

核准日期：2020年08月26日

## 普拉曲沙注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

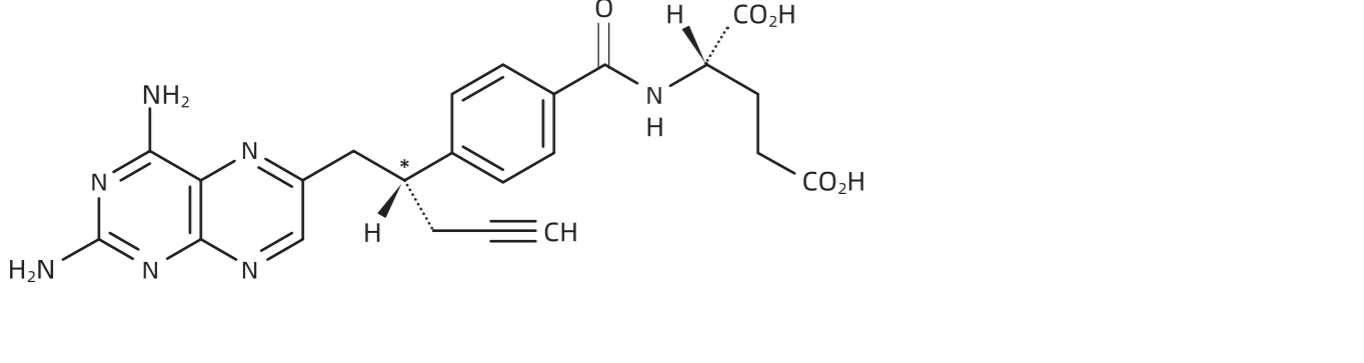
通用名称：普拉曲沙注射液
英文名称：Pralatrexate Injection
汉语拼音：Pulaqusha Zhushey

### 【成份】

本品主要成份为普拉曲沙。
化学名称:(2S)-2[[4-[(1R)-1-[(2,4-二氨基蝶啶-6-基)甲基]丁-3-炔基]苯甲酰基]氨基]戊二酸

化学结构式：

C\* 位差向异构体



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>
分子量：477.48

辅料：氯化钠、氢氧化钠、盐酸、注射用水。

### 【性状】

本品为黄色澄明液体。

### 【适应症】

本品用于治疗复发性或难治性外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) 成人患者。
该适应症基于单臂临床试验的客观缓解率结果的附条件批准。尚未明确接受本品治疗后无进展生存期或总生存期方面的临床获益。

### 【规格】

1ml: 20mg

### 【用法用量】

**治疗前的维生素补充**

**叶酸**：患者应在普拉曲沙首次给药之前 10 天开始服用叶酸， 每日一次，每次 1.0-1.25 mg。整个治疗期间应持续补充叶酸，直至普拉曲沙末次给药 30 天后结束（参见【注意事项】）。

**维生素 B<sub>12</sub>**：患者应在普拉曲沙首次给药之前 10 周之内，接受一次维生素 B<sub>12</sub> (1 mg) 肌肉注射，之后为每 8-10 周一次。后续维生素 B<sub>12</sub> 注射可以在普拉曲沙治疗当天进行（参见【注意事项】）。

本品推荐剂量为 30 mg/m<sup>2</sup>，在 3-5 分钟内经 0.9% 氯化钠注射液静脉输液管侧口进行静脉推注，每周一次，连续给药 6 周，停药一周，7 周为一个疗程，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。

### 监测和剂量调整

出现严重或不能耐受的药物不良反应时，应暂停给药、减少剂量或终止治疗。

### 监测

需要在基线时以及给药后每周监测全血细胞计数和粘膜炎的严重程度。每个疗程的首次及第四次给药之前，应进行血生化检查，包括肝肾功能检查。

### 剂量调整的建议

在本品用药之前：

- 粘膜炎≤1 级。
- 首次用药时血小板计数应 ≥ 100×10<sup>9</sup>/L，且后续用药时均应 ≥ 50×10<sup>9</sup>/ L。
- 中性粒细胞绝对计数 (ANC) 应≥ 1.0×10<sup>9</sup>/ L。

可根据患者耐受情况暂停给药或减少剂量。不得在疗程结束时补充暂停的剂量；如因毒性而减少剂量，不得再增加剂量。对于剂量调整和暂停给药，请参照表 1、2 和 3 中的指导原则。

表 1 发生粘膜炎时的剂量调整

治疗日的粘膜炎级别 <sup>a</sup>	措施	恢复至≤ 1 级后的用药剂量	重度肾功能受损患者恢复后的用药剂量
2 级	暂停给药	继续使用之前的剂量	继续使用之前的剂量
复发性 2 级	暂停给药	20 mg/m <sup>2</sup>	10 mg/m <sup>2</sup>
3 级	暂停给药	20 mg/m <sup>2</sup>	10 mg/m <sup>2</sup>
4 级	终止治疗		

<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 3.0 版)

表 2 发生血液学毒性时的剂量调整

治疗日的血细胞计数	毒性持续时间	措施	重新给药的剂量	重度肾功能受损患者恢复后的用药剂量
血小板 < 50×10 <sup>9</sup> /L	1 周	暂停给药	继续使用之前的剂量	继续使用之前的剂量
	2 周	暂停给药	20 mg/m <sup>2</sup>	10 mg/m <sup>2</sup>
	3 周	终止治疗		
ANC 0.5-1.0×10 <sup>9</sup> / L, 无发热	1 周	暂停给药	继续使用之前的剂量	继续使用之前的剂量
ANC 0.5-1.0×10 <sup>9</sup> / L, 伴有发热 或 ANC < 0.5×10 <sup>9</sup> / L	1 周	暂停给药, 给予 G-CSF 或 GM-CSF 支持疗法	继续使用之前的剂量, 给予 G- CSF 或 GM-CSF 支持疗法	继续使用之前的剂量, 给予 G- CSF 或 GM-CSF 支持疗法
	2 周或复发	暂停给药, 给予 G-CSF 或 GM-CSF 支持疗法	20 mg/m <sup>2</sup> , 给予 G-CSF 或 GM- CSF 支持疗法	10 mg/m <sup>2</sup> , 给予 G-CSF 或 GM- CSF 支持疗法
	3 周或第二次复发	终止治疗		

G-CSF = 粒细胞集落刺激因子； GM-CSF = 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子

表 3 针对所有其他治疗相关毒性的剂量调整

治疗日的毒性级别 <sup>a</sup>	措施	恢复至≤ 2 级后的用药剂量	重度肾功能受损患者恢复后的用药剂量
3 级	暂停给药	20 mg/m <sup>2</sup>	10 mg/m <sup>2</sup>
4 级	终止治疗		

<sup>a</sup> 根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准分级 (NCI CTCAE, 第 3.0 版)

### 特殊人群

#### 肾功能受损

对于重度肾功能受损患者 (15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>seGFR< 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)，本品的推荐起始剂量为 15mg/m<sup>2</sup>。当出现表 1、2 和 3 中的毒性时，应将剂量调整至 10 mg/m<sup>2</sup>。

#### 肝功能受损

尚未对肝功能受损患者进行研究，无可推荐剂量。

#### 儿童患者

本品在儿童患者中的安全性和有效性尚未确立。

#### 老年患者

肾功能正常的老年患者不需调整剂量。

### 【不良反应】

由于临床研究是在各种不同试验条件下实施的，因此在一种药物的临床研究中观察到的不良反应发生率无法与另一种药物临床研究中的发生率进行直接比较，也不能完全反映出临床实践中的真实发生率。

### 境外临床试验经验

在 PDX-008 单臂临床研究中，对 111 例接受普拉曲沙单药治疗的复发或难治性 PTCL 患者进行了安全性评价，普拉曲沙起始剂量为 30 mg/m<sup>2</sup>，每周一次，连续给药 6 周，停药一周，7 周为一个疗程。治疗的中位持续时间为 70 天（范围为 1 - 540 天）。

### 最常见的不良反应

最常见不良反应（不考虑因果关系）为粘膜炎、血小板减少症、恶心、贫血、疲劳、中性粒细胞减少症、鼻衄。

下表 4 采用国立癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE, 第 3.0 版) 总结了最常见不良反应（不考虑因果关系）。

表 4 PTCL 患者中出现的不良反应（发生率≥ 10% 患者）

	N = 111					
	总计		3 级		4 级	
首选术语	N	%	N	%	N	%
任何不良事件	111	100	48	43	34	31
粘膜炎 <sup>a</sup>	78	70	19	17	4	4
血小板减少症 <sup>b</sup>	45	41	15	14	21	19 <sup>a</sup>
恶心	44	40	4	4	0	0
疲劳	40	36	5	5	2	2
贫血	38	34	17	15	2	2
便秘	37	33	0	0	0	0
发热	36	32	1	1	1	1
水肿	33	30	1	1	0	0
咳嗽	31	28	1	1	0	0
鼻衄	29	26	0	0	0	0
呕吐	28	25	2	2	0	0
中性粒细胞减少症	27	24	14	13	8	7
腹泻	23	21	2	2	0	0
呼吸困难	21	19	8	7	0	0
厌食症	17	15	3	3	0	0
低钾血症	17	15	4	4	1	1
皮疹	17	15	0	0	0	0
瘙痒	16	14	2	2	0	0
咽喉疼痛	15	14	1	1	0	0
肝功能检查异常 <sup>c</sup>	14	13	6	5	0	0
腹痛	13	12	4	4	0	0
肢体疼痛	13	12	0	0	0	0
背痛	12	11	3	3	0	0
白细胞减少症	12	11	3	3	4	4
盗汗	12	11	0	0	0	0
乏力	11	10	1	1	0	0
心动过速	11	10	0	0	0	0
上呼吸道感染	11	10	1	1	0	0

<sup>a</sup> 口腔炎或胃肠道和泌尿生殖道的粘膜炎症。

<sup>b</sup> 5 例患者的血小板 < 10×10<sup>9</sup>/L

<sup>c</sup> 丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、和转氨酶升高。

### 严重不良事件

在研究期间或普拉曲沙末次给药后 30 天内，有 44% 的患者 (n = 49) 出现了严重不良事件。不考虑因果关系，最严重的不良反应为骨髓抑制（血小板减少症、中性粒细胞减少症和贫血）、粘膜炎、剥脱性皮炎、中毒性表皮坏死松解症和肿瘤溶解综合征。其他常见的 3/4 级不良反应为皮肤溃疡、感染、厌食、呼吸困难、呕吐、恶心、疼痛和疲劳。在该试验中，报告有一例出现粘膜炎和发热性中性粒细胞减少症的患者因心肺骤停而死亡。在所有的普拉曲沙临床试验中，用药剂量范围为 30-325 mg/m<sup>2</sup>，因粘膜炎、发热性中性粒细胞减少症、败血症和全血细胞减少症而死亡的患者为 1.2%。

### 终止治疗

有 23% 的患者 (n = 25) 因不良反应而终止了普拉曲沙治疗，导致终止治疗的最常见不良反应为粘膜炎 (6%， n = 7) 和血小板减少症 (5%， n = 5)。

### 剂量调整

普拉曲沙的目标剂量为 30 mg/m<sup>2</sup>，每周一次，治疗 6 周，7 周为一个疗程。大多数患者 (69%， n = 77) 能够在治疗期间保持目标剂量不变，共完成了 85% 的计划用药。

### 上市后用药经验

由于这些不良反应是由一组不能确定人数的人群自发报告的，因此不可能准确地估算出不良反应的发生频率或确定不良反应与药物暴露之间的因果关系。

### 皮肤反应

已在上市后使用普拉曲沙期间报告中毒性表皮坏死松解症，有时可致命。首次给予普拉曲沙后报告了致命性病例，包括减少剂量时，并在进行透析的终末期肾病患者中报告过致命性病例。

### 中国临床试验经验

在中国开展的一项 III 期单臂临床试验 FOT12-CN-301，评价了 71 例复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 患者使用普拉曲沙注射液的安全性。这 71 例患者至少接受一次普拉曲沙注射液，起始剂量均为 30mg/m<sup>2</sup>，每周一次，连续给药 6 周，停药一周，7 周为一个疗程。至数据截止日期即所有患者完成 5 个周期的治疗，平均持续治疗时间为 18.5 周，平均治疗周期数为 3.6 个周期，平均相对剂量强度为 80.4%。（以下数据仅代表来自中国 FOT12-CN-301 临床研究有限的数据，由于该研究纳入患者数有限，无法代表上市后临床真实用药数据）。

### 常见的不良反应（发生率≥10%）

总共 70 例 (98.6%) 受试者发生了 1569 例 TEAE，其中大多数为 CTCAE 1 或 2 级。最常见（发生率≥10%）的不良反应为口腔粘膜炎 (64.8%)、贫血 (45.1%)、丙氨酸转氨酶升高 (39.4%)、白细胞计数下降 (36.6%)、血小板减少症 (36.6%)、血小板计数下降 (35.2%)、中性粒细胞减少症 (31.0%)、中性粒细胞计数下降 (29.6%)、天冬氨酸转氨酶升高 (26.8%)、恶心 (26.8%)、粘膜炎症 (21.1%)、皮疹 (19.7%)、呕吐 (19.7%)、白细胞减少症 (18.3%)、食欲下降 (14.1%)、发热 (14.1%)、上呼吸道感染 (14.1%)、腹泻 (11.3%) 和疲劳 (11.3%)。

### ≥3 级的常见不良反应（发生率≥10%）

52 例 (73.2%) 患者发生了 223 例次 3 级或 3 级以上的不良反应。其中最常见（发生率≥10%）的不良反应为血小板计数下降 23.9%，贫血 21.1%，血小板减少症 19.7%，口腔粘膜炎 19.7%，中性粒细胞减少症 16.9%，白细胞计数下降 16.9%，中性粒细胞计数下降 12.7% 和白细胞减少症 11.3%。

### 严重不良反应

27 例 (38.0%) 患者发生了严重不良反应，其中至少有 2 例患者发生的事件包括血小板计数下降 (14.1%)，肺部感染 (5.6%)，血小板减少症 (5.6%)，肺炎 (4.2%)，口腔粘膜炎 (4.2%)、发热性中性粒细胞减少症 (2.8%) 和全血细胞减少症 (2.8%)。

### 导致减少剂量、暂停给药或终止治疗

32 例 (45.1%) 患者由于不良事件而降低普拉曲沙的剂量，其中发生率 ≥2% 包括口腔粘膜炎 (25.4%)、粘膜炎症 (9.9%)、丙氨酸转氨酶升高 (4.2%)、血小板减少症 (2.8%) 和皮疹 (2.8%)。

55 例 (77.5%) 患者由于不良事件暂停给予普拉曲沙治疗。最常见（发生率≥10%）的不良事件为口腔粘膜炎 (47.9%)、血小板减少症 (18.3%)、血小板计数下降 (16.9%)、粘膜炎症 (15.5%)、中性粒细胞减少症 (11.3%)。

10 例 (14.1%) 患者由于不良事件终止普拉曲沙治疗。这些不良事件分别为口腔粘膜炎 (4.2%)，肺部感染 (2.8%)，血小板计数下降 (2.8%)，腹泻 (1.4%)，发热性中性粒细胞减少症 (1.4%)，胃肠道溃疡 (1.4%)，低钾血症 (1.4%)，中性粒细胞计数下降 (1.4%)，肺炎 (1.4%)，发热 (1.4%) 和白细胞计数下降 (1.4%)。

下表 5 采用国立癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE, 第 4.03 版) 总结了常见不良反应。

表 5 中国 FOT12-CN-301 临床研究 PTCL 患者中出现的不良反应（发生率≥ 10% 患者）

首选术语	N=71 例			
	常见不良反应		≥3 级	
	n	%	n	%
所有不良反应	69	97.2	52	73.2
口腔粘膜炎	46	64.8	14	19.7
贫血	32	45.1	15	21.1
丙氨酸氨基转氨酶升高	28	39.4	3	4.2
白细胞计数下降	26	36.6	12	16.9
血小板减少症	26	36.6	14	19.7
血小板计数降低	25	35.2	17	23.9
中性粒细胞减少症	22	31	12	16.9
中性粒细胞计数降低	21	29.6	9	12.7
恶心	19	26.8	0	0
天门冬氨酸氨基转氨酶升高	19	26.8	0	0
粘膜炎症	15	21.1	1	1.4
呕吐	14	19.7	0	0
皮疹	14	19.7	2	2.8
白细胞减少症	13	18.3	8	11.3
发热	10	14.1	1	1.4
食欲下降	10	14.1	0	0
上呼吸道感染	10	14.1	3	4.2
腹泻	8	11.3	0	0
疲劳	8	11.3	3	4.2

### 【禁忌】

对活性成份普拉曲沙过敏、妊娠或哺乳期、丙磺舒治疗的患者，禁用本品。

### 【注意事项】

### 骨髓抑制

本品可导致骨髓抑制，表现为血小板减少症、中性粒细胞减少症和 / 或贫血。需要监测全血细胞计数，并在每次给药前（参见【用法用量】）根据 ANC 和血小板计数，暂停给药和 / 或减少剂量。给予维生素 B<sub>12</sub> 并指导患者服用叶酸以降低治疗相关的血液学毒性风险（参见【用法用量】和【不良反应】）。



<b>粘膜炎</b>				
<span></span> <p>本品可引起粘膜炎。应每周监测粘膜炎，如果发生≥ 2级粘膜炎，需要暂停给药和 / 或减少剂量。给予维生素 B12 并指导患者服用叶酸以降低粘膜炎风险（参见【用法用量】和【不良反应】）。每次普拉曲沙治疗开始前，必须彻底检查口腔。整个普拉曲沙治疗期间必须保持良好的口腔卫生（定期漱口、牙齿卫生）。推荐在大剂量化疗前进行全面的口腔评估，以消除牙源性和非牙源性感染源。应持续用温水软毛牙刷刷牙，每天两次或三次。牙刷应定期更换，特别是在中性粒细胞数减少期间需要及时更换。可使用聚维酮碘溶液作为药用漱口水预防口腔溃疡。患者出现溃疡后，每天进餐后即刻口腔清洁，使用小头软毛牙刷，刺激性小的牙膏。餐后使用 4% 碳酸氢钠含漱剂或 0.12% 氯己定含漱剂，每次 10 mL，含漱 3-5 分钟，之后可使用 0.1% 曲安奈德口内膏涂布于溃疡处，3 次 / 天，促进愈合。根据患者病情，可给予镇痛药物、抗感染药物等。</p>				
<b>皮肤反应</b>				
<span></span> <p>本品可引起严重皮肤反应，可能导致死亡。这些皮肤反应在临床研究（14/663 例患者 [2.1%]）和上市后用药经验中已有报告，包括剥脱性皮炎、皮肤坏死、溃疡和中毒性表皮坏死松懈症（TEN）。广泛皮肤受累或有皮肤不良反应史的患者发生风险最大。首发体征通常出现在治疗的早期，这些症状可能会随着进一步治疗而加重或恶化，还可能会扩散到已淋巴瘤的皮肤和皮下部位。应密切监测患者的皮肤反应，严重时应暂停或终止使用本品（参见【不良反应】）。</p>				
<b>肿瘤溶解综合征</b>				
<span></span> <p>本品可引起肿瘤溶解综合征（TLS）。需监测 TLS 风险增加的患者并及时治疗。至 2019 年 9 月 23 日，全球共收集 8 例肿瘤溶解综合征的病例（4 例来源于临床研究，4 例来源于上市后），其中 7 例为严重病例。8 例病例中，1 例结局为死亡，4 例痊愈，1 例没有痊愈，2 例未知。</p>				
<b>肺炎 / 肺部感染</b>				
<span></span> <p>已有患者使用本品后发生肺部感染 / 肺炎。所有报告病例均因病史、伴随化疗、基础疾病或年龄而混淆不清。有些病例的结果是致命的。</p>				
<b>肝毒性</b>				
<span></span> <p>本品可引起肝毒性和肝功能检查异常。持续性肝功能检查异常可能提示肝毒性，需调整剂量或停药。需监测肝功能检查结果，根据肝毒性的严重程度暂停给药直至恢复、调整剂量或终止治疗。轻度肝脏损伤停药后迅速恢复。重度需保肝药物治疗，可考虑早期乙酰半胱氨酸（NAC）清除自由基，糖皮质激素需严格掌握适应症谨慎选择。普拉曲沙淋巴瘤临床试验中，排除了具有以下实验室值的患者：总胆红素 &gt; 1.5 mg/dL；天冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT）&gt; 2.5 倍正常值上限（ULN）；AST 或 ALT &gt; 5 倍 ULN（如果有肝受累的淋巴瘤病史记录）（参见【用法用量】）。</p>				
<b>肾功能受损时的毒性增加风险</b>				
<span></span> <p>中度至重度肾功能受损患者暴露和毒性增加的风险可能更大。需监测患者的肾功能和全身毒性，并相应地调整剂量（参见【用法用量】）。正在接受透析的终末期肾病（ESRD）患者，接受本品治疗后出现了严重药物不良反应，包括中毒性表皮坏死松懈症和粘膜炎。终末期肾病患者（包括进行透析的患者）应避免使用本品，除非潜在获益超过潜在风险（参见【不良反应】和【药代动力学】）。</p>				
<b>对驾驶和使用机器能力的影响</b>				
<span></span> <p>尚未进行相关研究。应告知患者在本品治疗期间可能会出现疲乏、视物模糊或头晕。应建议患者在出现上述任何不良反应时，不要驾驶或使用机器。</p>				
<b>药物处置、制备和给药的注意事项</b>				
<span></span> <p>普拉曲沙是一种细胞毒性抗癌药物，在药物溶液处置、制备和给药时，应当小心，建议佩戴手套，并穿戴其它防护服。如果药液接触到皮肤，应立即用肥皂和水彻底清洗。如果接触到粘膜，用水彻底冲洗。</p> <p>本品为无防腐剂、无菌、无热原的澄清黄色胃肠道外给药水溶液，包装于单剂量透明玻璃瓶（I 型）中，用于静脉给药。每 1 mL 注射液含 20 mg 普拉曲沙、足量达到等渗效果（280-300 mOsm）的氯化钠、足量的氢氧化钠，需要时，可加入盐酸以调整和维持 pH 在 7.5-8.5。</p> <p>本品不含防腐剂，仅供单次使用。计算所需的普拉曲沙剂量，在无菌环境中用注射器抽取后，立即使用。本品不得稀释。在抽取所需剂量后，应丢弃含有未使用药液的西林瓶。</p> <p>溶液和容器允许时，给药前应对注射液的颗粒物和变色情况进行目检。如果有颗粒物或变色，不得使用。</p> <p>未开封的药瓶从冰箱冷藏环境中取出，可以在高达 30°C 下单次贮存稳定长达 120 小时。</p>				
<b>【孕妇及哺乳期妇女用药】</b>				
<b>妊娠用药</b>				
<b>胚胎 - 胎儿毒性</b>				
<span></span> <p>孕妇使用本品可能对胎儿造成伤害。大鼠和家兔研究结果显示普拉曲沙具有胚胎毒性和胎儿毒性。如果患者在妊娠期间使用本品，或者患者在服用本品期间怀孕，应告知患者本品对胎儿潜在的危害。</p>				
<b>哺乳期用药</b>				
<span></span> <p>目前尚不清楚普拉曲沙是否会分泌到乳汁中。由于许多药物可分泌至乳汁中，且普拉曲沙对婴儿有潜在严重不良反应，因此，需要考虑普拉曲沙对母亲的重要性来决定是否中止哺乳或者终止用药。</p>				
<b>【儿童用药】</b>				
<span></span> <p>本品的临床研究中不包括儿童患者。有关普拉曲沙在儿童患者中的安全性和有效性尚未确定。</p>				
<b>【老年用药】</b>				
<span></span> <p>在 PTCL 有效性研究中，36% 的患者（n = 40）年龄为 65 岁及以上，在有效性与安全性方面两年龄组患者（&lt; 65 岁与 ≥ 65 岁相比）无总体差异。由于肾排泄对普拉曲沙总清除率的促进作用（大约占 34%），年龄相关的肾功能衰退可能导致清除率降低和血浆暴露相应增加。一般而言，老年患者的剂量选择应谨慎，这是因为老年患者的肝脏、肾脏或心功能下降，以及其伴随疾病或接受其他药物治疗的机率更高。由于老年患者可能面临更高的风险，应更加密切地监测。如发生暴露相关毒性，应暂停给药、后续调整剂量或终止治疗（参见【用法用量】、【注意事项】）。</p>				
<b>【药物相互作用】</b>				
<span></span> <p>尚未进行普拉曲沙与其他药物之间的药代动力学药物 - 药物相互作用的正式临床评估。在一项 I 期临床研究中，研究了合并使用尿酸排泄剂丙磺舒（一种多转运系统抑制剂，包括多药耐药性相关蛋白 2[MRP2] 外排转运蛋白）对普拉曲沙药代动力学的影响。合并给予剂量递增的丙磺舒导致普拉曲沙清除延迟及相应的暴露增加。</p> <p>接受丙磺舒或可能影响相关转运系统的其他药物（例如 NSAIDs）的患者给予普拉曲沙时，由于药物暴露增加，需密切监测患者的全身毒性特征。</p> <p>体外研究显示，在临床合理预期浓度下，普拉曲沙不会诱导或抑制 CYP450 同工酶的活性。</p> <p>体外研究显示，在临床合理预期浓度下，普拉曲沙是乳腺癌耐药蛋白（BCRP）、MRP2、多药耐药性相关蛋白 3(MRP3) 和有机阴离子转运蛋白 1B3(OATP1B3) 转运系统的底物。普拉曲沙不是 P 糖蛋白（P-gp）、有机阴离子转运蛋白 1B1(OATP1B1)、有机阳离子转运体 2 (OCT2)、有机阴离子转运体 1(OAT1) 和有机阴离子转运体 3(OAT3) 转运体系统的底物。</p> <p>体外研究显示在临床合理预期浓度下，普拉曲沙可抑制 MRP2 和 MRP3 转运体系统（[I]/IC50 &gt;0.1）。MRP3 是可能影响依托泊苷和替尼泊苷转运的转运体。</p> <p>体外研究显示在临床合理预期浓度下，普拉曲沙未显著抑制 P-gp、BCRP、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1 和 OATP1B3 转运体系统。</p>				
<b>【药物过量】</b>				
<span></span> <p>对于本品用药过量的治疗方法，目前还不能提供具体信息。如果发生了用药过量，应由主治医生进行判断并采取必要的支持性措施。根据普拉曲沙的作用机制，可以考虑立即给予亚叶酸进行治疗。</p>				
<b>【临床试验】</b>				
<b>PDX-008 研究</b>				
<span></span> <p>该项临床试验是美国食品药品监督管理局批准普拉曲沙上市的关键性研究，是一项在复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）患者中评估普拉曲沙有效性和安全性的开放性、单臂、国际多中心临床试验。筛选 130 例受试者，入组 115 例，111 例接受普拉曲沙治疗，剂量 30 mg/m<sup>2</sup>，静脉推注，时间 3-5 分钟，每周一次，连续给药 6 周，停药一周，7 周为一个疗程，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。在接受治疗的 111 例患者中，有 109 例患者获得了可评价疗效的数据。可评价患者既往均经独立中心审核委员会采用修订的欧美淋巴瘤（REAL）世界卫生组织（WHO）疾病分类法组织学确诊为 PTCL，经至少一次既往用药后出现复发性和难治性淋巴瘤。</p> <p>根据国际工作组标准（IWC）的评估，主要有效性终点为总缓解率 [ 完全缓解（CR）、未确定的完全缓解（CRu）、部分缓解（PR）]。关键次要疗效终点为缓解持续时间。按照计划，在第 1 个疗程结束时进行缓解率评估，之后每两个疗程进行一次评估（即每 14 周一次），缓解持续时间为记录缓解的第一天至发生疾病进展或死亡的时间。缓解率和疾病进展由独立中心审核委员会采用 IWC 法进行评估。</p> <p>接受治疗的患者中位年龄为 59.0 岁（范围 21- 85 岁）；68% 为男性，32% 为女性。大多数患者为白种人（72%），其他人种包括：黑人（13%）、西班牙人（8%）、亚洲人（5%）、其他及未知人种（每个人种均 &lt;1%）。入选研究时患者的东部肿瘤协作小组（ECOG）体力状况为 0(39%)、1(44%) 或 2(17%)。从初始诊断到研究入组的中位时间为 15.6 个月（范围 0.8-322.3）。</p> <p>既往接受全身治疗的中位数为 3 次（范围 1-12）。约四分之一患者（24%，n = 27）对既往治疗未显示有任何缓解现象。约三分之二患者（63%，n = 70）对参加研究前接受的最后治疗药物未显示有缓解现象。</p> <p>独立中心审核委员会采用 IWC 法进行评价，接受普拉曲沙治疗的所有可评价患者（n = 109）的缓解率为 27%(n = 29)（表 6）。</p>				
<b>表 6 基于独立中心审核（IWC）的 PDX-008 研究的有效性分析</b>				
	<b>可评价患者（N = 109）</b>			
	<b>N (%)</b>	<b>95% CI</b>	<b>缓解持续时间的中位值</b>	<b>缓解持续时间的范围</b>
<b>总缓解率</b>				
CR+CRu+PR	29 (27)	19, 36	287 天 (9.4 个月)	1-503 天
CR/CRu	9 (8)			
PR	20 (18)			
<b>缓解≥ 14 周</b>				
CR+CRu+PR	13 (12)	7, 20	未达到	98-503 天
CR/CRu	7 (6)			
PR	6 (6)			

14 例患者在第 1 个疗程中，退出研究；2 例患者提供给独立中心审核的数据不足，因此不能用 IWC 法进行缓解率评价。

CR = 完全缓解，CRu = 未确定完全缓解，PR = 部分缓解

计划在第 1 个疗程结束时进行最初缓解率评价。缓解的患者中，66% 的患者在第 1 个疗程内出现了缓解。第一次缓解的中位时间为 45 天（范围为 37- 349 天）。

## FOT12-CN-301 研究

该研究是一项在中国复发或难治性 PTCL 患者中评价普拉曲沙有效性和安全性的单臂、多中心的 III 期临床试验。筛选 85 例，入组 72 例，71 例接受了普拉曲沙治疗，剂量 30 mg/m<sup>2</sup>，静脉推注，时间 3-5 分钟，每周一次，连续给药 6 周，停药一周，7 周为一个疗程，持续至给药 24 个月 后，或出现疾病进展或不可接受的毒性。所有 71 例接受至少一次研究药物给药的受试者被包含在安全性人群中。所有受试者均在初次诊断或复发时至少接受过 1 次组织活检，根据世界卫生组织（WHO）疾病分类经组织学 / 细胞学确诊 PTCL，经至少 1 次既往系统治疗后发生有证据的疾病进展。

主要分析基于所有受试者完成了 5 个周期治疗的时间点（数据截止日期）。主要终点是基于国际工作组标准（IWC）的客观缓解率（ORR），定义为获得 CR、CRu 或 PR 最佳总疗效（BOR）的受试者比例。次要疗效终点为至缓解时间（TTR）、缓解持续时间（DOR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、疗效评估在第 2-4 周期计划的首次给药之前 7 天内进行，然后在后续每个偶数周期计划的首次给药之前（即，第 6、8 等周期）的 7 天之内进行，之后每两个疗程进行一次评估（即每 14 周一次）。缓解率和疾病进展由独立中心评估委员会采用 IWC 法进行评估。PFS/OS 将以所有受试者完成全部治疗后的最终分析为准。

安全性人群中的受试者的年龄中位数为 56 岁（范围 22-77 岁）。47 例（66.2%）受试者为男性，24 例（33.8%）受试者为女性，所有受试者均为亚洲人。69 例（97.2%）受试者为汉族人。在基线时，ECOG 体力状况为 0 分（25.4%），1 分（69.0%），2 分（5.6%）。入组时受试者 PTCL 持续时间的平均值和范围分别为 2.18 年和 0.11-10.81 年。

既往系统治疗方案中位数为 2，范围为 1 至 14。超过三分之一的患者（37%，n=26）对既往治疗未显示有任何缓解现象。约三分二患者（66%，n = 47）对参加研究前接受的最后治疗药物未显示有缓解现象。

按照独立中心审核 IWC 法评估，安全性人群（n=71）的客观缓解率为 52.1%(37/71 例受试者，95% CI:39.9-64.1%)( 下表 7)。

表 7 基于独立中心审核（IWC）的 FOT12-CN-301 研究的有效性分析

	<b>安全性人群（N=71）</b>			
	<b>独立中心审核评估</b>		<b>至缓解时间（月）</b>	<b>缓解持续时间（月）</b>
<b>缓解者人数</b>	37 (52.1%)	<b>平均值 (SD)</b>	2.09 (1.66)	
CR	6 (8.5%)	<b>中位数</b>	1.48	8.67
CRu	8 (11.3%)	<b>最小值, 最大值</b>	1.28, 8.02	0.03, 19.35
PR	23 (32.4%)			
95% CI (a)	(39.9%, 64.1%)			
P- 值 (b)	<0.001			

CR = 完全缓解，CRu = 未确定完全缓解，PR = 部分缓解

缓解者中，83.8% 的患者在第 1 个治疗周期内出现了缓解。第一次缓解的中位时间为 1.48 月（范围为 1.28- 8.02 月）。

## 【药理毒理】

### 药理作用

普拉曲沙是一种叶酸类似物的代谢抑制剂，可以竞争性抑制二氢叶酸还原酶；也是叶酰聚谷氨酸合成酶催化的聚谷氨酰化作用的竞争性抑制剂，该抑制作用导致胸腺嘧啶核苷和其他生物分子耗竭，其合成依赖单个碳原子转移。

### 毒理研究

### 遗传毒性

普拉曲沙 Ames 试验和中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验结果阴性，但这些检测不能可靠预测这类化合物的遗传毒性。普拉曲沙小鼠微核试验结果为阴性。

### 生殖毒性

尚未开展普拉曲沙对生育力影响的研究。

大鼠于妊娠第 7-20 天静脉注射普拉曲沙 0.06 mg/kg/ 天 (0.36 mg/m<sup>2</sup>/ 天，以 mg/m<sup>2</sup> 计，约为临床剂量的 1.2%)，可见胚胎 - 胎仔毒性，导致剂量依赖性的胎仔生存力降低，表现为晚期、早期、总体的胚胎重吸收增加以及剂量依赖性的着床后丢失的增加。免于妊娠第 8-21 天静脉注射普拉曲沙≥0.03 mg/kg/ 天 (0.36 mg/m<sup>2</sup>/ 天)，可见流产和胎仔死亡，该毒性表现为早期和总吸收、着床后丢失、活胎总数降低。

### 致癌性

尚未开展普拉曲沙的致癌性研究。

## 【药代动力学】

普拉曲沙是在 C10 位的 S- 和 R- 非对映异构体的 1:1 外消旋混合物。

### 吸收

对 10 例 PTCL 患者，给予普拉曲沙单药剂量 30 mg/m<sup>2</sup>，静脉推注，时间 3- 5 分钟，每周一次，连续给药 6 周，停药一周，7 周为一个疗程，评价了普拉曲沙的药代动力学。普拉曲沙非对映异构体的系统清除率分别为 417 mL/min(S- 非对映异构体) 和 191 mL/min (R- 非对映异构体)，普拉曲沙的终末消除半衰期为 12-18 小时（变异系数 [CV] = 62%-120%）。普拉曲沙的全身暴露量（AUC）和血浆达峰浓度（C<sub>max</sub>）的增加与剂量成正比（剂量范围为 30-325 mg/m<sup>2</sup>，包括在高剂量实体瘤临床研究中的药代动力学数据）。经历多个疗程后普拉曲沙药代动力学未发生显著变化，也未发现普拉曲沙蓄积现象。

### 分布

普拉曲沙非对映异构体，稳态分布容积为 105 L(S- 非对映异构体) 和 37 L(R- 非对映异构体)。体外研究结果显示普拉曲沙的血浆蛋白结合率约为 67%。

### 清除

### 代谢

使用人肝细胞、肝微粒体和 S9 组分、以及重组人 CYP450 同工酶进行体外研究，结果显示普拉曲沙不会被 I 期肝 CYP450 同工酶或 II 期肝葡萄糖醛糖苷 酶显著代谢。

### 排泄

3-5 分钟内静脉推注普拉曲沙剂量 30 mg/m<sup>2</sup> 后，普拉曲沙非对映异构体原型在尿中排泄的平均占比分别为 31%(S- 非对映异构体)（CV = 47%）和 38% (R- 非对映异构体)（CV = 45%）。在 1 项晚期癌症患者中中进行的质量平衡研究显示，平均 39%(CV = 28%) 放射性标记的普拉曲沙以外消旋普拉曲沙母体药物（f<sub>o</sub>）的形式在尿液中排泄。作为总放射剂量（fe<sup>18</sup>），平均 34%(CV = 88%) 的给药剂量在粪便中回收，包括普拉曲沙母体和 / 或所有代谢产物。在 24 小时内，平均 10%(CV = 95%) 的总剂量以总放射活性的形式被排出。

在 15 例中国受试者中进行的药代动力学研究也显示了与其他普拉曲沙研究中观察到的相似的药代动力学特征，R- 非对映异构体的血浆浓度在整个采样时期内均为 S- 非对映异构体的 2 倍左右。普拉曲沙每周一次给药连续 6 周后，血浆中的药物蓄积可忽略不计，终末半衰期小于 24 小时，对于清除和分布容积均有立体结构特异性，S- 非对映异构体约为 R- 非对映异构体的 2 倍。

## 【特殊人群中的药代动力学】

### 肾功能受损

在肾功能受损的癌症患者中，给予普拉曲沙单剂量 30 mg/m<sup>2</sup>，静脉推注，时间 3-5 分钟，约 34% 的普拉曲沙以原型从尿中排泄。在不同程度的肾功能受损患者中，研究了普拉曲沙的药代动力学。在重度肾功能受损（15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>≤eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）患者中，普拉曲沙剂量为 15 mg/m<sup>2</sup>。肾清除率正常、轻度肾功能受损和中度肾功能受损患者的剂量为 30 mg/m<sup>2</sup>。各队列中普拉曲沙 S- 非对映异构体和 R- 非对映异构体的平均暴露量具有可比性。以非对映异构体原型经尿液排泄的平均剂量分数（f<sub>e</sub>）随着肾功能降低而降低。普拉曲沙的非肾清除率和分布容积不受肾功能受损的影响（参见【注意事项】）。

### 肝功能受损

尚未在肝功能受损患者中对普拉曲沙进行研究。

## 【性别】

性别对药代动力学无显著影响。

## 【贮藏】

置于原始包装盒中 2°C - 8°C 冷藏，避光保存。

## 【包装】

I 型透明玻璃瓶，带有 4432/50 Teflon® 涂层的氯化丁基橡胶塞和铝盖，1 支 / 盒。

## 【有效期】

60 个月

## 【执行标准】

药品注册标准编号 JX20200085

## 【批准文号】

国药准字 HJ20200031

## 【药品上市许可持有人】

名称：Mundipharma Medical Company

注册地址：Hamilton/Bermuda, Basel Branch, St. Alban-Rheinweg 74, 4052 Basel, 瑞士

## 【生产企业】

企业名称：Baxter Oncology GmbH

生产地址：Kanstraße 2, 33790 Halle/Westfalen, 德国

## 【包装厂】

国外包装厂：AndersonBrecon (UK) Limited

包装厂地址：Units 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye, Hereford HR3 5PG, 英国

## 【境内联系机构】

单位：凯信达远医药（中国）有限公司

电话：010-65618789