瘤	■ 過去單用 dabrafenib 時有發生病人出現新診斷肢皮膚惡性腫瘤的案例，trametinib 及併用 dabrafenib 的病人也可能發生 ■ 惡性腫瘤種類: ✓ 基底細胞瘤約佔 3% ✓ 皮膚鱗狀細胞癌及角質棘皮瘤佔少部分 ✓ 新發生之黑色素瘤較為少見 ✓ 也有報告產生非皮膚之惡性腫瘤
眼睛毒性	■ 眼部病變包含視網膜剝離或視網膜鏡脈阻塞可能發生在使用 trametinib 的病人(少見) ■ 視網膜剝離位置可能發生在雙眼及多處(中央黃斑區或視網膜其他部分) ■ 視網膜鏡脈阻塞可能導致黃斑部水腫、視力下降、血管新生或青光眼。
肺部毒性	臨床試驗中有觀察到間質性肺炎，注意肺部症狀如咳嗽、呼吸困難、缺氧、肋膜積水。

靜脈栓塞	■ 靜脈栓塞事件可能發生在同時使用 trametinib 和 dabrafenib 的病人 ■ 若有發生呼吸困難、胸痛、下肢腫脹請立即就醫
------	--

藥物交互作用

- Trametinib 可能增加 Dabrafenib 副作用, Risk C: Monitor therapy
- 存在某些藥物交互作用，請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息

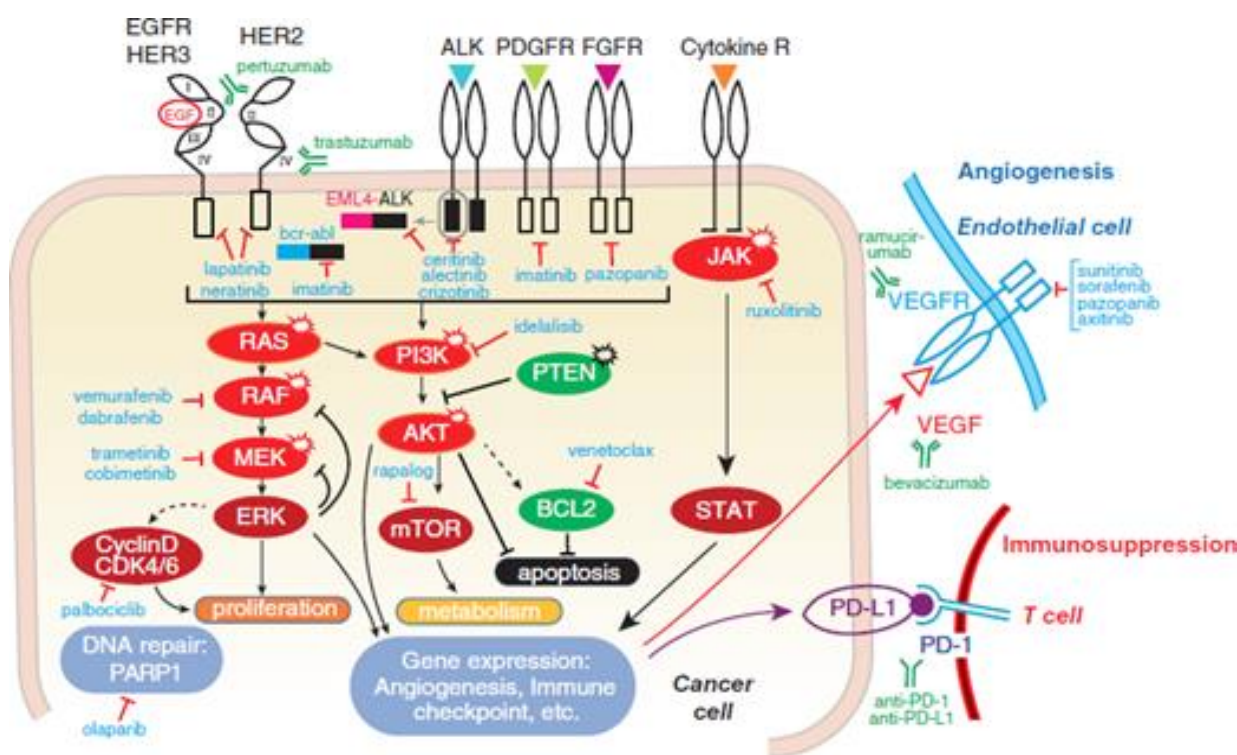
臨床監測項目

- 開始治療前須確認 BRAF V600K or V600E 基因變異
- 肝功能: 開始前與治療中定期監測
- 左心室射出分率(LVEF): 開始前及一個月後，後續每 2 至 3 個月
- 若有發生視覺異常，須進行視覺檢查
- 監測肺部副作用相關症狀(咳嗽、呼吸困難等)
- 監測皮膚相關副作用
- 監測血壓、出血、腹瀉或腸炎
- 適孕年齡者治療開始前須做懷孕檢測
- 與 Dabrafenib 共用者須開始前與治療中定期監測血糖、發燒症狀。每 2 個月進行皮膚檢查直到停藥後 6 個月。監測血栓相關症狀、皮膚及非皮膚之惡性腫瘤及紅膜炎或葡萄膜炎
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Trametinib 是一個可逆、具選擇性的 mitogen-activated extracellular kinase (MEK) 1 and 2 激酶抑制劑。MEK 是在 MAPK/ERK 細胞訊號中的一個蛋白質激酶，此訊號調控細胞分裂，癌細胞因此訊號過度活化，而造成不斷的細胞分裂。

Trametinib 與 BRAF inhibitor，如 dabrafenib 併用，可抑制此細胞訊號，減緩癌細胞分裂，讓癌細胞凋亡。



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

藥師小叮嚀

1. 本藥會因食物影響吸收，請在餐前一小時或餐後兩小時空腹服用
2. 此藥品需整粒吞服，請不要將錠劑切開、磨粉或咀嚼。
3. 忘記服藥：若在 12 小時內想起來，請盡速補吃；若超過原用藥時間 12 小時，直接等隔天服藥時間再服用下一次的藥量即可(千萬不要一次吃雙倍藥量)。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 4 個月應採有效避孕措施並避免哺乳。
6. 使用此藥期間，請注意以下副作用
 - 若有發生平時活動時會喘，請進行心臟檢查
 - 若有發生視覺異常，須進行視覺檢查
 - 注意是否有發生長期無法改善之咳嗽、呼吸困難
 - 注意是否有嚴重之皮膚疹
 - 注意是否有腹痛、黑便血便、突然的劇烈頭痛、嚴重腹瀉等
 - 注意是否有胸痛、呼吸困難或下肢水腫症狀
7. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
8. 臨床監測項目：
 - 治療開始前: BRAF V600K or V600E 基因變異、左心室射出分率、肝功能、乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、懷孕檢測
 - 治療期間: 定期監測左心室射出分率、肝功能、血壓以及上述副作用症狀
 - 與 Dabrafenib 共用者須開始前與治療中定期監測血糖、發燒症狀。每 2 個月進行皮膚檢查直到停藥後 6 個月