核准日期: 2021年06月22日 修改日期: 2021年11月24日 修改日期: 2022年03月17日 2022年12月06日 修改日期: 2023年12月18日 修改日期: 2024年07月31日 修改日期: 2025年01月08日

# 赛沃替尼片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

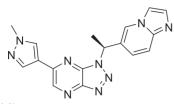
#### 【药品名称】

通用名称: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】

本品主要成份为赛沃替尼

化学名称: 1-[(1S)-1-(咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基 ) 乙基 ]-6-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 )-1H-[1,2,3] 三唑并 [4,5-b] 吡嗪 化学结构式:



分子式: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>9</sub> 分子量: 345.36

辅料:甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)

### 【性状】

薄膜衣片,除去包衣后显白色至黄色。

### 【话应症】

本品用于治疗携带间质-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 (NSCLC) 成人患者。

## 【规格】

(1) 100mg; (2) 200mg<sub>o</sub>

#### 【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

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<br>(体重≥50kg) | 400mg每日一次<br>(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> <li>ALT 或 AST&gt;8×ULN 且合并 TBIL 升高超过基线水平或 ULN</li> <li>ALT 或 AST&gt;5×ULN 持续&gt;2 周且合并 TBIL 升高超过基线水平或 ULN</li> <li>ALT 或 AST&gt;3×ULN 并且 (TBIL&gt;2×ULN 或 INR&gt;1.5, 在未使用升高 INR 的抗凝剂的情况下)</li> <li>AST 或 ALT&gt;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&gt;5%</li> <li>再次发生 ALT 或 AST&gt;5×ULN 且合并TBIL&gt;1.5 ~ 2×ULN</li> </ul> |   |
| <ul> <li>ALT 或 AST&gt;5×ULN 且 TBIL 不高于基线水平<br/>或 ULN</li> <li>ALT 或 AST&gt;3×ULN, TBIL 升高至1~2×ULN</li> <li>再次发生 ALT 或 AST&gt;3~5×ULN 但 TBIL 不<br/>高于基线水平或 ULN</li> </ul>   |   |
| 过敏反应   |   |
| <ul> <li>急性严重过敏反应或严重速发过敏反应(包括<br/>过敏性休克)</li> </ul>  | • 永久停用本品  |
| • 其他过敏反应   | <ul> <li>建议医生的指导下尽快开始抗过敏治疗,同时:</li> <li>永久停用或</li> <li>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】)</li> </ul> |
| 其他   |   |
| • CTCAE 3 级或 4 级毒性   | <ul> <li>暂停本品,直至恢复至1级,下调1个剂量水平恢复用药</li> <li>否则,永久停用本品</li> </ul>  |

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; 

## 特殊患者人群

肝功能不全

级。

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【临床药理】)。

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 者应在医生指导卜谨慎服用本品,开严密监测具肾切能(参见【临床约埋】 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。

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. 个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一

## 安全性总结

安全性总籍

赛沃替尼的安全性数据来自于 9 项临床试验,总计有 651 例肿瘤患者接受本品单药治疗,其中有 628 例患者(含 1 项关键性 II 期研究和 1 项确证性 III b 期研究的 236 例 MET 外显子 14 跳变的非小细胞肺癌患者)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,22.0% 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(4.5%)、天门冬氨酸氨基转移前升高(4.3%)、丙氨酸氨基转移酶升高(6.1%)、发热(4.1%)、呕吐(3.0%)、恶心(1.9%)、肝功能异常(1.8%)、皮疹(1.6%)、疲劳(1.4%)、血小板计数降低(1.3%)、贫血(1.1%)、食欲减退(1.1%)。29.8% 的患者因不良反应而减量;导致减量的不良反应(≥1%)为肝功能异常(8.6%)、丙氨酸氨基转移酶升高(7.3%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(7.2%)、水肿(5.6%)、发热(2.4%)、呕吐(1.6%)、恶心(1.6%)、γ-谷氨酰转移酶升高(1.3%)、中性粒细胞计数降低(1.1%)、血小板计数降低(1.1%)、皮疹(1.0%)、

血胆红素升高(1.0%)。8.0% 的患者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(2.4%)、丙氨酸氨基转移酶升高(1.8%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(1.1%)。在接受≥400mg 剂量的患者中,常见(≥20%)不良反应为水肿(47.8%)、恶心(39.0%)、低白蛋白血症(29.5%)、呕吐(28.8%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(28.8%)、丙氨酸氨基转移酶升高(26.1%)、贫血(22.9%)、疲劳(22.8%)。 、丙氨酸氨基转

在接受≥400mg 剂量的患者中发生的不良反应详见表 3。

# 表 3 在接受推荐剂量及以上(>400mg,每日一次) 赛沃替尼的患者中不良反应的发生情况

| 全身性疾病及给药部位各种反应<br>水肿¹<br>疲劳²<br>发热³<br>胃肠系统疾病<br>恶心<br>呕吐⁴                                      | 有级别 (%)<br>47.8<br>22.8<br>19.7<br>39.0<br>28.8<br>12.6 | <ul> <li>≥3級 (%)</li> <li>4.1</li> <li>2.9</li> <li>1.1</li> <li>0.8</li> <li>1.4</li> <li>0.5</li> </ul> |
|---|---|---|
| 水肿 <sup>1</sup><br>疲劳 <sup>2</sup><br>发热 <sup>3</sup><br><b>胃肠系统疾病</b><br>恶心<br>呕吐 <sup>4</sup> | 22.8<br>19.7<br>39.0<br>28.8<br>12.6                    | 2.9<br>1.1<br>0.8<br>1.4<br>0.5   |
| 疲劳 <sup>2</sup><br>发热 <sup>3</sup><br><b>胃肠系统疾病</b><br>恶心<br>呕吐 <sup>4</sup>                    | 22.8<br>19.7<br>39.0<br>28.8<br>12.6                    | 2.9<br>1.1<br>0.8<br>1.4<br>0.5   |
| 发热 <sup>3</sup><br>胃肠系统疾病<br>恶心<br>呕吐 <sup>4</sup>  | 19.7<br>39.0<br>28.8<br>12.6                            | 0.8<br>1.4<br>0.5   |
| <b>胃肠系统疾病</b><br>恶心<br>呕吐 <sup>4</sup>  | 39.0<br>28.8<br>12.6                                    | 0.8<br>1.4<br>0.5   |
| 恶心<br>呕吐 <sup>4</sup>   | 28.8<br>12.6  | 1.4   |
| 呕吐4   | 28.8<br>12.6  | 1.4   |
|   | 12.6  | 0.5   |
|   |   |   |
| 腹泻⁵   | 29.5  | 1.1   |
| 代谢及营养类疾病  | 29.5  | 1.1   |
| 低白蛋白血症6   |   | 1.1   |
| 食欲减退  | 19.6  | 1.1   |
| 血液及淋巴系统疾病   |   |   |
| 贫血 <sup>7</sup>   | 22.9  | 3.2   |
| 肝胆系统疾病  |   |   |
| 肝功能异常 <sup>8</sup>  | 17.7  | 10.2  |
| 皮肤及皮下组织类疾病  |   |   |
| 皮疹9   | 13.1  | 1.0   |
| 免疫系统疾病  |   |   |
| 严重超敏反应10  | 1.6   | 1.3   |
| 各类检查  |   |   |
| 天门冬氨酸氨基转移酶升高  | 28.8  | 8.3   |
| 丙氨酸氨基转移酶升高  | 26.1  | 8.9   |
| 血小板计数降低11   | 17.2  | 2.1   |
| 血胆红素升高  | 13.1  | 1.1   |
| 中性粒细胞计数降低12   | 12.3  | 2.4   |
| γ-谷氨酰转移酶升高  | 11.5  | 2.7   |
| 血碱性磷酸酶升高  | 9.6   | 0.3   |
| 心电图QT间期延长   | 5.4   | 1.0   |

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。

- に明けては明た下及反応的及王平的米州的ジェ放合の別所すて及事件(元に相大は)の及王平。 水肿包括が周水肿、水肿・面部水肿、外周肿胀、骨部、骨部、骨部、骨部、外角、全身性水肿、阴囊水肿、 睾丸水肿、牙龈肿胀、眼睛水肿、生殖器水肿、阴茎水肿、面肿、眶周肿、眼肿、结膜水肿;
- 疲劳包括疲劳、虚弱; 发热包括发热、流感样疾病、寒战、体温升高、高热; 呕吐包括呕吐、干呕; 腹泻包括腹泻、排便频率增加;

- 殿/写包括殿/写、排使频率增加; 佐白蛋白血症包括血白蛋白降低、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、肝脏毒性、肝脏疾病; 皮疹包括皮疹、斑丘疹、药疹、丘疹。红斑性发疹、瘙痒性皮疹、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、斑状皮疹、红斑;
- 10. 严重超敏反应包括药物性超敏反应、过敏性休克、超敏反应、速发严重过敏反应。 11. 血小板计数降低包括血小板计数降低、血小板减少症; 12. 中性粒细胞计数降低包括中性粒细胞计数降低、中性粒细胞减少症。

## 特定的不良反应

肝毒性 在接受 $\geqslant$ 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、血胆红素升高、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、碱性磷酸酶升高等肝功能检查异常,大多数为  $1\sim2$  级;发生率>1.5% 的 $\geqslant$ 3 级的肝毒性事件包括肝功能异常(10.2%)、 丙氨酸氨基转移酶升高(8.9%)、天门冬氨酸氨基转移酶升高(8.3%)、γ- 谷氨酰转移酶升高(2.7%)。 从开始服药到不良反应发生的中位时间为 29 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 1.8%, ≥3 级的 DILI 的发生率为 1.4%。在所有肝毒性事件中, 有1例 (0.2%)

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、高热和流感样疾病等, 从开始服药到不良反应发生的中位时间为 22 天,大部分为  $1\sim 2$  级,没有死亡的病例报告 严重超敏反应

在接受≥400mg 剂量的患者中,符合严重不良事件标准的超敏反应包括超敏反应(0.6%)、药物性超敏反应(0.5%)、速发严重过敏反应(0.3%)、过敏性休克(0.2%),从开始服药到不良反应发生的中位时间为 20 天,没有死亡病例报告。 <u>水肿</u>

在接受 $\geqslant$ 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 66 天,大多数为  $1\sim2$  级;发生率>1.5% 的 3 级水肿事件仅包括外周水肿(3.3%),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。

# 【注意事项】

肝毒性

临床研究中观察到本品可能引起肝功能检查异常和药物诱导的肝损伤等,多为1~2级,有1例

临床研究中观察到本品可能引起肝功能检查异常和药物诱导的肝损伤等,多为 1 ~ 2 级,有 1 例 (0.2%) 致死性病例。详情可参见"特定不良反应"。 临床研究中从开始接受本品至发生肝毒性的中位时间为 29 天(范围 1 ~ 588 天),经过保肝治疗以及剂量调整或暂停用药后,通常可恢复至≤1 级或用药前水平。 使用本品前存在肝脏功能异常风险因素(如肝胆疾病、肝转移、肝功能异常等)的患者需要全面 撞慎地评估。治疗期间应定期监测肝功能(如转衰酶及血胆红素),建议开始用药后前 2 个月内每周 监测。2 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")。

## 严重超敏反应

临床研究中,从开始接受本品至发生严重超敏反应的中位时间为 20 天(范围 10 ~ 39 天)。 临床研究中观察到本品可引起发热、寒战和流感样疾病,从开始接受本品至发热的中位时间为 22天(范围1~1235天)。

本品引起超敏反应(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、外周。 、肝酶升高、血细胞下降、嗜酸性粒细胞增多、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超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

重超敏反应, 包括速发过敏反应。

患者疑似发生本品相关超敏反应(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 (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 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。一旦发生急性超敏反应或速发过 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。

在本品当前进行或已完成的临床研究中,共327 例老年患者(≥65 岁)接受了本品治疗,占暴露总人群的50.2%。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>mac</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 

后续服用本品期间,患者应避免使用强效 CYP1A2 抑制剂。在体外,赛沃替尼以 CYP2A8 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%,私UC 降低小于5%),因此本品可以与为 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 成物的药物,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。

并监测县与费次督尼台用引配导致这些约物暴露重的增加阶带来的安全性风险。 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)、有机阴离子转运多肽(OATP)1B1、有机阴离子转运体3(OAT3)有弱的抑制作用,因此应慎用敏感的 P-gp、OATP1B1 和 OAT3 的底物并监测可能导致的 P-gp、OATP1B1和 OAT3 的底物并监测可能导致的 P-gp、系沃替尼不太可能与 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C19、CYP2E1、II 相代谢酶如葡萄糖醛酸转移酶(UGT)1A1 和 UGT2B7、乳腺癌耐蛋白(BCRP)、OATP1B3、OAT1等的底物发生药物和互作用。

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,可能引起轻度的 QTc 延长,且与赛沃替尼浓度存在正相的线性关系,参见【临床药理】中"药效学"。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。

## 【临床药理】

### 作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

基于一项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,可能引起轻度的 QTc 延长,经安慰剂校正的 QTcF 较基线变化( $\Delta\Delta$ QTcF)最小几何均值的最高值为 11.93ms,约为服药后 5h 左右。药代动力学 / 药效动力学数据分析表明,赛沃替尼浓度与  $\Delta\Delta$ QTcF 存在正相的线性 关系,600ms,则量的几何平均  $C_{max}$  下平均  $\Delta\Delta$ QTcF 估计值为 12.18ms(90% Cl: 9.87 - 14.49)。

### 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 任度人利亚所描述者(约 90% 高加索人,10% 亚洲人)中华人口服费次替尼,在 100°1000mg 新量范围内药物暴露量( $C_{\rm max}$  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  $C_{\rm max}$  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  $C_{\rm max}$  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=18)和 27(x)上平周常和

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,进食高脂高热量餐(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 

(t<sub>1/2</sub>) 为 3.52 小时。在健康男性志愿者单次口服 [<sup>1</sup>C] 赛沃替尼溶液 300mg 后,来样期间排泄物(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

肝功能不全

基于赛沃替尼在 316 例肿瘤患者中的群体药代动力学分析,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, N=68)对 赛沃替尼的暴露水平无明显影响。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。

基王塞沃替尼在 316 例肿瘤患者中的群体药代动力学分析,与肾功能正常患者(肌酐清除率, CLcr≥90mL/min)相比,轻度肾功能不全(CLcr 60 至 89mL/min,N=127)和中度肾功能不全(CLcr 30 至 59mL/min, N=67) 未导致赛沃替尼暴露量发生显著变化。目前尚无重度肾功能不全患者的研

尚未针对老年人和儿童人群进行药代动力学研究。

## 遗传药理学

本品尚无遗传药理数据。

## 【临床试验】

## MET 外显子 14 跳变的非小细胞肺癌

赛沃替尼治疗 MET 外显子 14 跳变非小细胞肺癌,已完成两项临床研究,包括: 一项单臂、开放、 关键性 II 期研究(2016-504-00CH1),以及一项单臂、开放、确证性 III b 期研究(2020-504-00CH2)。 关键性II期研究(2016-504-00CH1)

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。

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1 V 期的患者有65 例(92.9%),其余5 例(71.9%)均为 III 期;病理诊断为助肉瘤样癌的患者有 25 例(35.7%),其他非小细胞肿癌的患者为 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责4.

见表 4。

## 表 4 赛沃替尼的有效性结果(IRC 评估结果) – 关键性 II 期临床研究

|   | 全分析集(N=70)        |  |
|---|-------------------|--|
| 最佳客观缓解,n (%)                            | '                 |  |
| 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)           |  |
| 客观缓解率(95%置信区间)(%) <sup>b</sup>          | 42.9 (31.1, 55.3) |  |
| 疾病控制率(95%置信区间)(%) b                     | 82.9 (72.0, 90.8) |  |
| 缓解持续时间                                  |                   |  |
| 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)   |  |
| 中位起效时间(95%置信区间)(月) <sup>d</sup>         | 1.4 (1.4, 1.5)    |  |
| 无进展生存期                                  |                   |  |
| 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)(%)。                | 31.9 (20.3, 44.2) |  |
| 总生存期                                    |                   |  |
| 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>°</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;

客观缓解率或疾病控制率的精确55%置信区间依据Clopper-Pearson方法计算;百分比基于IRC评估的获得客观缓解的患者数;

采用Kaplan-Meier方法以及基于Brookmeyer-Crowley方法计算双侧95%置信区间;采用Kaplan-Meier方法和Green-World公式计算,并进行双对数转换。

行的单臂,

确证性III <u>b期研究(2020-504-00CH2)</u> 研究 2020-504-00CH2 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 边单臂、多队列、多中心、开放的确证性 III b 期研究,评价赛沃替尼单药治疗的疗效和安全性。 入组患者为 MET 外显子 14 跳变且无 EGFR、ALK 和 ROS1 敏感变异的、局部晚期或转移性非小 细胞肺癌患者。

共 166 例患者接受赛沃替尼 600mg 或 400mg(依据基线体重)每日

· 初治患者 87 例:既往未接受过任何针对晚期肿瘤药物治疗的 MET 外显子 14 跳变且无 EGFR、ALK 和 ROS1 敏感变异的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。

肿瘤评估标准采用 RECIST 1.1 版,肿瘤评估的时间点为每 6 周进行一次;治疗 48 周后每 12 周

λ组的 166 例患者均被纳入全分析集

在79 例经治患者中、平均年龄(标准差)为 67.87 (8.112) 岁; 男性 45 例 (57.0%); 基线时 ECOG 体力状况评分均为 0 分 (12.7%) 或 1 分 (87.3%); 疾病分期为 IV 期的患者有 72 例 (91.1%), 其余 7 例 (8.9%)均为 III B 期; 大部分患者 (62 例, 78.5%)病理诊断为腺癌,另有 7 例 (8.9%)鳞癌、4 例 (5.1%)腺鳞癌、4 例 (5.1%)肺肉瘤样癌、2 例 (2.5%)其他非小细胞肺癌。所有患者既长的发现大时的疾病及炎症。 者既往均接受过抗肿瘤系统治疗。

者既任均接受过机肿瘤系统治疗。 在 87 例初治患者中,平均年龄(标准差)为 70.32(7.941)岁;男性 51 例(58.6%);基线 ECOG 体力状况评分均为 0 分(18.4%)或 1 分(81.6%);疾病分期为 1V 期的患者有 77 例(88.5%),另有 11I B 期 8 例(9.2%)、11I C 期 2 例(2.3%);大部分患者(70 例,80.5%)病理诊断为腺癌,另有 7(8.0%) 例肺肉瘤样癌、5(5.7%)例鳞癌、3(3.4%)例腺鳞癌、2(2.3%)例其也非小细 胞肺癌。

研究的主要疗效终点为 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。有效性分析结果见表 5。

### 表 5 赛沃替尼的有效性结果(IRC 评估结果) – 确证性 III b 期临床研究

|   | 经治患者<br>全分析集(N=79) | 初治患者<br>全分析集(N=87) |
|---|--------------------|--------------------|
| 最佳客观缓解,n (%)                                |                    |                    |
| 完全缓解  | 0                  | 0                  |
| 部分缓解  | 31 (39.2)          | 54 (62.1)          |
| 疾病稳定  | 41 (51.9)          | 26 (29.9)          |
| 非完全缓解/非疾病进展                                 | 1 (1.3)            | 0                  |
| 疾病进展  | 4 (5.1)            | 5 (5.7)            |
| 不可评估  | 2 (2.5)            | 2 (2.3)            |
| 客观缓解率(95%置信区间)(%)。                          | 39.2 (28.4, 50.9)  | 62.1 (51.0, 72.3)  |
| 疾病控制率(95%置信区间)(%) <sup>a</sup>              | 92.4 (84.2, 97.2)  | 92.0 (84.1, 96.7)  |
| 缓解持续时间                                      |                    |                    |
| 出现客观缓解后发生疾病进展或死亡的患者数, $n \left(\%\right)^b$ | 13 (41.9)          | 31 (57.4)          |
| 中位数(95%置信区间)(月) <sup>c</sup>                | 11.1 (6.6, NE)     | 12.5 (8.3, 15.2)   |
| 中位起效时间(95%置信区间)(月)                          | 1.6 (1.4, 2.7)     | 1.4 (1.4, 1.5)     |
| 无进展生存期                                      |                    |                    |
| 发生疾病进展或死亡的患者数,n (%)                         | 35 (44.3)          | 52 (59.8)          |
| 中位无进展生存期(95%置信区间)(月) <sup>c</sup>           | 11.0 (8.3, 16.6)   | 13.7 (8.5, 16.6)   |
| 6个月的无进展生存率(95%置信区间)(%) <sup>c</sup>         | 71.3 (59.1, 80.5)  | 76.4 (65.6, 84.3)  |
| 12个月的无进展生存率(95%置信区间)(%) <sup>c</sup>        | 50.0 (35.8, 62.6)  | 52.4 (40.7, 62.9)  |
| 总生存期  |                    |                    |
| 死亡患者数,n (%)                                 | 25 (31.6)          | 35 (40.2)          |
| 中位总生存期(95%置信区间)(月) <sup>c</sup>             | 20.5 (15.5, NE)    | NE (19.4, NE)      |
| 12个月的总生存率(95%置信区间)(%) <sup>c</sup>          | 70.2 (56.9, 80.1)  | 78.2 (67.9, 85.5)  |

缩写:IRC = 独立阅片委员会,NE = 无法估计。

缩写: IRC = 独立阅片委员会,NE = 无法估计。 数据截止日期: 2023年10月20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. 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; b. 百分比基于IRC评估的获得客观缓解的患者数;

采用Kaplan-Meier方法计算。

## 【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 异常的人源肿瘤裸鼠移植模型中,赛沃替尼对肿瘤生长具

## 毒理研究

遗传毒性

阴性。

生殖毒性

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)字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为量(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、盆含)畸形和 / 或变异。妊娠兔于妊娠第 6-18 天经口予赛沃替尼 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,兔胚胎 - 胎仔发育毒性的 NOAEL 为 1mg/kg/ 天。致癌性

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

大鼠和犬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。

## 【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; 100mg:7 片 / 板,3 板 / 盒。

### 【有效期】 48 个月

【执行标准】

YBH08662021

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

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 产品咨询电话: 400-658-6360

网 址: https://www.hutch-med.com

## 【生产企业】

企业名称: 和记黄埔医药(上海)有限公司 生产地址: 上海市浦东新区良耀路 88 号 邮政编码: 201314

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 址: https://www.hutch-med.com