

尺寸：204X420mm

核准日期：2022年07月12日
修改日期：2023年12月20日

科赛拉®

注射用盐酸曲拉西利说明书

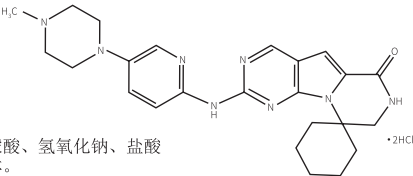
请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用盐酸曲拉西利
英文名称：Trilaciclib Hydrochloride for Injection
汉语拼音：Zhushheyong Yansuan Qulaxili

【成份】

本品的活性成份为盐酸曲拉西利。
化学名称：2'-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]-7'，8'-二氢-6'-H-螺[环己烷-1，9'-吡嗪并[1'，2'：1，5]吡咯并[2，3-d]嘧啶]-6'-酮二盐酸盐
化学结构式：



分子式：C₂₄H₃₀N₈O•2HCl
分子量：519.48
辅料：甘露醇、一水柠檬酸、氢氧化钠、盐酸

【性状】本品为黄色块状固体。

【适应症】

本品适用于既往未接受过系统性化疗的广泛期小细胞肺癌患者，在接受含铂类药物联合依托泊苷方案治疗前给药，以降低化疗引起的骨髓抑制的发生率。

【规格】300mg（按C₂₄H₃₀N₈O计）。

【用法用量】

推荐剂量

曲拉西利的建议剂量为240mg/m²，在当日化疗给药前4小时内经静脉（IV）滴注30分钟完成。

连续多日给予曲拉西利时，两次给药的间隔时间应不超过28小时。

用法

- 在化疗前4小时内，静脉滴注30分钟给予稀释后的曲拉西利溶液；
- 稀释后的曲拉西利溶液必须使用包含过滤器（0.2或0.22 μm）的输液装置给药。相容的在线过滤器材质包括聚醚砜（PES）、聚偏氟乙烯（PVDF）以及醋酸纤维素（CA）；
- 请勿将稀释的曲拉西利溶液与聚四氟乙烯（PTFE）过滤器一起使用。PTFE过滤器与稀释的曲拉西利溶液不相容；PTFE可用于空气过滤阀；
- 请勿使用同一输液管同时给予其他药物；
- 请勿通过中心静脉装置同时给予其他药物，除非该装置支持不相容的药物同时给药；
- 稀释后的曲拉西利溶液滴注结束后，必须使用至少20mL无菌的0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液冲洗输液管/套管。

错过治疗

如果错过曲拉西利给药，请在错过曲拉西利给药的当日停止化疗。在治疗计划的下一个化疗日，同时恢复曲拉西利给药和化疗。

终止治疗

如果停用曲拉西利，恢复化疗需要在停用曲拉西利96小时后进行。

因不良反应进行剂量调整

因不良反应需要暂停、终止或者改变曲拉西利给药方法，请参照表1。

表1：针对不良反应的建议措施

不良反应	严重程度	建议措施
注射部位反应，包括静脉炎及血栓性静脉炎	1级：伴有或不伴有症状（如发热、红斑、瘙痒）的触痛	暂停给药或减慢曲拉西利的滴注速度。如果正在使用的复溶溶液/稀释液是0.9%氯化钠注射液（生理盐水），在后面滴注时则应考虑使用5%葡萄糖溶液。
	2级：疼痛；脂肪营养不良；水肿；静脉炎	暂停滴注曲拉西利。如果疼痛不严重，遵循1级不良反应的操作。否则，应停止在该肢端的滴注，并更换至其它肢端部位滴注。如果正在使用的稀释液是0.9%氯化钠注射液（生理盐水），则在后面滴注时应考虑使用5%葡萄糖溶液。也可以考虑中心静脉给药。
	3级：溃疡或坏死；重度组织损伤；需要手术干预。 4级：危及生命；需要紧急干预。	停止滴注，并永久性停用曲拉西利。

不良反应	严重程度	建议措施
急性药物超敏反应	2级：中度；需要轻微的局部或无创性干预；日常生活活动受限	停止滴注，并暂停使用曲拉西利，直至恢复至反应≤1级或恢复至基线，然后考虑恢复使用曲拉西利。如果再次发生2级反应，应永久性停用曲拉西利。
	3级：重度或有医学意义，但不会立即危及生命；需住院或延长住院；残疾；自理性日常生活活动受限的不良反应。 或 4级：危及生命，紧急干预措施指征	永久性停用曲拉西利。
间质性肺疾病/肺部炎症	2级（有症状）	暂停使用曲拉西利，直至恢复至反应≤1级或恢复至基线，然后考虑恢复使用曲拉西利。如果再次发生2级反应，应永久性停用曲拉西利。
	3级：严重症状，自理性日常生活活动受限的不良反应，需要氧疗或 4级：危及生命的呼吸系统损伤，需紧急干预（如：气管切开术或插管）	永久性停用曲拉西利。
其他毒性	3级：重度或有医学意义，但不会立即危及生命；需住院或延长住院；残疾；自理性日常生活活动受限的不良反应。	暂停使用曲拉西利，直至恢复至≤1或基线，然后考虑恢复使用曲拉西利。如果再次发生3级反应，应永久性停用曲拉西利。
	4级：危及生命；需要紧急干预。	永久性停用曲拉西利。

制备和用法

在静脉滴注之前曲拉西利复溶和稀释方法如下。使用无菌技术进行复溶和稀释。在复溶后和给药前只要溶液和各容器允许观察，若目视检查药物存在颗粒物和褪色，请勿使用。

曲拉西利的复溶：

- 根据患者的体表面积（BSA）计算曲拉西利的剂量、复溶曲拉西利所需溶液的总体积和所需曲拉西利的瓶数；
 - 使用19.5mL的0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液通过无菌注射器复溶每瓶300mg的药物，得到15mg/mL的曲拉西利溶液；
 - 轻轻旋转不超过3分钟，直至无菌冻干块状物完全溶解，请勿摇晃；
 - 检查配制好的溶液是否有褪色或存在颗粒物。复溶后的曲拉西利溶液应为澄清的黄色溶液。如果配制好的溶液褪色、浑浊或含有肉眼可见的颗粒物，请勿使用；
 - 复溶溶液在转移到输液袋前可在20-25℃（68-77°F）下储存不超过4小时。请勿冷藏或冷冻；
 - 任何未用完部分应丢弃。
- 复溶后曲拉西利溶液的稀释：**
- 从药瓶中抽取所需体积的复溶后的曲拉西利溶液，并转移至含有0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液的静脉输液袋中，进行稀释；
 - 稀释后的曲拉西利溶液的浓度应在0.5mg/mL和3.0mg/mL之间；
 - 缓慢翻转混合稀释的溶液，请勿摇晃；
 - 供滴注使用的曲拉西利稀释溶液为澄清的黄色溶液；
 - 如果不立即使用，请按照表2所示将稀释的曲拉西利溶液存放在静脉输液袋中，如果储存时间超过此范围，应当丢弃。禁止冷藏或冷冻。

表2：稀释后曲拉西利溶液的储存条件

IV输液袋的材料	稀释剂	稀释之后的曲拉西利溶液的储存时间 ^a
聚氯乙烯（PVC）、 乙烯醋酸乙稀酯（EVA）、 聚烯烃（PO）或 聚烯烃/聚酰胺（PO/PA）	5%葡萄糖注射液	在20-25℃（68-77°F） 温度下最长储存12小时

IV输液袋的材料	稀释剂	稀释之后的曲拉西利溶液的储存时间 ^a
PVC、EVA或PO	0.9%氯化钠注射液	在20-25℃（68-77°F） 温度下最长储存8小时
PO/PA	0.9%氯化钠注射液	在20-25℃（68-77°F） 温度下最长储存4小时

^a 为确保产品的稳定性，请勿超出规定的储存时间。

【不良反应】

下列有临床意义的不良反应将在此说明书的其它部分中描述：

- 注射部位反应，包括静脉炎及血栓性静脉炎（参见【**注意事项**】）；
- 急性药物超敏反应（参见【**注意事项**】）；
- 间质性肺疾病/肺部炎症（参见【**注意事项**】）。

临床试验结果

由于临床试验是在不同情况下进行的，因此一个药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物临床试验的不良反应发生率直接比较，也不能预测这种药物在临床实践中的不良反应发生率。

在3项境外研究和1项中国研究中评估了曲拉西利的安全性(请参见【**临床试验**】)。化疗当日，患者于化疗前经30分钟静静脉滴注曲拉西利240mg/m²。在本章节中描述的数据反映了在3项随机、双盲、安慰剂对照的试验中接受治疗的240例广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)患者以及中国1项随机、双盲、安慰剂对照试验中接受治疗的83例ES-SCLC患者的安全性数据。

整合安全性分析

境外研究安全性结果

在表3中列出的不良反应概要是来自境外3项广泛期小细胞肺癌研究的汇总的安全性结果。包括在合并集中的患者是接受至少1剂曲拉西利(122例)或安慰剂(118例)的随机分组患者。

71%的接受曲拉西利治疗的患者以及78%的接受安慰剂治疗的患者完成了至少4个治疗周期。接受曲拉西利和安慰剂治疗的患者，中位治疗持续时间相同(4个周期)。

在接受曲拉西利治疗的患者中，有30%出现严重的不良反应。在接受曲拉西利治疗的患者中，超过3%的患者报告的严重不良反应包括：呼吸衰竭、出血和血栓形成。

在接受曲拉西利治疗的患者中，有9%因不良反应而永久停药。导致接受曲拉西利治疗的患者永久终止任何研究治疗的不良反应包括：感染性肺炎(2%)、乏力(2%)、注射部位反应、血小板减少症、脑血管意外、缺血性中风、输液相关反应、呼吸衰竭和肌炎(每一种均<1%)。

曲拉西利治疗组中有5%的患者出现致命性不良反应，包括：感染性肺炎(2%)、呼吸衰竭(2%)、急性呼吸衰竭(<1%)、咯血(<1%)和脑血管意外(<1%)。

在接受曲拉西利治疗的患者中，有4.1%因不良反应而中断输液。

常见不良反应：

最常见的不良反应(≥10%)包括：疲劳、低钙血症、低钾血症、低磷血症、天门冬氨酸氨基转移酶升高、头痛和感染性肺炎。在接受曲拉西利治疗的患者中，最常报道的≥3级不良反应(≥5%)发生率，与接受安慰剂治疗的患者相同或更高的是低磷血症。

如表3列出了曲拉西利治疗组中发生率不低于5%且比安慰剂组患者高至少2%的不良反

表3： 境外研究中曲拉西利治疗组中≥5%的SCLC患者中出现的不良反应（且曲拉西利组发生率比安慰剂组高≥2%）

不良反应	曲拉西利(N=122)		安慰剂(N=118)	
	全部级别 ^a (%)	等级≥3(%)	全部级别 ^a (%)	等级≥3(%)
疲劳	34	3	27	2
低钙血症 ^b	24	<1	21	<1
低钾血症 ^c	22	6	18	3
低磷血症 ^d	21	7	16	2
天门冬氨酸氨基转移酶升高 ^e	17	<1	14	<1
头痛	13	0	9	0
感染性肺炎	10	7	8	7
皮疹	9	<1	6	0
输液相关反应	8	0	2	0
外周水肿	7	0	4	<1
上腹痛	7	0	3	0
血栓形成	7	3	2	2
高血糖症	6	2	3	0

^a 根据NCI CTCAE v4.03x进行分级；

^b 低钙血症：血钙减少(实验室检查)或治疗期间出现的不良事件(TEAE)首选术语“低钙血症”；

^c 低钾血症：血钾减少(实验室检查)或TEAE首选术语“低钾血症”，“血钾降低”；

^d 低磷血症：血磷酸盐降低(实验室检查)或TEAE首选术语“低磷血症”；

^e 天门冬氨酸氨基转移酶升高：天门冬氨酸氨基转移酶升高(实验室检查)或TEAE首选术语“血液天门冬氨酸氨基转移酶升高”。

接受曲拉西利和安慰剂治疗的患者发生的3/4级血液学不良反应包括：中性粒细胞减少症(分别是32%和69%)、发热性中性粒细胞减少症(分别是3%和9%)、贫血(分别是16%和34%)、血小板减少症(分别是18%和33%)、白细胞减少症(分别是4%和17%)。

偶见不良反应

接受曲拉西利和安慰剂治疗的患者发生的偶见3/4级血液学不良反应包括淋巴细胞减少症(分别是<1%和<1%)。

中国研究安全性结果

在表4中列出的不良反应概要是来自中国1项广泛期小细胞肺癌研究的安全性结果，包括接受至少1剂曲拉西利(41例)或安慰剂(42例)的随机分组共83例患者。本研究接受曲拉西利组和安慰剂组治疗患者的中位治疗持续时间分别为126.0天和112.5天，曲拉西利组和安慰剂组中位治疗周期数分别为6和5个周期。

在接受曲拉西利治疗的患者中，未报告有与曲拉西利相关的严重不良反应(包括导致死亡的不良反应)；未报告有因曲拉西利而导致永久停药不良反应。

常见的不良反应：

最常见的不良反应(≥10%)包括：γ-谷氨酰转移酶升高、高甘油三酯血症、发热、血碱性磷酸酶升高、体重降低、低钙血症和高尿酸血症。在接受曲拉西利治疗的患者中，最常报道的≥3级不良反应，与接受安慰剂治疗的患者相同或更高的是高甘油三酯血症(4.9%vs2.4%)和低钙血症(2.4%vs2.4%)。

在表4列出了曲拉西利治疗组中发生率不低于5%且比安慰剂组患者高至少2%的不良反

表4：中国研究中曲拉西利治疗组中≥5%的SCLC患者中出现的不良反应（且曲拉西利组发生率比安慰剂组高≥2%）

不良反应	曲拉西利(N=42)		安慰剂(N=41)	
	全部级别 ^a (%)	等级≥3(%)	全部级别 ^a (%)	等级≥3(%)
γ-谷氨酰转移酶升高	26.8	0	23.8	4.8
高甘油三酯血症	26.8	4.9	21.4	2.4
发热	17.1	0	14.3	0
血碱性磷酸酶升高	14.6	0	11.9	0
体重降低	12.2	0	4.8	0
低钙血症	12.2	2.4	9.5	2.4
高尿酸血症	12.2	0	9.5	0
低蛋白血症	9.8	0	7.1	0
蛋白尿	9.8	0	4.8	0
血尿症	7.3	0	2.4	0
尿路感染	7.3	0	0	0
静脉炎	7.3	0	0	0

^a 根据NCI CTCAEv5.0进行分级。

接受曲拉西利和安慰剂治疗的患者发生的3/4级血液学不良反应包括：中性粒细胞计数降低(分别是51.2%和83.3%)、贫血(分别是14.6%和28.6%)、发热性中性粒细胞减少(分别是2.4%和16.7%)，淋巴细胞计数降低(分别是7.3%和7.1%)，以及血小板计数降低(分别是29.3%和28.6%)。

偶见不良反应

接受曲拉西利和安慰剂治疗的患者无偶见(<1%)的3/4级血液学不良反应。

【禁忌】

该产品禁用于对曲拉西利有严重超敏反应的患者，包括速发严重过敏反应(参见【**注意事项**】)。

【注意事项】

注射部位反应，包括静脉炎及血栓性静脉炎

曲拉西利给药可引起注射部位反应，包括静脉炎及血栓性静脉炎。在临床试验经曲拉西利治疗的272例患者中，有56例患者(21%)出现了包括静脉炎和血栓性静脉炎在内的注射部位反应，其中包括2级(10%)和3级(0.4%)不良反应。从开始给药到出现反应的中位时间为15天(范围1-542天)，距离上次给药的中位时间为1天(1-15天)，中位持续时间为1天(已缓解患者中的时间范围为1-151天)。56例患者中的49例(88%)患者，其注射部位反应(包括静脉炎和血栓性静脉炎)出现缓解，272例患者中有3例(1%)患者因此终止治疗。

注意监测患者注射部位反应，静脉炎和血栓性静脉炎的症状，包括输液过程中出现的注射部位疼痛和红斑。对于轻度(1级)至中度(2级)的注射部位反应，输液结束后，用至少20mL无菌0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液冲洗输液管道/插管。如果发生严重(3级)或危及生命(4级)的注射部位反应，应停止滴注，并永久停用曲拉西利(参见【用法用量】)。

急性药物超敏反应

使用曲拉西利可引起急性药物超敏反应，包括面部浮肿和荨麻疹。在临床试验接受曲拉西利治疗的272例患者中，有16例患者(6%)出现了急性药物超敏反应，包括2级反应(2%)。1例患

者在接受曲拉西利治疗的4天后发生了2级速发严重过敏反应，在使用肾上腺素后缓解，并继续进行曲拉西利的治疗。从开始曲拉西利给药至发作开始的中位时间为77天(2-256天)，距离上次给药的中位时间为1天（1-28天），中位持续时间为6天(已缓解的范围为1-69天)。在16例患者中有12例(75%)患者的急性药物超敏反应完全缓解。

应监测患者的急性药物超敏反应的症状，包括面部、眼睛和舌头水肿、荨麻疹、瘙痒以及速发严重过敏反应。如果发生中度(2级)急性药物超敏反应，应停止输液，并暂停曲拉西利治疗，直至不良反应恢复至≤1级。如果发生重度(3级)或危及生命(4级)的急性药物超敏反应，应停止滴注，并永久性停用曲拉西利。

间质性肺疾病/肺部炎症

接受细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK) 4/6抑制剂(与曲拉西利属于同类药物) 治疗的患者中可能发生重度、危及生命或致死的间质性肺疾病和/或肺部炎症。临床试验中接受曲拉西利治疗的272例患者中，有1例(0.4%)患者出现间质性肺疾病/肺部炎症。该不良反应为3级，在停用曲拉西利2个月后报告，该患者有影响判断的其他药物治疗史。该不良反应未缓解。

应监测患者出现提示间质性肺疾病/肺部炎症的肺部症状，如低氧、咳嗽和呼吸困难。如果中度(2级)间质性肺疾病/肺部炎症重复发生，应永久性停用曲拉西利。如果发生重度（3级)或危及生命的(4级)间质性肺疾病/肺部炎症，须永久性停用曲拉西利(见【用法用量】）。

胚胎-胎儿毒性

根据作用机制，曲拉西利在妊娠期妇女中使用可能会引起胎儿损伤。育龄女性应在曲拉西利治疗期间以及末次给药后至少3周内使用有效的避孕方法(见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

根据作用机制，曲拉西利在妊娠期妇女中使用可能会引起胎儿损伤(见【药理毒理】）。没有相关的动物试验或临床数据可用于评估与药物相关的严重出生缺陷、流产及母体/胎儿不良影响的风险，建议关注妊娠期妇女用药时对胎儿的潜在风险。

对于目标人群，主要的出生缺陷和流产的背景风险尚不清楚。所有的妊娠都有出生缺陷、死亡或其它不良结局的背景风险。

哺乳期

没有关于母乳或动物乳汁中存在曲拉西利的数据，也没有关于曲拉西利对哺乳婴儿或泌乳影响的数据。由于哺乳婴儿可能会使婴儿出现潜在的严重不良反应，因此建议哺乳期妇女在曲拉西利治疗期间以及末次给药后至少3周内不要进行哺乳。

生育能力

妊娠测试

根据作用机制，曲拉西利在妊娠期妇女中使用可能会引起胎儿损伤。建议在开始给药前对育龄女性进行妊娠测试。

避孕

曲拉西利在妊娠期妇女中使用会引起胎儿损伤，建议育龄女性患者在接受曲拉西利治疗期间以及末次给药后至少3周内采取有效的避孕方法。

不育症

尚未通过临床研究评估该产品对生育能力的影响。

根据动物毒理学研究，曲拉西利可能会损伤雌性动物的生育能力(见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定本品治疗18岁以下儿童的安全性和疗效。

【老年用药】

汇总境外3项广泛期小细胞肺癌研究的有效性数据，在随机分配至曲拉西利组的123例患者中，46%的患者≥65岁，随机分配到安慰剂组的119例患者中，49%的患者≥65岁。这些患者和年轻患者之间没有观察到曲拉西利安全性和有效性的总体差异。

【药物相互作用】

曲拉西利对其它药物（某些OCT2，MATE1和MATE-2K底物）的影响

曲拉西利是OCT2、MATE1和MATE-2K的抑制剂。合并用药可能会导致OCT2、MATE1和MATE-2K底物（如多非利特，达伐吡啶和顺铂）在肾脏中的浓度升高或蓄积增加（见【临床药理】）。

建议在合并用药时参考这些药物的处方信息，以评估风险/获益。

药物	建议	评价
多非利特	应评估曲拉西利与多非利特合并用药时的潜在QT间期延长风险获益比	合并用药时，可能会出现患者体内多非利特血浆浓度升高。多非利特的血浆浓度升高可能会导致严重的与QT间期延长相关的室性心律失常，包括尖端扭转型室速。
达伐吡啶	应评估曲拉西利与达伐吡啶合并用药时的患者潜在癫痫发作风险获益比	合并用药时，可能会出现患者体内达伐吡啶血浆浓度升高，会增加癫痫发作的风险。
顺铂	密切监测肾毒性	合并用药时，可能会增加顺铂在肾脏的暴露量并改变其在肾脏中的蓄积作用，可能产生与剂量相关的肾毒性。

【药物过量】

未进行该项研究且无可靠参考文献。

【临床药理】

作用机制

曲拉西利是选择性细胞周期蛋白依赖性激酶4和6(CDK4/6)的一过性抑制剂。骨髓中的造血干细胞和祖细胞(HSPC)产生循环中性粒细胞、红细胞和血小板。HSPC的增殖依赖于CDK4/6的活性。在化疗前经过静脉滴注给药。曲拉西利可通过短暂的阻滞骨髓中造血干细胞和祖细胞于细胞周期的G1期，从而保护骨髓细胞免受细胞毒性化疗的损害。

药效学

骨髓

在健康受试者中单剂量滴注96mg/m²或192mg/m²曲拉西利(分别为推荐剂量的0.4或0.8倍)，曲拉西利表现出对CD45+/CD3+淋巴细胞增殖的剂量依赖性抑制。

在健康受试者中单剂量滴注192mg/m²曲拉西利(为推荐剂量的0.8倍)，32小时内增加骨髓祖细胞亚群(造血干细胞/多能祖细胞、寡能祖细胞、单核细胞系、粒细胞系、红系和巨核细胞系)G1期阻滞的细胞百分比。32小时后随着骨髓祖细胞亚群增殖恢复可观察到骨髓逐渐恢复。因此，曲拉西利对造血干细胞的短暂性G1期阻滞有助于骨髓保护作用。

心脏电生理学

曲拉西利与QTc间期的延迟性增加相关且呈剂量依赖性。QT间期延长的潜在机制尚不明确。在临床剂量240mg/m²下，曲拉西利对QTc没有临床影响(即>10ms)。在较高剂量下观察到QTc延长。

药代动力学

在曲拉西利200mg/m²至700mg/m²的剂量范围内(批准剂量的0.83–2.9倍)，最大血药浓度(Cmax)成比例增加，而总血浆暴露量(AUC0-1ast)的增加幅度略大于剂量增加比例。重复给药后曲拉西利在体内无蓄积。

分布

在体外，浓度范围为0.7–3.0 μg/mL时，曲拉西利与人血浆蛋白的结合率为中等水平(69.0%至69.6%)。浓度范围为0.5 μg/mL–50 μg/mL时，曲拉西利的全血/血浆比率在1.21至1.53之间。稳态分布容积为1130 L。

消除

曲拉西利的平均终末半衰期约为14小时。清除率估算为158L/hr。

代谢

曲拉西利代谢广泛。静脉注射后，曲拉西利是血浆中主要的循环化合物，占血浆总放射性的50%。

排泄

单次给药放射性标记的曲拉西利192mg/m²(已批准推荐剂量的0.8倍)后，在粪便中大约回收了总给药量的79.1%(原型为7%)，在尿液中回收了14%(原型为2%)。曲拉西利主要通过粪便途径消除，通过肾脏消除的比例很低。

特殊人群

在不同的年龄(范围：19–80岁)、性别、种族、轻至中度肾功能不全(估算的肾小球滤过率(eGFR)为30–89mL/min/1.73m²)或轻度肝功能不全(总胆红素≤ULN，且AST>ULN；或总胆红素>1.0–1.5×ULN，不考虑AST水平)人群中，未发现曲拉西利的药代动力学具有显著性临床意义的差异。尚未研究严重肾功能不全(<30mL/min/1.73m²)，终末期肾脏疾病或透析，或中度/重度肝功能不全(总胆红素>1.5×ULN，AST任意值)对曲拉西利药代动力学的影响。

中国人群

在一项在中国广泛期小细胞肺癌患者中开展的，包含开放标签的单臂安全性导入和药代动力学评价部分，以及随机双盲、安慰剂对照部分的多中心III期临床试验(TRACES)中，药代动力学分析结果显示：在曲拉西利240mg/m²给药剂量下，中国ES-SCLC患者中重复给药后曲拉西利在体内无蓄积，稳态药代动力学参数均值(Cmax：776–893ng/mL，AUC0-t：2364–2493h•ng/mL，AUC0-∞：2675–2878h•ng/mL和CL：176–177L/h)与相同剂量组境外患者相比，未发现具有显著性临床意义的差异，群体药代动力学分析，模型协变量考察结果也显示种族对药代动力学参数无显著影响。同时，与境外数据的群体药代动力学分析结果相比，未发现新的协变量，提示无需进行给药剂量的调整，非中国患者的推荐使用剂量(240mg/m²)也适用于中国ES-SCLC患者。

药物相互作用研究

临床研究

细胞色素P450(CYP)酶：与伊曲康唑(强效CYP3A抑制剂)或利福平(强效CYP3A诱导剂)合并使用时，曲拉西利的药代动力学没有出现具有显著性临床意义的差异。咪达唑仑(CYP3A底物)与曲拉西利合用时，其药代动力学没有出现有显著性临床意义的差异。

转运体：与曲拉西利合用，会使二甲双胍(OCT2、MATE1和MATE-2K底物)的AUC1nf和Cmax分别增加约65%和81%，肾脏清除率降低37%。与曲拉西利合用，拓扑替康(MATE1和MATE-2K底物)的药代动力学没有出现具有显著性临床意义的差异。

体外研究

CYP酶：曲拉西利不抑制CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6活性。曲拉西利是CYP1A2的诱导剂，不是CYP2B6和CYP3A4的诱导剂。

转运体：曲拉西利对P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)、有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)、OATP1B3、OAT1或OAT3均无抑制作用。曲拉西利是BCRP和P-gp的底物，但不是胆汁酸盐外排泵(BSEP)、MATE1、MATE-2K或OCT的底物。

【临床试验】

在2项随机、双盲、安慰剂对照研究中，证实了曲拉西利对既往未接受过系统治疗的广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)患者在接受铂类+依托泊苷治疗时的骨髓保护疗效。

患者在第1周期的给药中，2项研究均禁止使用一级预防性粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和促红细胞生成剂(ESA)。根据临床指征，从第2周期开始允许使用ESA和预防性使用G-CSF。根据临床指征，在研究过程中随时允许使用治疗性G-CSF、RBC和血小板输注。

研究1：在接受依托泊苷、卡铂和阿替利珠单抗(E/P/A)之前使用曲拉西利

新确诊的既往未接受过化疗ES-SCLC患者

研究1(GIT28-05)是一项在新确诊的既往未接受过化疗 ES-SCLC 患者中评估依托泊苷、卡铂和阿替利珠单抗(E/P/A)治疗前给予曲拉西利或安慰剂的随机(1:1)、双盲、安慰剂对照研究。

共有107例患者在 E/P/A 给药前随机接受曲拉西利(n=54)或安慰剂(n=53)治疗；并根据美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态(0–1vs2)和是否存在脑转移进行分层。在21天的治疗周期的第1天给予卡铂(AUC 5)和阿替利珠单抗(1200mg)，并在第1、2和3天给予依托泊苷(100mg/m²)和曲拉西利(240mg/m²)或安慰剂，最多治疗4个周期(诱导期)。诱导期后，在21天的治疗周期的第1天继续阿替利珠单抗(1200mg)单药维持治疗，并持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。维持期间不接受曲拉西利治疗。

研究表明，与安慰剂组相比，接受曲拉西利治疗的患者，第1周期重度中性粒细胞减少症(DSN)的持续时间显著缩短(0天vs4天)且具有统计学意义，出现重度中性粒细胞减少症(SN)的患者比例降低(2%vs49%)(表6)。曲拉西利组有19%的患者发生了3级或4级血红蛋白降低，安慰剂组的发生率为28%(校正相对风险为0.663[95%CI：0.336，1.310])。曲拉西利组患者的随时间推移的RBC输注率为1.7/100周，安慰剂组为2.6/100周(校正相对风险无法估计)。6%的曲拉西利组患者接受了促红细胞生成剂(ESA)治疗，而在安慰剂组患者的发生率为11%(校正相对风险为0.529[95%CI：0.145，1.927])。

表6 研究1(GIT28-05)：化疗前接受曲拉西利或安慰剂治疗患者的骨髓保护疗效(意向性治疗分析)

终 点	曲拉西利 240mg/m ² (N=54)	安慰剂 (N=53)	治疗效应a(平均差异* 或校正相对风险)(95%)	校正后的 单侧p值 ^b
主要终点				
第1周期DSN(天)；平均值(SD)	0(1.0)	4(4.7)	-3.6*(-4.9，-2.3)	<0.0001
发生严重中性粒细胞减少症的患者数(%)	1(1.9%)	26(49.1%)	0.038(0.008，0.195)	<0.0001
关键次要终点				
全因剂量降低的次数，每周期事件发生率	0.021	0.085	0.242(0.079，0.742)	0.0195
第5周及之后接受RBC的患者数(%)	7(13.0%)	11(20.8%)	0.642(0.294，1.404)	—
给予G-CSF治疗的患者数(%)	16(29.6%)	25(47.2%)	0.646(0.403，1.034)	—

ANCOVA=协方差分析；CI=置信区间；DSN=重度中性粒细胞减少症的持续时间；

G-CSF=粒细胞集落刺激因子；N=每个治疗组的患者总数；RBC=红细胞；SD=标准差

a使用以下统计模型评估治疗效应：非参数ANCOVA(第1周期DSN)；改良的Poisson回归(重度中性粒细胞减少症和第5周及之后接受RBC输注的发生率)；负二项回归(全因剂量降低的次数)。所有模型均包括以下协变量：ECOG状态、是否存在脑转移和相应的基线实验室检查值。

b 基于Hochberg的守门法获得单侧调整p值。

研究2：在接受依托泊苷和卡铂(E/P)之前使用曲拉西利

新确诊的既往未接受过化疗ES-SCLC 患者

研究2(GIT28-02)是一项在新确诊的既往未接受过化疗的ES-SCLC患者中评价依托泊苷和卡铂(E/P)治疗前给予曲拉西利或安慰剂的随机(1:1)、双盲、安慰剂对照研究。总计77例患者随机分配至曲拉西利组(n=39)或安慰剂组(n=38)，并根据ECOG体能状态分层(0–1vs2)。在21天的治疗周期的第1天给予卡铂(AUC5)，并在第1、2和3天给予依托泊苷(100mg/m²)和曲拉西利(240mg/m²)或安慰剂，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

研究表明，与安慰剂相比，接受曲拉西利治疗的患者，第1周期DSN缩短(0vs3天)，出现SN的患者比例降低(5.1%vs42.1%)。曲拉西利组有10%的患者发生3级或4级血红蛋白降低，安慰剂组的患者发生率为18%。曲拉西利组患者的随时间推移的 RBC输注率为0.5/100周，安慰剂组为1.9/100周。曲拉西利组有3%的患者接受过ESA治疗，安慰剂组的患者为5%。

表7 研究2(GIT28-02)：化疗前接受曲拉西利或安慰剂治疗患者的骨髓保护疗效(意向性治疗分析)

终 点	曲拉西利 240mg/m ² (N=39)	安慰剂 (N=38)
第1周期DSN(天)；平均值(SD)	0(0.5)	3(3.9)
发生重度中性粒细胞减少症的患者人数(%)	2(5.1%)	16(42.1%)
全因剂量降低的次数，每周期事件发生率	0.022	0.084
第5周及之后接受RBC输注的患者数(%)	2(5.1%)	9(23.7%)
给予G-CSF治疗的患者数(%)	4(10.3%)	24(63.2%)

DSN =重度中性粒细胞减少症的持续时间；G-CSF = 粒细胞集落刺激因子；N =每个治疗组的患者总数；RBC =红细胞；SD =标准差

【药理毒理】

药理作用

曲拉西利是CDK4/6的短暂时抑制剂。骨髓中造血干细胞和祖细胞（HSPC）产生循环中性粒细胞、红细胞和血小板。HSPC的增殖依赖于CDK4/6的活性。

毒理研究

遗传毒性

曲拉西利细菌回复突变试验（Ames）、体外人原代成纤维细胞组蛋白H2AX磷酸化试验结果均为阴性。曲拉西利可导致体外人淋巴细胞微核形成率增加。尚未开展曲拉西利体内致突变性试验。

生殖毒性

尚未开展曲拉西利的生育力毒性试验。雌性大鼠和犬给予曲拉西利，在临床相关暴露水平，可导致卵巢和子宫的平均重量降低，停药2周后可恢复。

致癌性

尚未开展曲拉西利的致癌性试验。

【贮藏】

密闭，不超过25℃保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射用冷冻干燥无菌粉末用覆聚四氟乙烯/乙烯共聚物膜氯化丁基橡胶塞、抗生素瓶用铝塑组合盖。1瓶/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH20902023

【批准文号】

国药准字H20237181

【上市许可持有人】

名 称：海南先声药业有限公司

注册地址：海南省海口市秀英区药谷三路2号

邮政编码：570311

电话号码：0898-66814532

传 真：0898-66814239

网 址：www.simcere.com

客户服务热线：

800-8289800 （只可用固定电话拨打，免费）

400-8877552 （手机、固定电话均可拨打，按市话收费）

【生产企业】

名 称：海南先声药业有限公司

生产地址：海南省海口市秀英区药谷三路2号

邮政编码：570311

电话号码：0898-66814532

传 真：0898-66814239

网 址：www.simcere.com