



后前3个月内每周监测。3个月后可根据肝功能检查的结果调整监测频率，如每2-3周评估肝功能，必要时调整剂量或停用本品。（参见【用法用量】中的“剂量调整”）

**严重过敏反应**

临床研究中，从开始接受本品至发生严重过敏反应的中位时间为15天（范围10～90天）。

临床研究中观察到本品可引起发热、寒战和流感样症状，从开始接受本品至发热的时间为20天（范围1～620天）。

本品引起过敏反应（表现为一系列症状，包括但不限于：药物相关性发热、皮肤过敏反应、肝酶升高、血细胞下降、肌痛/关节痛）。这些反应可在用药后数天至数周内发生，但大多发生在用药后六周内。

临床研究中观察到某些开始表现为过敏反应的患者短期停药后，当恢复本品治疗时会出现急性严重过敏反应，包括速发过敏反应。

患者疑似发生本品相关过敏反应（排除已确认的感染病因）时，应根据患者具体病情给予相应的治疗（如抗组胺药、糖皮质激素、退热药等）并停用本品。待症状恢复后，只有在医生认为继续使用本品的受益超过风险时方可减量用药。在恢复本品前至少24小时开始预防 and 伴随应用抗过敏药物（如糖皮质激素和抗组胺药），恢复本品用药当天必须在院内留观24小时，恢复本品用药后需继续使用抗过敏药物至少1周，并由医生判断是否仍需继续使用抗过敏药物。一旦发生急性过敏反应或速发过敏反应，必须立即进行医学干预，并应永久停用本品，参见【用法用量】。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

**避孕**

必须告知育龄女性本品可能伤害胎儿。育龄女性服用本品前需做妊娠检查以排除妊娠。育龄女性需在治疗期间和治疗后1个月内确保有效避孕。

男性患者需在治疗期间和治疗后6个月内确保有效避孕。

**妊娠**

动物研究显示本品具有胚胎和胎儿毒性，尚无本品对孕妇影响的临床研究。不建议在妊娠期间使用本品。

**哺乳**

尚不了解本品及其代谢物是否可经人乳分泌。由于对胎儿的潜在风险，应建议母亲在接受本品治疗过程中避免母乳喂养。

**生育力**

尚无关于本品影响生育力的临床数据，因此本品对男性和女性生育力的影响不详。更多信息请参见【药理毒理】。

**【儿童用药】**

尚无本品用于18岁以下儿童或青少年患者的临床资料，故本品用于18岁以下儿童和青少年的安全性和有效性尚不明确。

**【老年用药】**

在本品当前进行或已完成的临床研究中，共156例老年患者（≥65岁）接受了本品治疗，占暴露总人群的45.2%。与<65岁患者比较，老年患者的用药的安全性特征无明显差异。

**【药物相互作用】**

临床前体外研究显示，赛沃替尼可通过多种代谢酶代谢，主要包括CYP1A2、CYP3A4和CYP3A5等。临床药代动力学研究中，与伊曲康唑200mg每日一次（一种强效CYP3A4抑制剂）合并用药不会对本品的暴露量产生临床显著性影响（血浆药物浓度-时间曲线下面积（AUC）和峰浓度（C<sub>max</sub>）增加均小于15%），因此，CYP3A4抑制剂不太可能对本品的暴露量产生显著影响。在另一项临床药代动力学研究中，合并服用利福平（一种强效CYP3A4诱导剂）600mg每日一次连续8天，会使本品的AUC和C<sub>max</sub>分别降低61%和55%，建议应避免本品和CYP3A4的强诱导剂（如苯妥英、利福平和卡马西平）同时使用。CYP3A4的中度诱导剂（如波生坦、依法韦仑、依曲韦林和莫达非尼）对本品暴露量的影响情况未知，但同样可能降低本品的暴露量，因此本品也应谨慎或尽可能避免与CYP3A4中度诱导剂合用。对于贯叶连翘（St. John's Wort）及其提取物应在本品服用前3周禁服。目前尚无临床试验证实CYP1A2强效抑制剂对本品的影响，因此根据体外试验结果，本品首次服用前1周内及后续服用本品期间，患者应避免使用强效CYP1A2抑制剂。

在体外，赛沃替尼对CYP2C8和CYP2C9具有中等程度的可逆抑制，对CYP2D6和CYP3A4/5有弱的可逆抑制。赛沃替尼代谢产物M2和M3对CYP2C8、CYP2C9和CYP3A4均有抑制作用，M2对CYP1A2和CYP2D6也存在抑制作用。临床药代动力学研究中，本品600mg单次给药与咪达唑仑（一种敏感的CYP3A4/5底物）合用，咪达唑仑暴露量无明显变化（C<sub>max</sub>降低16%，AUC降低小于5%），因此本品可以与与CYP3A4/5底物的药物合用。尚无法排除对CYP2C8、CYP2C9和CYP2D6敏感或治疗窗窄的底物的影响，因此应谨慎服用敏感或治疗窗窄的CYP2C8、CYP2C9和CYP2D6底物的药物，并监测其与赛沃替尼合用可能导致这些药物暴露量的增加所带来的安全性风险。

赛沃替尼和M2对有机阳离子转运体（OCT）2、多药及毒素外排转运蛋白（MATE）1和MATE2K有一定的抑制作用，因此应慎用二甲双胍，并监测由于二甲双胍暴露量增加可能带来的风险。

赛沃替尼对P-糖蛋白（P-gp）有弱的抑制作用，因此应慎用敏感的P-gp底物并监测可能导致的P-gp底物暴露量的增加所带来的安全性风险。

赛沃替尼不太可能与CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C19、CYP2E1、II相代谢酶如葡萄糖醛酸转移酶（UGT）1A1和UGT2B7、乳腺癌耐药蛋白（BCRP）、有机阴离子转运多肽（OATP）1B1和1B3、有机阴离子转运体1和3（OAT1和OAT3）等的底物发生药物相互作用。

在临床药代动力学研究中，合并给予法莫替丁（40mg单次给药）并不会对本品的暴露量产生临床相关性影响（C<sub>max</sub>降低21%，AUC降低小于15%）。本品可与改变胃内pH值的药物合并使用，无需任何限制。

在健康受试者中进行的全面QT研究显示，单次口服赛沃替尼600mg，可能引起相关的QTc延长，且与赛沃替尼浓度存在正相的线性关系。因此应谨慎合用其他可能导致QTc延长的药物，并密切观察可能的安全性风险。

**【药物过量】**

目前尚不清楚过量服用本品可能产生的危害。

本品用药过量没有特定的解毒药。如疑似药物过量，应立即停用本品，对患者进行密切观察，必要时采取最佳支持治疗。

**【临床试验】**

**MET外显子14跳变的非小细胞肺癌**

研究2016-504-00CH1是一项在MET外显子14跳变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者中进行的多中心、单臂、开放的II期研究，评价赛沃替尼单药治疗的治疗、安全性和耐受性。

入组患者为既往接受含铂化疗失败〔疾病进展或毒性不耐受〕或经医生评估不适合进行标准治疗、MET外显子14跳变且EGFR、ALK、ROS1敏感基因变异阴性、经组织学诊断的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（含肺肉瘤样癌和其他非小细胞肺癌）患者。

共70例MET外显子14跳变的非小细胞肺癌患者接受赛沃替尼600 mg或400 mg（依据基线体重）每日一次口服，直至疾病进展或出现不能耐受的毒性。

肿瘤评估标准采用实体瘤疗效评价标准（RECIST）1.1版，肿瘤评估的时间点为每6周进行一次；治疗一年后每12周评估一次。

入组的70例患者全部被纳入全分析集。

入组患者的平均年龄（标准差）为68.9（7.9）岁，其中大部分为高龄（≥65岁的患者占77.1%，≥75岁的患者占22.9%）；男性41例（58.6%）；28例（40.0%）例患者为吸烟者；基线时美国东部肿瘤协作组（ECOG）体力状况评分为0分的患者有12例（17.1%），1分的有57例（81.4%），3分的有1例（1.4%）；疾病分期为IV期的患者有65例（92.9%），其余5例（7.1%）均为III期；病理诊断为肺肉瘤样癌的患者有25例（35.7%），其他非小细胞肺癌的患者为45例（64.3%）；42例（60.0%）患者既往接受过针对晚期肿瘤的抗肿瘤系统药物治疗。

研究的主要疗效终点为独立阅片委员会（IRC）评估的客观缓解率，次要疗效终点包括疾病控制率、无进展生存期、缓解持续时间、起效时间、6个月的无进展生存率和总生存期等。有效性的分析结果见表4。

	<b>全分析集（N=70）</b>
<b>最佳客观缓解，n（%）</b>	
完全缓解	0
部分缓解	30 (42.9)
疾病稳定	27 (38.6)
非完全缓解/非疾病进展 <sup>‡</sup>	1 (1.4)
疾病进展	7 (10.0)
不可评估	5 (7.1)
<b>客观缓解率（95%置信区间）（%）<sup>b</sup></b>	<b>42.9 (31.1, 55.3)</b>
<b>疾病控制率（95%置信区间）（%）<sup>b</sup></b>	<b>82.9 (72.0, 90.8)</b>
<b>缓解持续时间</b>	
出现客观缓解后发生疾病进展或死亡的患者数，n（%） <sup>c</sup>	20 (66.7)
中位数（95%置信区间）（月） <sup>d</sup>	8.3 (5.3, 16.6)
<b>中位起效时间（95%置信区间）（月）<sup>d</sup></b>	<b>1.4 (1.4, 1.5)</b>

	<b>全分析集（N=70）</b>
<b>无进展生存期</b>	
发生疾病进展或死亡的患者数，n（%）	45 (64.3)
中位无进展生存期（95%置信区间）（月） <sup>d</sup>	6.8 (4.2, 9.6)
6个月的无进展生存率（95%置信区间）（%） <sup>e</sup>	52.0 (38.6, 63.8)
12个月的无进展生存率（95%置信区间）（%） <sup>e</sup>	31.9 (20.3, 44.2)
<b>总生存期</b>	
死亡患者数，n（%）	41 (58.6)
中位总生存期（95%置信区间）（月） <sup>d</sup>	12.5 (10.5, 23.6)
12个月的总生存率（95%置信区间）（%） <sup>e</sup>	51.1 (38.6, 62.3)

缩写：IRC = 独立阅片委员会。

数据截止日期：2020年08月03日。

备注：根据方案规定，完全缓解或部分缓解均为经确认的完全缓解或部分缓解。

a. 一例患者经IRC评估基线无可测量病灶，故最佳疗效为非完全缓解/非部分缓解；

b. 客观缓解率或疾病控制率的精确95%置信区间依据Clopper-Pearson方法计算；

c. 百分比基于IRC评估的获得客观缓解的患者数；

d. 采用Kaplan-Meier方法以及基于Brookmeyer-Crowley方法计算双侧95%置信区间；

e. 采用Kaplan-Meier方法和Green-World公式计算，并进行双对数转换。

**【药理毒理】**

**药理作用**

赛沃替尼可选择性抑制MET（Mesenchymal-epithelial transition factor，细胞-间质表皮转化因子）激酶的活性，可抑制MET激酶的磷酸化，对MET基因扩增以及MET 14号外显子跳变的肿瘤细胞增殖有明显的抑制作用。在多种MET异常的人源肿瘤鼠脑移植模型中，赛沃替尼对肿瘤生长具有抑制作用。

**毒理研究**

**遗传毒性**

赛沃替尼Ames试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验和小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性**

生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前4周至交配后2周、雌性大鼠于交配前2周至妊娠第7天经口给予赛沃替尼50、150、500mg/kg/天（以体表面积计，分别相当于临床最大推荐剂量（MRHD）600mg/天的0.7、2、6.7倍），高剂量下可见雌雄动物体重明显减轻伴随摄食量明显下降，雄鼠睾丸相对重量明显升高，交配天数明显增加，授（怀）孕率明显降低以及活胎数量降低。亲代雌雄动物生育力和早期胚胎发育的未见不良反应剂量（NOAEL）均为150mg/kg/天。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第6~16天经口给予赛沃替尼7.5、150mg/kg/天（以AUC计，分别相当于MRHD的0.5、9.3倍），孕鼠体重和/或体重增长量降低，妊娠子宫重量、胎仔和活胎重量减轻，高剂量下晚期吸收胎和死胎数增加。胎仔可见剂量相关性的内脏（舌、脑、脐动脉）和/或骨骼（肩胛骨、股骨、中轴骨、盆骨）畸形和/或变异。妊娠免于妊娠第6-18天经口给予赛沃替尼1、15、150mg/kg/天（以AUC计，分别相当于MRHD的0.2、4.6、45倍），高剂量组母体可见与给药相关的体重、摄食量降低以及无粪便和尿液变色临床症状，中、高剂量组均可见胎仔外观和骨骼畸形和/或变异，免胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL为1mg/kg/天。

**致癌性**

尚未进行赛沃替尼的致癌性研究。

**其他毒性**

赛沃替尼体外3T3细胞中性红摄取光毒性试验结果为阳性。大鼠体内光毒性试验结果为阴性，高剂量500mg/kg/天剂量下的平均血浆药物浓度为59.8μg/mL，约为人MRHD剂量下稳态血浆峰浓度的20倍。

大鼠和大重复给予赛沃替尼后的主要毒性反应涉及肝脏、肺脏、心脏、内分泌系统（肾上腺、甲状腺）、泌尿系统（肾脏、膀胱、输尿管）、免疫系统（胸腺、脾脏、骨髓）以及生殖系统（仅犬，睾丸和附睾）等。

**【药代动力学】**

在澳大利亚肿瘤患者（约90%高加索人，10%亚洲人）中单次口服赛沃替尼，在100~1000mg剂量范围内药物暴露量（C<sub>max</sub>和AUC）基本随剂量的增加而等比例增加。单次口服600mg赛沃替尼后在中国晚期实体肿瘤患者中的C<sub>max</sub>几何均数为2000（20.7%，N=4）ng/mL，AUC<sub>0-∞</sub>几何均数为14600（11.3%，N=4）h·ng/mL。中国晚期胃癌（N=14）和非小细胞肺癌（N=4）患者连续21天给药600mg赛沃替尼以后可迅速到达稳态，第1天和第21天C<sub>max</sub>几何均数分别为2200（52.9%，N=18）和2860（37.9%，N=17）ng/mL，AUC<sub>0-∞</sub>几何均数分别为15500（56.1%，N=18）和19700（36.2%，N=17）h·ng/mL，无明显蓄积。

**吸收**：赛沃替尼在人体内口服吸收迅速，在中国肿瘤患者中餐后口服600mg赛沃替尼剂量下中位达峰时间为2小时。600mg剂量下的绝对口服生物利用度为68.8%。在男性健康志愿者中进行的食物影响试验表明，食物对赛沃替尼的吸收程度和速度都有一定影响，进食高脂高热餐（食物总热量800~1000卡路里且脂肪占食物总热量50%以上）后服用赛沃替尼会延迟赛沃替尼的口服吸收约2小时（空腹和餐后T<sub>max</sub>中位值分别为2小时和4小时）并增加其在体内的暴露量（餐后C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>分别增加2.7%和17.1%）。

**分布**：赛沃替尼具有中等的表观分布容积（V<sub>d</sub>:139L），在人血浆中的蛋白结合率为71.3%，全血血浆分配比为0.977。

**代谢和排泄**：赛沃替尼具有中等的总清除率（CL：29.2L/h），肾清除率为1.20L/h，消除半衰期（t<sub>1/2</sub>）为3.52小时。在健康男性志愿者单次口服[<sup>14</sup>C]赛沃替尼溶液300mg后，采样期间排泄物（尿液和粪便）的给药放射性回收率平均值为94.1%（尿：55.7%，粪：38.4%）。其中大约3.1%的给药剂量以赛沃替尼原形经尿液排泄，提示赛沃替尼口服吸收后主要经肝脏代谢并通过肾脏排泄。

**特殊人群**

尚未针对特殊人群如老年人、儿童、肾功能受损伤人群进行药代动力学研究。

**【贮藏】**

密封，常温保存。

**【包装】**

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔热合密封的铝铝泡罩板。
200mg：7片/板，3板/盒；
7片/板，2板/盒；
100mg：7片/板，3板/盒。

**【有效期】**

36个月

**【执行标准】**

YBH08662021

**【批准文号】**

(1) 100mg：国药准字H20210026；(2) 200mg：国药准字H20210027。

**【药品上市许可持有人】**

企业名称：和记黄埔医药（上海）有限公司
地 址：中国（上海）自由贸易试验区蔡伦路720弄4号
邮政编码：201203
电话号码：021-20673000
传真号码：021-20673186
咨询热线：400-658-6360
网 址：https://www.hutch-med.com

**【生产企业】**

企业名称：上海合全医药有限公司
生产地址：中国（上海）自由贸易试验区意威路31弄4号
邮政编码：200131
电话号码：400-658-6360
网 址：https://www.hutch-med.com