

核准日期：2021年06月22日

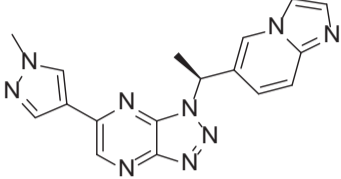
修改日期：

赛沃替尼片说明书

本品为附条件批准，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【**商品名称**】
通用名称：赛沃替尼片
商品名称：沃瑞沙[®]/ORPATHYS[®]
英文名称：Savolitinib Tablets
汉语拼音：Saiwotini Pian

【**成份**】
本品主要成分为赛沃替尼。
化学名称：1-[(1S)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙基]-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡嗪
化学结构式：



分子式：C₁₇H₁₅N₉
分子量：345.36

【**性状**】
薄膜衣片，除去包衣后显白色至黄色。

【**适应症**】
本品用于含铂化疗后疾病进展或不耐受标准含铂化疗的、具有间质-上皮转化因子（MET）外显子14跳变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者。
本适应症是基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于后续开展的确定性试验的临床获益。

【**规格**】
(1) 100mg； (2) 200mg。

【**用法用量**】
本品需在有肿瘤治疗经验的医生指导下使用。使用本品治疗前必须明确有经充分验证的检测方法检测到MET外显子14跳变阳性。

推荐剂量和服用方法
对于体重≥50公斤的患者，建议起始剂量为600mg，每日一次口服，直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。
对于体重<50公斤的患者，建议起始剂量为400mg，每日一次口服，直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。
建议每日相同时段在餐后即刻服用本品。

剂量调整
医生应在患者用药过程中密切监测，根据患者个体的安全性和耐受性调整用药，包括暂停本品、降低剂量或永久停用本品。

本品的剂量调整建议参见表1，不良反应导致治疗调整的建议参见表2。

表 1 赛沃替尼剂量调整建议

剂量水平	赛沃替尼每日口服剂量	
起始剂量	600mg每日一次（体重≥50kg）	400mg每日一次（体重<50kg）
剂量水平-1（第一次减量）	400mg每日一次	300mg每日一次
剂量水平-2（第二次减量）	300mg每日一次	200mg每日一次
剂量水平-3（第三次减量）	200mg每日一次	-

表 2 赛沃替尼不良反应导致治疗调整的建议

不良反应	赛沃替尼治疗调整
肝毒性	
<ul style="list-style-type: none">ALT 或 AST > 8×ULN 且合并 TBIL 升高超过基线水平或 ULN ALT 或 AST > 5×ULN 持续 > 2 周且合并 TBIL 升高超过基线水平或 ULN ALT 或 AST > 3×ULN 并且（TBIL > 2×ULN 或 INR > 1.5，在未使用升高 INR 的抗凝剂的情况下） AST 或 ALT > 3×ULN 伴明显乏力、恶心、呕吐、上腹痛或腹胀、发热、皮疹和 / 或嗜酸性粒细胞 > 5% 再次发生 ALT 或 AST > 5×ULN 再次发生 ALT 或 AST > 3～5×ULN 且合并 TBIL > 1.5～2×ULN	<ul style="list-style-type: none">永久停用本品
<ul style="list-style-type: none">ALT 或 AST > 5×ULN 且 TBIL 不高于基线水平或 ULN ALT 或 AST > 3×ULN，TBIL 升高至 1.5～2×ULN 再次发生 ALT 或 AST > 3～5×ULN 但 TBIL 不高于基线水平或 ULN	<ul style="list-style-type: none">暂停本品，重复肝功能检测，每周两次 <ul style="list-style-type: none">如果在1周内恢复至1级（接近基线水平）或基线水平，下调1个剂量水平用药，重复肝功能检测1周，每周两次 否则，永久停用本品
过敏反应	
<ul style="list-style-type: none">急性严重过敏反应或严重速发过敏反应（包括速发过敏反应性休克）	<ul style="list-style-type: none">永久停用本品
<ul style="list-style-type: none">其他过敏反应	<ul style="list-style-type: none">建议医生的指导下尽快开始抗过敏治疗，同时： <ul style="list-style-type: none">永久停用 或 暂停本品，直至病情恢复。只有在医生认为继续使用本品的受益超过风险、并预防使用抗过敏治疗至少24小时的前提下，才可下调1个剂量水平恢复用药（请参考【注意事项】）
其他	
<ul style="list-style-type: none">CTCAE 3 级或 4 级毒性	<ul style="list-style-type: none">暂停本品，直至恢复至 1 级，下调 1 个剂量水平恢复用药 否则，永久停用本品

缩略语：ALT=丙氨酸氨基转移酶；AST=天门冬氨酸氨基转移酶；CTCAE=常见不良反应事件评价标准；INR=国际标准化比率；TBIL=总胆红素；ULN=正常值上限。

备注：不良反应的严重程度采用美国国立癌症研究所（NCI）常见不良事件评价标准（CTCAE）4.03版进行分级。

特殊患者人群

肝功能不全
轻度肝功能不全的患者（总胆红素<ULN和ALT或AST>ULN；或1.5×ULN>总胆红素>ULN以及任意水平ALT或AST）服用本品无需调整起始剂量。目前尚无中度和重度肝功能不全患者（总胆红素>1.5×ULN以及任意水平ALT或AST）的研究数据，因此中重度肝功能不全患者应在医生指导下慎用本品，并严密监测其肝功能（参见【药代动力学】）。

肾功能不全
轻度和中度肾功能不全患者服用本品无需调整起始剂量。目前尚无重度肾功能不全患者

的研究数据，重度肾功能不全患者应在医生指导下谨慎服用本品，并严密监测其肾功能（参见【药代动力学】）。

儿童患者
尚无本品用于18岁以下儿童或青少年患者的临床数据。
老年患者
年龄≥65岁患者无需调整起始剂量。

【**不良反应**】
本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能由本品引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床研究是在各种不同条件下进行的，在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

赛沃替尼的安全性数据来自于5项临床试验，总计有345例肿瘤患者接受本品单药治疗，其中有338例患者〔含关键性II期研究的70例MET外显子14跳变的非小细胞肺癌患者（肺肉瘤样癌和其他非小细胞肺癌）〕暴露于推荐剂量及以上（≥400mg，每日一次）剂量水平。在接受≥400mg剂量的患者中，20.4%的患者因不良反应而暂停治疗；导致暂停治疗的不良反应（≥1%）为水肿（4.7%）、恶心（3.6%）、呕吐（3.6%）、发热（3.8%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（2.4%）、丙氨酸氨基转移酶升高（2.1%）、疲乏/乏力（1.8%）、食欲减退（1.5%）、贫血（1.5%）、皮疹（1.5%），以及肝功能异常（1.2%）。15.4%的患者因不良反应而减量；导致减量的不良反应（≥1%）为水肿（4.4%）、丙氨酸氨基转移酶升高（3.6%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（3.3%）、恶心（1.5%）、疲乏/乏力（1.2%）、发热（1.2%），以及肝功能异常（1.2%）。11.8%的患者（40例）因不良反应而永久停药；导致永久停药的不良反应（≥1%）为肝功能异常（3.8%）、呕吐（1.5%）、丙氨酸氨基转移酶升高（2.1%），疲乏/乏力（1.2%）、水肿（1.2%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（1.2%），以及严重过敏反应（1.2%）。

在接受≥400mg剂量的患者中，常见（≥10%）不良反应为恶心（44.7%）、水肿（40.5%）、疲乏/乏力（31.1%）、呕吐（31.1%）、食欲减退（21.0%）、低白蛋白血症（17.2%）、贫血（16.6%）、发热（15.7%）、腹泻（13.6%），以及肝功能异常（11.8%）。

常见（≥10%）实验室检查异常包括天门冬氨酸氨基转移酶升高（18.0%）和丙氨酸氨基转移酶升高（16.3%）。

在接受≥400mg剂量的患者中发生的不良反应详见表3。

不良反应	赛沃替尼（≥400mg）（N=338）	
	所有级别（%）	≥3级（%）
胃肠道系统疾病		
恶心	44.7	1.5
呕吐 ¹	31.1	1.5
腹泻 ²	13.6	0.6
全身性疾病及给药部位各种反应		
水肿 ³	40.5	3.8
疲乏/乏力	31.1	4.4
发热 ⁴	15.7	1.2
代谢及营养类疾病		
食欲减退	21.0	1.2
低白蛋白血症 ⁵	17.2	1.2
血液及淋巴系统疾病		
贫血 ⁶	16.6	3.3
肝胆系统疾病		
肝功能异常 ⁷	11.8	5.6
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 ⁸	9.5	0.6
免疫系统疾病		
严重超敏反应 ⁹	1.5	1.2
各类检查		
天门冬氨酸氨基转移酶升高	18.0	6.2
丙氨酸氨基转移酶升高	16.3	5.9
碱性磷酸酶升高	7.1	0
胆红素升高	7.1	0.6
γ-谷氨酰转移酶升高	4.7	1.2
心电图QT间期延长	3.0	0

本说明书在确定不良反应的发生率时采用的是报告的所有不良事件（无论相关性）的发生率。

- 呕吐包括呕吐、干呕；
- 腹泻包括腹泻、排便频率增加；
- 水肿包括外周水肿、水肿、面部水肿、外周肿胀、肿胀、局部水肿、眼睑水肿、全身性水肿、阴囊水肿、睾丸水肿、牙龈肿胀、眼水肿、生殖器水肿、阴茎水肿；
- 发热包括发热、流感样症状、寒战、体温升高、高热；
- 低白蛋白血症包括白蛋白降低、低白蛋白血症；
- 贫血包括贫血、血红蛋白降低、红细胞计数下降；
- 肝功能异常包括肝功能异常、药物诱导的肝损伤、肝损伤、肝病损、肝性脑病、肝毒性、肝脏疾病；
- 皮疹包括皮疹、斑丘疹、药疹、丘疹、红斑性药疹、痒疹性皮疹、水泡疹、痤疮样皮炎、过敏性皮炎、皮炎、多形性红斑、中毒性皮疹；
- 严重超敏反应包括药物性超敏反应、速发过敏反应性休克、超敏反应。

特定的不良反应
肝毒性
在接受≥400mg剂量的患者中，肝毒性主要表现为天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、低白蛋白血症、肝功能异常、胆红素升高、碱性磷酸酶升高等肝功能检查异常，大多数为1～2级；发生率>1.5%的≥3级的肝毒性事件包括天门冬氨酸氨基转移酶升高（6.2%）、丙氨酸氨基转移酶升高（5.9%）、肝功能异常（5.6%）。从开始服药到不良反应发生的中位时间为31天。另外，在肝毒性事件中，药物诱导的肝损伤（DILI）（所有级别）的发生率为1.2%，≥3级的DILI的发生率为0.9%。在所有肝毒性事件中，有1例（0.3%）致死性病例。

发热
在接受≥400mg剂量的患者中，发热相关事件主要表现为发热、寒战、高热和流感样症状等，从开始服药到不良反应发生的中位时间为20天，大部分为1～2级，没有死亡的病例报告。

严重过敏反应
在接受≥400mg剂量的患者中，符合严重不良事件标准的过敏反应包括药物性超敏反应（0.9%）、速发过敏反应性休克（0.3%）、超敏反应（0.3%），从开始服药到不良反应发生的中位时间为15天，没有死亡病例报告。

水肿
在接受≥400mg剂量的患者中，水肿相关事件包括外周水肿、水肿、面部水肿、外周肿胀、肿胀等，从开始服药到不良反应发生的中位时间为50天，大多数为1～2级；发生率>1.5%的3级水肿事件仅包括外周水肿（2.4%），没有死亡病例报告。

【**禁忌**】
有本品严重过敏史者或对本品任何成分过敏者禁用。
妊娠、哺乳期妇女禁用。

