

優倍斯靜脈凍晶注射劑

Pemetrexed lyophilized powder for concentrate for solution for infusion"CYH" 網誌：

【成份】Each vial contains: 100 mg: Pemetrexed.....100 mg 500 mg: Pemetrexed.....500 mg
1 適應症
1.1Pemetrexed 併用 cisplatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥。
1.2Pemetrexed 單一藥物是局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)病人接受 4 個週期含鉑藥物的第一線化療後疾病並未惡化之維持療法。
1.3Pemetrexed 單一藥物是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外) 之第二線治療用藥。
1.4Pemetrexed 與 cislatin 併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤。

說明

1.1 非小細胞肺癌-併用 Cislatin

Pemetrexed 併用 cislatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥。

1.2 非小細胞肺癌-維持療法

Pemetrexed 單一藥物是局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)病人接受 4 個週期含鉑藥物的第一線化療後疾病並未惡化之維持療法。

1.3 非小細胞肺癌-單一藥物治療

Pemetrexed 單一藥物是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第二線治療用藥。

1.4 惡性肋膜間質細胞瘤

Pemetrexed 與 cislatin 併用可治療無法切除或因任何原因而不適手術的惡性肋膜間質細胞瘤病患。

1.5 限制使用

Pemetrexed 不適用於治療組織型態為顯著鱗狀細胞的非小細胞肺癌(參閱臨床試驗(14.1, 14.2, 14.3))。

2 劑量與給藥方式
Pemetrexed 僅供靜脈輸注

本藥限由醫師使用

2.1 併用 Cislatin 治療非小細胞肺癌及惡性肋膜間質細胞瘤

Pemetrexed 之建議劑量為 500 mg/m²，於 21 天週期的第 1 天，以靜脈輸注方式投與 10 分鐘，cislatin 之建議劑量為 75mg/m²，於 Pemetrexed 輸注結束後約 30 分鐘，以靜脈輸注方式投與 2 小時。關於 cislatin 更多資料，請參閱其藥品仿單。

2.2 使用單一藥物作為第一線治療後的維持治療，或作為第二線治療

Pemetrexed 之建議劑量為 500 mg/m²，於 21 天週期的第 1 天，以靜脈輸注方式投與 10 分鐘以上。

2.3 治療前給藥與同時給藥

維生素補充劑

從投與第一劑 Pemetrexed 的前 7 天開始，指示病患開始每日口服一次 400 mcg 到 1000 mcg 的葉酸。在整個 Pemetrexed 療程中需持續服用葉酸，直到最後一劑 Pemetrexed 投藥後 21 天為止(請參閱醫語及注意事項(5.1))。

投與第一劑 Pemetrexed 的前 1 週，以肌肉注射的方式投與 1 mg 維生素 B12，之後每 3 個週期投與一次。隨後的維生素 B12 可在 Pemetrexed 療程當天進行注射(參閱醫語及注意事項(5.1))。

Corticosteroid

Dexamethasone 4 mg 以口服方式一天二次投與，給藥時間包括 Pemetrexed 投藥前一天、當天及後一天(參閱醫語及注意事項(5.1))。

2.4 實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議《依文獻記載》

監測

所有投與 Pemetrexed 的病患皆應監測全血球計數，包括血小板數。病患的數值下降情形與復原情形都應監測。臨床試驗中進行監測的時間為每一週期之投藥前、投藥後第 8 天與第 15 天。未符合下列條件之病患，包括 ANC≥1500 cells/mm³、血小板數≥100,000 cells/mm³、肌酸酐清除率≥45 mL/min，不得進行新療程。並應定期執行化學檢驗以評估肝腎功能(參閱醫語及注意事項(5.5))。

降低劑量的建議

應根據前一週期之最低血球數或最大非血液毒性，調整下一週期的起始劑量。下一個療程可能延後，以提供充足時間供病患復原。根據復原情形，依表一至表三的原則繼續接受治療。表一至表三的劑量調整原則，適用 Pemetrexed 單一藥物療法，也適用 Pemetrexed 併用 cislatin 療法。

表一：Pemetrexed(單一藥物或合併治療)與 Cislatin 之劑量調降 — 血液毒性

ANC 最低值<500 mm ³ 且血小板數最低值 50,000 mm ³	75%前次劑量(Pemetrexed 及 cislatin)
血小板數最低值 < 50,000 /mm ³ 不考慮 ANC 最低值	75%前次劑量(Pemetrexed 及 cislatin)
血小板數最低值 < 50,000 /mm ³ 且出血 ^a ，不考慮 ANC 最低值	50%前次劑量(Pemetrexed 及 cislatin)

^a 符合 CTC 第 2.0 版(NCI 1998)定義為大於第 2 級之出血反應。

若病患發生大於或等於第 3 級非血液毒性(不包括神經毒性)，應暫停 Pemetrexed 治療，直到毒性降至低於或同於病患治療前的數值。依據表二原則繼續接受治療。

表二：Pemetrexed(單一藥物或合併治療)與 Cislatin 之劑量調降 — 非血液毒性^{a,b}

	Pemetrexed 劑量 (mg/m ²)	Cislatin 劑量 (mg/m ²)
任何第 3 級或第 4 級之毒性	75%前次劑量	75%前次劑量
黏膜炎除外		
任何需住院的腹瀉(無論級數)或第 3 級或第 4 級腹瀉	75%前次劑量	75%前次劑量
第 3 級或第 4 級黏膜炎	50%前次劑量	100%前次劑量

^a 依 NCI 常見毒性準則(CTC)分級。^b 不包括神經毒性(參閱表三)。

若發生神經毒性，Pemetrexed 與 cislatin 之建議調整劑量列於表三。若病患發生第 3 級或第 4 級神經毒性，應停止治療。

CTC 分級	Pemetrexed 劑量(mg/m ²)	Cislatin 劑量(mg/m ²)
0 – 1	100%前次劑量	100%前次劑量
2	100%前次劑量	50%前次劑量

建議停止治療

若經二次劑量調降，病人仍發生任何第 3 級或第 4 級血液或非血液毒性，應停止 Pemetrexed 治療；或發生第 3 級或第 4 級神經毒性，應立刻停止治療。

^a 腎功能不全病患

臨床試驗中，肌酸酐清除率≥45 mL/min 的病患，除了對所有病患的建議劑量外，不需另外調整劑量。臨床試驗中，肌酸酐清除率<45 mL/min 的人數較少，尚無法對此族群病患 歸納建議劑量(參閱臨床藥理(9.2))。因此，肌酸酐清除率<45 mL/min 的病患不應使用 Pemetrexed。肌酸酐清除率以標準 Cockcroft 和 Gault 公式計算(如下)或以 Cr99m-DTPA 血清清除法測量腎小球濾過率(GFR)計算：

男性： [140 − 年齡(歲)] × 實際體重(公斤) = mL/min

 [72 × 血清肌酸酐 (mg/dL) = mL/min

女性： 男性肌酸酐清除率估計值 × 0.85

肌酸酐清除率<80 mL/min 的病患，併用 Pemetrexed 與 NSAIDs 時，應小心謹慎(參閱藥物交互作用(7.1))。

2.5 調配與投與注意事項

如同其他可能具毒性之抗癌藥物，處理或調配 Pemetrexed 靜脈輸注液應小心謹慎。建議使用手套。若皮膚不慎接觸 Pemetrexed 溶液，應立刻以肥皂和清水完整沖洗。若黏膜組織不慎接觸 Pemetrexed，應立刻以清水完整沖洗。關於抗癌藥物的處理與棄置，可參考數篇經發表的使用指導原則(參閱參考文獻 15)。

Pemetrexed 非發泡劑。對於 Pemetrexed 滲漏無特異解毒劑。直至目前，Pemetrexed 滲漏的案例相當罕見，且多屬非嚴重事件。Pemetrexed 滲漏應以院內處理非發泡劑滲漏之標準程序處理。

2.6 調配靜脈輸注液

1. 以無菌技術調配及稀釋 Pemetrexed 靜脈輸注液。

2. 計算 Pemetrexed 劑量並決定需要的瓶數。每瓶含 100 mg 或 500mgPemetrexed。每瓶含過量 Pemetrexed，以供操作調配得標示劑量。

3. 以 20mL 0.9%生理食鹽水注射液(不含防腐劑)稀釋含藥 500mg 小瓶；以 4.2mL 0.9%生理食鹽水注射液(不含防腐劑)稀釋含藥 100mg 小瓶。稀釋小瓶得濃度 25mg/mL 的 Pemetrexed 配製溶液。緩慢輕轉小瓶直至粉末完全溶解。溶解後的溶液為澄清且為無至黃色或綠黃色，顏色不影響藥品的品質。調配後 Pemetrexed

溶液之 pH 值為 6.6-7.8。此配製溶液需再經一次稀釋。

4. 輸注前，在溶液及容器可以被檢查的情形下，應以眼睛檢視靜脈輸注藥品中是否有異物或是變色現象。若有異物則不可能打。

5. 取適量 Pemetrexed 調配溶液，進一步以 0.9 %生理食鹽水注射液(不含防腐劑)稀釋至 100mL。

Pemetrexed 應以靜脈輸注方式投與 10 分鐘。

6. 調配與稀釋後之 Pemetrexed 溶液，於儲存條件為冷藏下，其物化安定性已證實可達 24 小時，時間由開始調配計算。依指示準備，Pemetrexed 之調配溶液與稀釋溶液應不含抗菌用以調配靜脈輸注液之稀釋液，僅建議使用 0.9% 生理食鹽水注射液(不含防腐劑)。Pemetrexed 與含鈣稀釋液具物理不相容性，包括 Lactated Ringer's Injection, USP 與 Ringer's Injection, USP，因此這些溶液不能使用。尚未研究 Pemetrexed 併用其他藥物或稀釋液的作用，因此無相關建議。Pemetrexed 與標準 polyvinyl chloride (PVC)注射裝置及靜脈輸液袋相容。

3 劑型與含量

Pemetrexed 注射劑為白色接近淡黃或黃綠色之凍晶粉末，以無菌單次使用小瓶裝，每瓶含 100mg 或 500mg pemetrexed

4 禁忌《依文獻記載》

禁用於已知對 pemetrexed 有嚴重過敏反應病史者。

5 警語及注意事項

5.1 治療前給藥與同時給藥以降低毒性的需求

維生素補充劑：進行 Pemetrexed 治療前，開始補充口服葉酸與肌肉注射之維生素 B12，以降低 Pemetrexed 的血液及胃腸道毒性之嚴重性(請參閱劑量與給藥方式(2.3))。肌肉注射之維生素 B12 不得以口服取代。臨床試驗顯示，在 Pemetrexed 治療前與整個療程中從未補充葉酸和維生素 B12 的間質細胞瘤病患，下列第 3-4 級毒性的發生率高於全程補充的病患：嗜中性白血球減少症[38%相較於 23%]、血小板減少症[9%相較於 5%]、伴隨發燒之嗜中性白血球減少症[9%相較於 0.6%]以及嗜中性白血球減少引起之感染[6%相較於 0]。

Corticosteroid：在投與 Pemetrexed 的前一天、當天和隔天投與 dexamethasone (請參閱劑量與給藥方式(2.3))。

5.2 骨髓抑制

Pemetrexed 會抑制骨髓功能，造成嗜中性白血球減少症、血小板減少及貧血 (或 Pancytopenia 全血球減少症)(參閱不良反應(6.1))；骨髓抑制常為限制劑量之毒性反應。連續多週期給藥的劑量調降根據前一次治療週期之 ANC 最低值、血小板數及最大非血液性毒性(參閱劑量與給藥方式(2.4))。

5.3 腎臟功能不良

Pemetrexed 主要以原型經腎臟排出。肌酸酐清除率≥45 mL/min 的病患，不需調整劑量。肌酸酐清除率<45 mL/min 的病患較少被研究，尚無法歸納建議劑量。因此，肌酸酐 清除率<45 mL/min 的病患不應使用 Pemetrexed (參閱劑量與給藥方式(2.4))。曾有一位嚴重腎功能不全之病患(肌酸酐清除率=19 mL/min)，單獨使用 pemetrexed 卻未 補充葉酸和維生素 B12，因藥物相關毒性而死亡。

5.4 輕度至中度腎功能不全病患服用非甾體固醇消炎止痛藥(NSAIDs)

輕度至中度腎功能不全病患(肌酸酐清除率 45–79 mL/min)，併用 NSAIDs 與 Pemetrexed 時應小心。(參閱藥物交互作用(7.1))

5.5 必要的實驗室檢查

在每個療程週期的一開始，與必要時，取得血液常規檢查和腎功能檢測。除非 ANC≥1500 cells/mm3、血小板數≥100,000 cells/mm3、肌酸酐清除率 ≥45 mL/min，否則不得開始新療程(參閱劑量與給藥方式(2.4))。

5.6 懷孕分級 D

根據其作用機轉，孕婦接受 Pemetrexed 治療會對胎兒造成傷害。給予小腹腹膜內注射 pemetrexed，劑量高於人用建議劑量之 1/833，小鼠之懷孕期程為器官形成期，pemetrexed 對小鼠造成胚胎毒性、胎兒毒性與致畸性。若於懷孕期間使用 Pemetrexed，或於使用 Pemetrexed 期間懷孕，告知新病患對胎兒可能造成的傷害。應告訴可能懷孕的病患避免懷孕。應告訴婦女於 Pemetrexed 治療期間採用有效的避孕方式避免懷孕。

6 不良反應《依文獻記載》

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗執行時會有廣泛的變異因素，一個臨床試驗中觀察到的不良反應發生率無法直接與其他臨床試驗中觀察到的不良反應發生率相比較，且可能也不會反映實際醫療使用時觀察到的發生率。

臨床試驗中，接受 Pemetrexed 單一藥物治療的病患，最常發生的不良反應(發生率≥20%)包 括：疲勞、噁心及食慾缺乏。對於接受 Pemetrexed 併用 cislatin 的病患，常發生的不良反應(發生率≥20%)還包括：嘔吐、嗜中性白血球減少症、白血球減少症、貧血、口腔炎/咽喉炎、血小板減少症及便秘。

非小細胞肺癌(NSCLC)Pemetrexed 併用 Cislatin

表四為 839 位隨機投與 Pemetrexed 併用 cislatin 的非小細胞肺癌病患與 830 位隨機投與 gemcitabin 併用 cislatin 的非小細胞肺癌病患的不良反應發生率及嚴重程度，這些不良反應的發生率皆>5%。所有參與試驗的病患皆為初次接受治療的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患，且二治療組病患皆有完整補充葉酸與維生素 B₁₂。

表四：病患投與 Pemetrexed 併用 Cislatin 且完整補充維生素治療非小細胞肺癌之不良反應^a

表四：病患接受 Pemetrexed 併用 Cisplatin 且完整補充維生素 B 治療非小細胞肺癌之不良反應 ^a				
不良反應 ^b	Pemetrexed /Cisplatin (N=839)		Gemcitabine/Cisplatin (N=830)	
	所有級別毒性(%)	第 3-4 級毒性(%)	所有級別毒性(%)	第 3-4 級毒性(%)
所有不良反應	90	37	91	53
實驗室數據				
血液				
貧血	33	6	46	10
嗜中性白血球減少症	29	15	38	27
白血球減少	18	5	21	8
血小板減少	10	4	27	13
腎臟				
肌酸酐上升	10	1	7	1
臨床數據				
全身症狀				
疲勞	43	7	45	5
腸胃道				
噁心	56	7	53	4
嘔吐	40	6	36	6
食慾缺乏	27	2	24	1
便秘	21	1	20	0
口腔炎/咽喉炎	14	1	12	0
腹瀉	12	1	13	2
消化不良/胃灼熱	5	0	6	0
神經科				
神經病變-感覺異常	9	0	12	1
味覺異常	8	0 ^c	9	0 ^c
皮膚科/皮膚				
禿頭	12	0 ^c	21	1 ^c
紅疹/脫屑	7	0	8	1

^a 為了此表，將發生率大於 5% 設為收載不良反應至本表的條件，所收載的不良反應為提報者認為可能與 Pemetrexed 治療有關。

^b 根據 NCI 常見毒性準則(Common Toxicity Criteria, CTC)第 2.0 版將毒性分級。

^c 根據 NCI 常見毒性準則(Common Toxicity Criteria, CTC)第 2.0 版，這些不良反應應為第 1 級或第 2 級。

不同組織細胞組織形態的病患所發生的不良反應，沒有臨床上的關聯性的差異。

相較於 gemcitabine 併用 cislatin 組，Pemetrexed 併用 cislatin 組的血液毒性發生率較低，且需要輸血(紅血球及血小板)及血球生長激素(hematopoietic growth factors)的病患也較少。

下列為非小細胞肺癌病患隨機接受 ALIMTA 併用 cislatin 治療發生的其他不良反應。

發生率 1%-5%

全身症狀-伴隨發燒之嗜中性白血球減少症、感染、發燒

一般疾患-脫水

代謝與營養-AST 上升、ALT 上升

腎臟-肌酸酐清除率下降、腎衰竭

特殊感覺-結膜炎

發生率小於 1%

心血管-心律不整

一般疾病-胸痛

代謝與營養-GGT 上升

神經科-運動神經病變

非小細胞肺癌(NSCLC)維持療法

不含 Pemetrexed 之含鉑藥物誘導療程後，進行 Pemetrexed 維持療法表五為含鉑藥物誘導療程後，438 位投與 Pemetrexed 維持療法的非小細胞肺癌病患與 218 位投與安慰劑的非小細胞肺癌病患的不良反應發生率及嚴重程度，這些不良反應的發生率皆>5%。所有接受本試驗藥物治療的病患皆因局部晚期或轉移性非小細胞肺癌剛接受完四個週期含鉑藥物化療，且二治療組病患皆有完整補充葉酸與維生素 B₁₂。

表五：含鉑藥物誘導療程後，病患投與 Pemetrexed 或安慰劑治療非小細胞肺癌之不良反應^a

不良反應	PEMETREXED (N=438)	安慰劑 (N=218)		
	所有級別毒性(%)	第 3-4 級毒性(%)	所有級別毒性(%)	第 3-4 級毒性(%)
所有不良反應	66	16	37	4
實驗室數據				
血液				
貧血	15	3	6	1
嗜中性白血球減少症	6	3	0	0
白血球減少	6	2	1	1
肝臟				
ALT 上升	10	0	4	0
AST 上升	8	0	4	0
臨床數據				
全身症狀				
疲勞	25	5	11	1
腸胃道				
噁心	19	1	6	1
食慾缺乏	19	2	5	0
嘔吐	9	0	1	0
口腔黏膜炎/口腔炎	7	1	2	0
腹瀉	5	1	3	0
感染	5	2	2	0
神經科				
神經病變-感覺異常	9	1	4	0
皮膚科/皮膚				
紅疹/脫屑	10	0	3	0

^a 為了此表，將發生率大於 5%設為收載不良反應至本表的條件，所收載的不良反應為提報者認為可能與 Pemetrexed 治療有關。

^b 根據 NCI 常見不良事件評價標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE)第 3.0 版將毒性分級。除了白濁人病患比非白濁人病患發生第 3 級或第 4 級疲勞的機率較高(6.5% 與 0.6%)外，不同年紀、性別、種族或癌細胞組織形態，發生第 3 級或第 4 級不良反應並沒有臨床上的關聯性的差異。

安全性的評估是針對至少接受一次 Pemetrexed(N=438)治療的病人。不良反應的發生率是比較使用小於或等於六個週期 Pemetrexed 的病人與使用大於六個週期 Pemetrexed 的病人。所有程度的不良反應會隨著用藥時間增加而增加；然而第 3 級或第 4 級不良反應發生率與用藥時間增加沒有臨床上的關聯性的差異。

相較於安慰劑組，Pemetrexed 發生貧血(所有程度)的機率較高。需要輸血(主要為紅血球)及 使用紅血球生成素(ESAs; erythropoietin and darbepoetin)的比率在 Pemetrexed 組亦比安慰劑來的高(輸血 9.5% v.s. 3.2%; ESAs 5.9% v.s. 1.8%)。

下列為非小細胞肺癌病患接受 Pemetrexed 治療發生的其他不良反應。

發生率 1%-5%

皮膚科/皮膚-禿頭、搔癢(pruritis)/ 癢(itching) *腸胃道*-便秘 *全身症狀*-水腫、發燒(沒有嗜中性白血球減少症) *血液*-血小板減少 *腎臟*-肌酸酐清除率下降、肌酸酐上升、腎小球濾過率降低 *特殊感覺*-眼球表面疾病(包含結膜炎)、淚液增加

發生率小於 1%

心血管-上心室心律不整 *皮膚科/皮膚*-多型性紅斑

一般疾病-伴隨發燒之嗜中性白血球減少症、過敏反應(allergic reaction)/過敏反應(hypersensitivity) *神經科*-運動神經病變 *腎臟*-腎衰竭

Pemetrexed 併用含鉑藥物之誘導療程後，持續使用 Pemetrexed 之維持療法表六為 500 位至少接受過一個週期的 Pemetrexed 維持療法(n=333)或安慰劑(n=167)之非鱗狀非小細胞肺癌病患，在持續使用之維持療法試驗中的不良反應發生率及嚴重程度，這些不良反應的發生率皆>5%。

接受一劑以上維持療法的病患，於 Pemetrexed 組和安慰劑組的維持療法週期中位數均為 4。Pemetrexed 組有 3.3%的病患因不良事件而降低劑量，安慰劑組有 0.6%。Pemetrexed 組有 22%的病患因不良事件而延遲給藥，安慰劑組有 16%。兩個試驗組的病患均補充葉酸與維生素 B₁₂。

表六：Pemetrexed 併用 Cislatin 之誘導療程後，接受 Pemetrexed 治療非鱗狀非小細胞肺癌時，發生在≥5%病人的選擇性^a不良反應^b

33%的病患因个别不良事件而降低剂量，安慰剂组有 0.6%。Pemetrexed 组有 22%的病患因个别事件而延迟给药，安慰剂组有 16%。两个试验组均补充叶酸和维生素 B ₁₂ 。			
治疗：Pemetrexed 併用 Cisplatin 之标准疗程后，接受 Pemetrexed 治疗非鳞状非小细胞肺癌时，发生在 ≥5% 的不良事件 ^a 不良反应 ^b			
不良反应之器官系统和病征	Pemetrexed (N=333)	安慰剂 (N=167)	
	所有级别 ^c 毒性(%)	第 3-4 级 ^c 毒性(%)	所有级别 ^c 毒性(%) 第 3-4 级 ^c 毒性(%)
所有不良事件	53	17	34 4.8

發生率小於 1%
心血管心悸不寧
神經科運動神經病變
維生素補充劑對毒性的影響
表九比較臨床試驗中 PEMETREXED 併用 cisplatin 組，全程接受維生素補充(包括每天投與葉酸與維生素 B12)的病患(全程補充病患)，與從未接受維生素補充的病患(從未補充病患)，其 CTC 分級第 3 級、第 4 級毒性的發生率(病患百分比)。
表九：比較 PEMETREXED 併用 cisplatin 組，全程補充維生素病患與從未補充維生素病患之第 3 級、第 4 級不良反應(%發生率)

	全程補充維生素病患 (N=168)	從未補充維生素病患 (N=32)
不良反應^a (%)		
噁中性白血球減少症/顆粒性白血球降低	23	38
血小板減少	5	9
嘔吐	11	31
缺血性噁中性白血球減少症	1	9
併發第 3/4 級噁中性白血球減少症之感染	0	6
腹瀉	4	9

^a根據 NCI CTC 標準為實驗室及非實驗室數值定義毒性等級(第 2.0 版)

以下不良反應於全程補充維生素組之發生率，高於從未補充維生素組之發生率，包括高血壓(11％，3％)，胸口疼痛 (8％，6％)，動脈性高血壓(6％，3％)。PEMETREXED 的安全性不受性別或種族影響，除了紅疹之發生率為男性(24%)高於女性(16%)。

其他臨床試驗結果

約有 1%的病患曾發生敗血症，其中一些案例為致命的敗血症。食道炎的發生率小於 1%。

6.2 上市後經驗

於 PEMETREXED 上市後使用經驗，發現下列不良反應。這些不良反應乃自發性的回報，且用藥總人數未明，因此這些資料無法確實估計這些不良反應的發生頻率，或建立與用藥的因果關係。

這些不良反應發生於單獨使用 PEMETREXED 或併用 PEMETREXED 的療程。血液及淋巴系統—免疫相關的溶血性貧血。胃腸方面—結腸炎、胰臟炎。全身性疾患和投藥部位狀況—水腫。傷害、中毒及程序性併發症—曾接受放射線治療的病患接受 PEMETREXED 治療後，有放射線回損反應的案例報告。呼吸系統—間質性肺炎。皮膚—水腫，包含史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)與毒性表皮壞死溶解症(toxic epidermal necrolysis)，某些案例甚至致命。

7 藥物交互作用《依文獻記載》

7.1 非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs)

雖然 ibuprofen(400 mg 一天四次)會降低 Pemetrexed 清除率，腎功能正常的病患(肌酸酐清除率≥80 mL/min)可併用 ibuprofen 及 PEMETREXED。腎功能正常的病患併用 NSAIDs 及 PEMETREXED 時不需調整劑量(參閱臨床藥理(12.3))。

輕度至中度腎功能不全病患(肌酸酐清除率 45–79 mL/min)，併用 NSAIDs 與 PEMETREXED 時應小心。

於投與 PEMETREXED 前二天,投與當天,至投與後二天的期間,應避免使用排除半衰期短的 NSAIDs(如 diclofenac, indomethacin)。

由於 PEMETREXED 與半衰期長的 NSAIDs(如 meloxicam, nabumetone)可能發生交互作用的資料不足，所有服用這類 NSAIDs 的病患，於投與 PEMETREXED 至少前五天，投與當天，至投與後二天的期間，應中斷給藥。若必須併用 NSAIDs，應嚴密監測病患之毒性反應，特別為骨質抑制、腎臟及腸胃毒性。

7.2 具腎毒性藥物

PEMETREXED 主要以原形藥物經腎臟經腎小管過濾與腎小管分泌排除。併用具腎毒性藥物,可能導致 PEMETREXED 清除延遲。併用亦經腎小管分泌的物質(如 probenecid)可能導致 PEMETREXED 清除延遲。

8 特殊族群用藥《依文獻記載》

8.1 懷孕

致畸性反應—懷孕分級 D (參閱警語及注意事項(5.6))

根據其作用機轉，孕婦接受 PEMETREXED 治療會對胎兒造成傷害。尚無足夠且良好控制的試驗研究孕婦接受 PEMETREXED 治療。Pemetrexed 對小鼠造成胚胎毒性、胎兒毒性與致畸性。給予小鼠重複劑量腹膜內注射 pemetrexed，小鼠之懷孕期程為器官形成期，造成胎兒畸形 (腺脅及頭蓋骨骨化不足；給予劑量約為人用靜脈注射劑量之 1/833，以 mg/m² 為計算基礎)，胚胎毒性的特徵為胚胎 胎兒死亡增多及胎數減少。若於懷孕期間使用 PEMETREXED，或於使用 PEMETREXED 期間懷孕，應告知病患對胎兒可能造成的傷害。應告知可能懷孕的婦女 於 PEMETREXED 治療期間採用有效的避孕方式避免懷孕。

8.3 授乳之母

尚未得知 PEMETREXED 及其代謝物是否會被分泌至人乳汁。因為許多藥物會被分泌至乳汁中，且 PEMETREXED 可能會對授乳嬰兒造成嚴重不良反應，所以應考量藥物治療對於授乳母親的重要性，進而決定停止授乳或停止藥物治療。

8.4 孩童使用

PEMETREXED 於孩童適應症的療效尚未得到證實。在一個第一期臨床試驗(32 位病患)及第二期臨床試驗(72 位病患)，於 21 天週期的第 1 天，以靜脈輸注方式投與 10 分鐘 PEMETREXED 給患有復發性實體腫瘤的孩童。所有病患都預先接受維生素 B12、葉酸及 dexamethasone。第一期臨床試驗的劑量遞增階段中，確認最大耐受劑量為 1910mg/m²，這個劑量(或小於十二個月的病患給予 60mg/kg)實於第二期臨床試驗中用於復發性或抗藥性骨肉瘤、Ewing 氏肉瘤/周邊原始神經外胚層瘤(peripheral PNET)、橫紋肌肉瘤、神經母細胞瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤/脊上原始神經外胚層瘤(supratentorial PNET)或非腦幹高惡性度膠質細胞瘤 的病患。於第 2 期臨床試驗的 72 位病患均未觀察到反應。最常被通報的毒性為血液(白血球減少、噁中性白血球減少症/顆粒性白血球降低、貧血、血小板減少及淋巴細胞減少)，肝功能異常(ALT/AST 上升)，疲勞和嘔心。第一期單一劑量藥物動力學試驗中，給與年齡 4 歲至 18 歲(平均年齡 12 歲)的 22 位病患

(13 男 9 女)400 到 2480 mg/m² 的 PEMETREXED。Pemetrexed 的暴露量(AUC 和 Cmax)會隨劑量成比例增加。Pemetrexed 在孩童病患的平均清除率(2.30 L/h/m²)和半衰期(2.3 小時)與成人相似。

8.5 老年人使用

已知 PEMETREXED 主要由腎臟排出，所以腎功能不全病患接受本藥治療後發生不良反應的風險較高。接受 PEMETREXED 治療時，應嚴格執行腎功能監測。除了對所有病患的建議劑量外，65 歲以上的病患不需調整劑量(參閱劑量與給藥方式(2.4))。

在 5 個臨床試驗的 3,946 名病患(34.0% ≥65 歲)中(參閱臨床試驗(14.1、14.2、14.3 和 14.4))，PEMETREXED 對於 ≥65 歲病患存活期的影響相似於 ≥65 歲的病患。在安全性方面沒有差異，除了下列的第 3-4 級不良反應(這些不良反應在 5 項試驗中至少有 1 項試驗是 65 歲 以上病患比年輕的病患明顯)：貧血、疲倦、血小板減少症、高血壓、噁中性白血球減少症。

8.6 肝功能不全病患

藥動學研究顯示，Pemetrexed 不會造成 AST、ALT 或總膽紅素上升。不過，目前尚未針對肝功能不全病患的 pemetrexed 藥動學檢驗進行正式的試驗(參閱臨床藥理學(12.3))。

8.7 腎功能不全病患

PEMETREXED 主要由腎臟排除。相較於腎功能正常病患，PEMETREXED 於腎功能不全病患之清除率較低且暴露量(AUC)較高 (參閱劑量與給藥方式(2.4)及臨床藥理學(12.3))。尚無研究中度腎功能不全病患併用 cisplatin 與 PEMETREXED 的報告。

8.8 性別

在 5 個供 PEMETREXED 適應症查驗登記試驗的 3,946 名病患(70.5%為男性)中(參閱臨床試驗(14.1、14.2、14.3 和 14.4))，PEMETREXED 對女性病患存活期的影響相似於男性病患。

8.9 種族

在 5 個 PEMETREXED 適應症查驗登記試驗的 3,946 名病患(78.6%為白人)中(參閱臨床試驗(14.1、14.2、14.3 和 14.4))，PEMETREXED 對白人病患存活期的影響相似於非白人病患。

10 藥物過量

PEMETREXED 使用過量之案例極少。曾被報告的毒性包括噁中性白血球減少症、貧血、血小板減少症、黏膜炎及紅疹。推測藥物過量之併發症包括發熱、造成噁中性白血球減少、血小板減少症及貧血。此外，可能出現併發或併發併發之感染、腹瀉及黏膜炎。若發生藥物過量，主治醫師應給與必須的一般支持性療法。臨床試驗中，發生下列症狀均發投與 leucovorin：CTC 第 4 級白血球減少持續三天以上，CTC 第 4 級噁中性白血球減少持續三天以上；發生下列症狀應立即投與 leucovorin 治 療：CTC 第 4 級血小板減少、伴有 CTC 第 3 級血小板減少之出血、或第 3 級/第 4 級口腔 腔炎。Leucovorin 靜脈注射之建議劑量與注射方式如下：先以 100 mg/m² 靜脈注射一次，再以 50mg/m² 靜脈注射每 6 小時一次連續 8 天。以透析方式排除 PEMETREXED 之可行性未知。

11 概說

Pemetrexed disodium heptahydrate 之化學名為 L- Glutamic acid, N-[4-[2-(2-amino-4,7- dihydro-4-oxo-1H- pyrrolo[2,3- d] pyrimidin-5-yl) ethyl] benzoyl]-, disodium salt, heptahydrate。此為白色至近白色之固體，分子式為 C₂₀H₂₄N₄Na₂O₇• 7H₂O，分子量為 597.49。其結構如上所示:
PEMETREXED 為無菌凍晶粉末單劑量瓶裝供靜脈輸注使用。本產品為白色接近淡黃或黃綠色之凍晶固體。每 100mg 瓶裝 PEMETREXED 含有 Pemetrexed disodium，相當於 100 mg Pemetrexed 及 106 mg mannitol；每 500mg 瓶裝 PEMETREXED 含有 Pemetrexed disodium，相當於 500 mg Pemetrexed 及 500 mg mannitol。可能使用 hydrochloric acid 和/或 sodium hydroxide 以調整其酸鹼值。

12 臨床藥理學《依文獻記載》

12.1 作用機轉

PEMETREXED，Pemetrexed 注射劑，為葉酸拮抗劑抗癌藥物，藉由阻斷細胞複製必須之葉酸依賴性代謝過程，以達到抗腫瘤的作用。體外試驗顯示 Pemetrexed 可抑制 thymidylate synthase (TS)、dihydrofolate reductase (DHFR)及 glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT)，這些酵素皆為 folate-dependent 酵素，參與 thymidine 及 purine nucleotides 之生合成。Pemetrexed 藉由還原葉酸載體(reduced folate carrier)與細胞膜葉酸結合蛋白傳輸系統，進入細胞。Pemetrexed 受 folylpolyglutamate synthase 酵素作用轉換為 polyglutamate 型。Polyglutamate 型可留存於細胞中，為 TS 與 GARFT 之抑制劑。Polyglutamation 過程與時間、藥物濃度有關，可發生於腫瘤細胞，較少發生於正常組 織。Polyglutamated 代謝產物於細胞內具較長之半衰期，因此可延長藥品對腫瘤細胞的作用。

12.2 藥效學特性

臨床前試驗顯示 Pemetrexed 於體外可抑制間皮瘤細胞 (mesothelioma cell line) (MSTO- 211H, NCI-H2052)的成長。於 MSTO-211H 間皮瘤細胞進行之試驗顯示 Pemetrexed 併用 cisplatin 具協同作用。

利用群體藥效分析 (population pharmacodynamic analyses)，觀察單獨投與 Pemetrexed 而未補充葉酸及維生素 B12 之病患其噁中性白血球絕對計數(absolute neutrophil counts, ANC)。藉測量 ANC 最低值評估血液毒性嚴重度，發現血液毒性嚴重度與 PEMETREXED 全身暴露量有關。此研究亦發現，具高濃度 cystathionine 或 homocysteine 之病患，其 ANC 最低值較低。補充葉酸及維生素 B12 可降低 cystathionine 或 homocysteine 之濃度。Pemetrexed 多次療程後，對 ANC 最低值的影響並無累積作用。Pemetrexed 全身暴露量(AUC)為 38.3-316.8 μg • hr/mL 時，到達 ANC 最低值所需時間為 8- 9.6 天。在相同暴露量下，ANC 由最低值回歸基值所需時間為 4.2-7.5 天。

12.3 藥物動力學

吸收：以 426 名罹患不同固體性腫瘤之病患，單獨輸注 Pemetrexed 0.2-838 mg/m² 達 10 分鐘，評估其藥物動力學。Pemetrexed 的總體暴露量(AUC)與最高血漿濃度(Cmax)隨劑量成比例增加。Pemetrexed 的藥物動力學不受多次療程影響。
分佈：Pemetrexed 之穩定狀態分佈體積為 16.1 升。體外試驗顯示，約 81% Pemetrexed 與血漿蛋白結合，此結合不受腎功能障礙的程度影響。

代謝與排泄：Pemetrexed 不經廣泛的代謝，而主要經尿液排出，投與後 24 小時內，約 70-90%的劑量以原型態排出。腎功能較差者，清除率降低，暴露量(AUC)增加。於腎功能正常之病人(肌酸酐清除率為 90 mL/min)，Pemetrexed 總體清除率為 91.8 mL/min，排除半衰期為 3.5 小時。以控制、單組、約含 400 位病患的試驗，研究 Pemetrexed 對於特殊族群病患之藥動性質。體外試驗顯示，Pemetrexed 是 OAT3(organic anion transporter 3)的受質，OAT3 可能與 Pemetrexed 主動分泌有關。

年齡、性別或種族的影響：研究 26-80 歲的族群，發現年齡不影響 Pemetrexed 的藥動性質。Pemetrexed 於男性與女性的藥動性質無差異。Pemetrexed 於白種人與非洲血統病患的藥動性質相似。與其他人種比較的藥動性質資料尚不足。

肝功能不全的影響：AST (SGOT)、ALT (SGPT)或膽紅素 (bilirubin)上升並不影響 Pemetrexed 的藥動學性質。然而，尚未以肝功能不全病患進行研究(參閱劑量與給藥方式(2.4)及特殊族群用藥(8.6))。

腎功能不全的影響：Pemetrexed 的藥動學分析包含 127 位腎功能不全病患。Pemetrexed 之血漿廓清率隨腎功能之降低而降低，因而使總體暴露量增加。與肌酸酐清除率 100 mL/min 的病患比較，肌酸 酐清除率分別為 45、50、及 80 mL/min 的病患，其 Pemetrexed 總體暴露量(AUC)分別增加 65%、54%及 13% (參閱警語及注意事項(5.4)與劑量與給藥方式(2.4))。

孩童：孩童病患未參與臨床試驗。

第三空腔體液(third space fluid)的影響：PEMETREXED 對於第三空腔體液的影響(如肋膜積液與腹水)尚未清楚界定。一項針對 31 位併有穩定第三空腔體液之固體癌病患給與 500 mg/m² 的 PEMETREXED 試驗所納入的 31 位病 患中 2 位有輕度或中度的第三空腔體液積液)。在此試驗中，中度肋膜積液的定義為單側 半邊積液高度小於 1/3；身體檢查可偵測到腹水則被定義為中度腹水。這些病患的 Pemetrexed 血中濃度與先前臨床試驗中觀測到沒有第三空腔體液之病患相似。因此，使用 PEMETREXED 治療前應考慮將輕度或中度的體液引流，但可能並非必須。嚴重性第三空腔體 液對藥物動力學的影響尚不清楚。

Ibuprofen 的影響：投與 ibuprofen 每日劑量 400 mg 一天四次，於腎功能正常之病人，降低 Pemetrexed 清除率約 20% (增加 AUC 20%)。較高劑量 Ibuprofen 對 Pemetrexed 藥動性質的影響未知(參閱藥物交互作用(7.1))。

Aspirin 的影響：低或中劑量(每 6 小時投與 325mg)的 aspirin 不影響 Pemetrexed 的藥動性質。較高劑量 aspirin 對 Pemetrexed 藥動性質的影響未知。

Cisplatin 的影響：

Cisplatin 不影響 Pemetrexed 的藥動性質，Pemetrexed 亦不影響所有 platinum 類藥品的藥動性質。

維生素的影響：

併用口服葉酸或肌肉注射維生素 B12 不影響 Pemetrexed 的藥動性質。

經 Cytochrome P450 酵素代謝的藥物的影響：

以人類肝臟微粒體 (microsomes)進行之體外試驗結果推測，Pemetrexed 對經 CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 及 CYP1A2 代謝的藥物之代謝清除率不具临床上顯著的抑制作用。

13 非臨床毒理學《依文獻記載》	
13.1 致癌性、致變性、生殖傷害	
尚無試驗研究 pemetrexed 的致癌性。於小鼠體內骨髓細胞的小核測試顯示 pemetrexed 具遺傳基因破壞性，然而多個體外試驗結果顯示無突變性(沙門菌逆突變分析 Ames assay、細胞小核分析 CHO cell assay)。給予雄性小鼠靜脈注射 0.1 mg/kg/day 或更多劑量 pemetrexed (約人用建議劑量之 1/1666，以 mg/m ² 為單位)，造生成殖能力下降、精液過少及辜丸萎縮。	

14 臨床試驗《依文獻記載》

14.1 非小細胞肺癌-併用 Cisplatin

一多中心、隨機、開放性臨床試驗，共收錄 1725 位未曾接受化學治療的第 IIIb/IV 期非小細胞肺癌病患，試驗目的為比較 PEMETREXED 併用 cisplatin 治療(AC)與 gemcitabine 併用 cisplatin 治療(GC)之整體存活期。PEMETREXED 劑量為 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘；PEMETREXED 輸注後再靜脈輸注 cisplatin 75 mg/m² 以 21 天為一週期；於第 1 天給藥+Gemcitabine 的給藥劑量為 1250 mg/m²；於第 1 天及第 8 天給藥+cisplatin 於第 1 天 gemcitabine 輸注後再靜脈輸注 75 mg/m² 以 21 天為一週期；給與病患治療至多 6 個治療 週期，且二治療組的病患皆有補充葉酸、維生素 B12 和 dexamethasone(參閱劑量與給藥方式(2.3))。

所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的資料如表十。二組的病患資料與疾病狀況相當。

表十：第一線治療: 非小細胞肺癌臨床試驗病患特性摘要

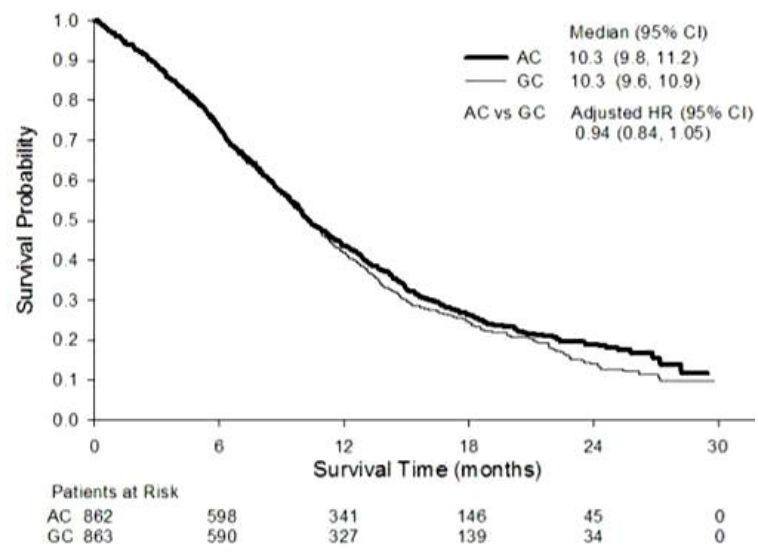
病患特性	PEMETREXED 併用 Cisplatin (AC) (N=862)	Gemcitabine 併用 Cisplatin (GC) (N=863)
年齡(歲)		
性別(範圍)	61.1 (28.8-83.2)	61.0 (26.4-79.4)
性別^a		
男性/女性	70.2%/29.8%	70.1%/29.9%
種族		
白種人	669 (77.6%)	680 (78.8%)
西班牙人	27 (3.1%)	23 (2.7%)
亞洲人	146 (16.9%)	141 (16.3%)
非洲血統	18 (2.1%)	18 (2.1%)
參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%)		
IIIb/IV	23.8%/76.2%	24.3%/75.7%
組織學 (%)		
非鱗狀細胞非小細胞肺癌	618 (71.7%)	634 (73.5%)
腺癌	436 (50.6%)	411 (47.6%)
大細胞癌	76 (8.8%)	77 (8.9%)
其他 ^c	106 (12.3%)	146 (16.9%)
鱗狀細胞癌	244 (28.3%)	229 (26.5%)
ECOG PS^d		
0/1	35.4%/64.6%	35.6%/64.3%
抽菸史^e		
曾經/從未抽菸	83.1%/16.9%	83.9%/16.1%

二治療組病患的治療週期中位數皆為 5 個週期。PEMETREXED 併用 cisplatin 組的病患，其使用 PEMETREXED 的相對劑量強度為試驗計畫原定劑量強度的 94.8%；而使用 cisplatin 的劑量強 度則為試驗計畫原定劑量強度的 95%。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的病患，其使用 Gemcitabine 的相對劑量強度為試驗計畫原定劑量強度的 85.8%；而使用 cisplatin 的劑 量強度則為試驗計畫原定劑量強度的 93.5%。本試驗之主要療效指標(primary endpoint)為整體存活期。PEMETREXED 併用 cisplatin 治療組的中位存活期為 10.3 個月，gemcitabine 併用 cisplatin 治療組的中位存活期為 10.3 個月，調 整後之危險比例(hazard ratio)為 0.94。

表十一：第一線治療: 非小細胞肺癌的療效 - 意圖治療病患

	PEMETREXED 併用 Cisplatin (AC) (N=862)	Gemcitabine 併用 Cisplatin (GC) (N=863)	a 依性別、腫瘤期程、基本診斷及治療表現作調整。
中位整體存活期 (95%信賴區間)	10.3 月 (9.8-11.2)	10.3 月 (9.6-10.9)	
調整後危險比例(HR)a,b (95%信賴區間)	0.94 (0.84-1.05)		b 危險比例小於 1.0 表示 AC 組之存活期優於 GC 組。反之，若危險比例大於 1.0 表示 GC 組之存活期優於 AC 組。
中位無惡化存活期(95%信賴區間)	4.8 月(4.6-5.3)	5.1 月(4.6-5.5)	
調整後危險比例(HR)a,b (95%信賴區間)	1.04 (0.94-1.15)		
總體反應率 (95%信賴區間)	27.1% (24.2-30.1)	24.7% (21.8-27.6)	

圖一：對於所有意圖治療的非小細胞肺癌病患，以 Kaplan-Meier 曲線圖，表示併用 PEMETREXED 和 Cisplatin 組(AC)與併用 Gemcitabine 和 Cisplatin 組(GC)之整體存活期



非小細胞肺癌組織型態對整體存活期的影響已經分析(此分析乃試驗前即預定執行之分析)。觀察發現不同組織型態之存活期有临床上有關聯性的差異，其資料如表十二。在單一藥物第二線及維持治療的臨床試驗中，也可觀察到 PEMETREXED 對鱗狀組織型態缺乏治療 效益(請參見 14.2、14.3 臨床試驗)。

表十二：第一線治療:非小細胞肺癌依組織型態分組的整體存期

依組織型態分組	整體存活期中位數，以月計算(95%信賴區間)		未調整危險比例 (HR) ^{a,b}		調整後危險比例(HR) ^{a,b,c}	
	PEMETREXED 併用 Cisplatin	Gemcitabine 併用 Cisplatin	(95%信賴區間)		(95%信賴區間)	
非鱗狀細胞非小細胞肺癌 ^d (N=1252)	11.0 (10.1-12.5)	N=618 (9.3-10.9)	0.84 (0.74-0.96)		0.84 (0.74-0.96)	
腺癌 (N=847)	12.6 (10.7-13.6)	N=436 (10.2-11.9)	0.84 (0.71-0.98)		0.84 (0.71-0.99)	
大細胞癌 (N=153)	10.4 (8.6-14.1)	N=76 (5.5-9.0)	0.68 (0.48-0.97)		0.67 (0.48-0.96)	
其牠 ^e (N=252)	8.6 (6.8-10.2)	N=106 (8.1-10.6)	1.12 (0.84-1.49)		1.08 (0.81-1.45)	
鱗狀細胞癌 (N=473)	9.4 (8.4-10.2)	N=244 (9.5-12.1)	1.22 (0.99-1.50)		1.23 (1.00-1.51)	

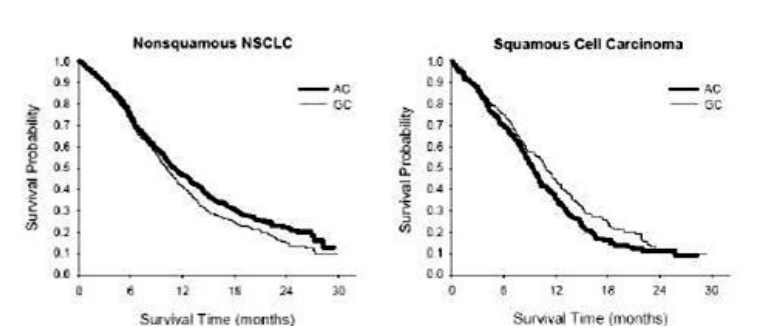
a 危險比例小於 1.0 表示 AC 組之存活期優於 GC 組。反之，若危險比例大於 1.0 表示 GC 組之存活期優於 AC 組。

b 未依多重比較分析調整。

c 危險比例依 ECOG PS、性別、疾病期程及病理診斷基礎(組織病理學/細胞病理學)調整。

d 包含腺癌、大細胞癌及其他組織型態，不包含鱗狀細胞癌。

e 分類為“其他”的病患，表示其診斷為非小細胞肺癌，但無法清楚的判定為腺癌、鱗狀細胞癌或大細胞癌。



圖二：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示併用 PEMETREXED 和 Cisplatin 組(AC)與併用 Gemcitabine 和 Cisplatin 組(GC)治療非小細胞肺癌之整體存活期 - 非鱗狀細胞非小細胞 肺癌及鱗狀細胞癌

14.2 非小細胞肺癌——維持療法

不含 PEMETREXED 之含鉑藥物誘導療程後，進行 PEMETREXED 維持療法—多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗(JMEN)，共收錄 663 位第 IIIB/IV 期非小細胞 肺肺癌接受四個週期含鉑藥物的化療後疾病未惡化的病患。這些疾病未惡化的病人在接受四個週期含鉑藥物化療後以 2:1 隨機分配的方式分別給予 PEMETREXED 及安慰劑。在隨機 分配的病患中，PEMETREXED 組和安慰劑組分別有 47.2%和 52.7%的病患對誘導療程達到完全 或部分反應，51.9%和 47.3%的病患在誘導療程後病情穩定。PEMETREXED 劑量為 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，以 21 天為一週期，於第 1 天給藥，一直給藥到疾病惡化。二治療組 的病患皆有補充葉酸、維生素 B₁₂ 和 dexamethasone (參閱劑量與給藥方式(2.3))。 本試驗欲證實 PEMETREXED 治療組之無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 與整體存活 期優於對照組。無惡化存活期藉由獨立審核的方式來評估。所有意圖治療病患的資料如 表十三。二組的病患資料與疾病狀況相當。

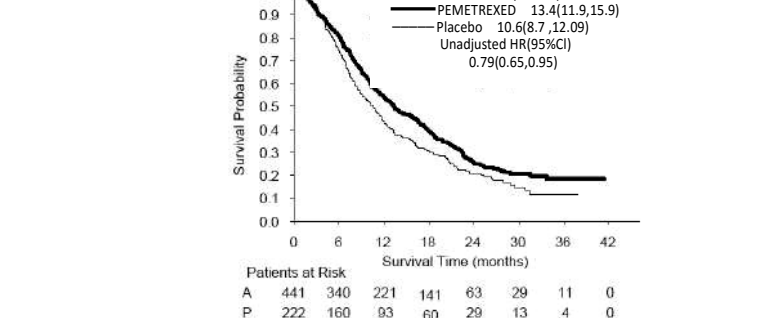
表十三：含鉑藥物誘導療程後之維持治療:非小細胞肺癌臨床試驗中病患特性摘要

病患特性	PEMETREXED (N=441)	對照組 (N=222)	a 參與試驗時之腫瘤期程 未包含全部隨機參與試驗 的病患。參與試驗時之腫 瘤期程百分比 乃根據 PEMETREXED 治療組 N=440，對照組 N=222 計 算。
年齡(歲)			b 包含腺癌、大細胞癌及 其他組織型態。
中位數(範圍)	60.6 (25.6-82.6)	60.4 (35.4-78.5)	c 分類為“其他”的病 患，表示其診斷為非小細胞 肺癌，但無法清楚的判 定為腺癌、大細胞 癌或鱗 狀細胞癌。
性別			d ECOG PS 治療表現未包 含全部隨機參與試驗的病 患。治療表現百分比乃根 據 PEMETREXED 治療組 N=439 及對照組 N=222 計算。
男性/女性	73.0%/27.0%	72.5%/27.5%	e 抽菸史未包含全部隨機 參與試驗的病患。抽菸史 百分比乃根據 PEMETREXED 治療組 N=437 及對照組 N=221 計 算。
種族			
白種人	279 (63.3%)	149 (67.1%)	
東亞人	104 (23.6%)	50 (22.5%)	
其他	58 (13.2%)	23 (10.4%)	
參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) ^a			
IIb/IV	18.0%/82.0%	21.2%/78.8%	
組識學			
非鱗狀細胞非小細胞肺癌 ^b	325 (73.7%)	156 (70.3%)	
腺癌	222 (50.3%)	106 (47.7%)	
大細胞癌	10 (2.3%)	10 (4.5%)	
其它 ^c	93 (21.1%)	40 (18.0%)	
鱗狀細胞癌	116 (26.3%)	66 (29.7%)	
ECOG PS ^d			
0/1	40.1%/59.9%	38.3%/61.7%	
抽菸史 ^e			
曾經/從未抽菸	74.1%/25.9%	71.5%/28.5%	
從開始誘導治療到試驗隨機分配的時間 (月)			
中位數(範圍)	3.25 (1.6-4.8)	3.29 (2.7-5.1)	

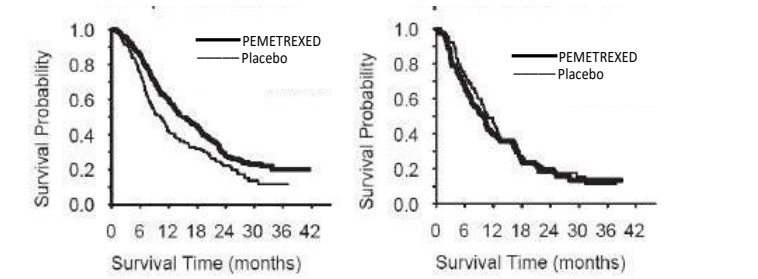
c 此處所提供的為未調整危險比例。危險比例小於 1.0 表示 PEMETREXED 治療組之存活期優於對照組。危險比例大於 1.0 表示對照組之存活期優於 PEMETREXED 治療組。

d 包含腺癌、大細胞癌或其他組織型態的病人。

e 分類為“其他”的病患，表示其診斷為非小細胞肺癌，但無法清楚的判定為腺癌、大細胞 癌或鱗狀細胞癌。

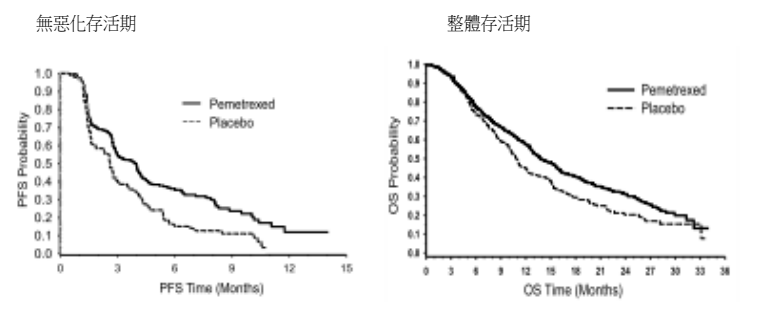


圖三：對於所有意圖治療的病患，以 Kaplan-Meier 曲線圖，表示 PEMETREXED 和對照組對 於非小細胞肺癌之整體存活期



圖四：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 PEMETREXED 和對照組對於非小細胞肺癌之整體存活期 - 非鱗狀細胞非小細胞肺癌及鱗狀細胞癌非小細胞肺癌

PEMETREXED 併用含鉑藥物之誘導療程後，持續使用 PEMETREXED 之維持療法。一多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床研究(PARAMOUNT)，針對局部晚期 (IIIB)或轉移性(IV)非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)且接受四個週期 PEMETREXED 合併 cisplatin 第一線化療後疾病並未惡化的病患，分別給與 PEMETREXED 併用最佳支持療法 (BSC) (n=359)或安慰劑併用最佳支持療法(n=180)連續性維持療法，並進行療效與安全性 的評估。接受 PEMETREXED 合併 cisplatin 第一線化療的 939 位病患中，有 539 位隨機分配以 Pemetrexed 或安慰劑進行維持療法。隨機分組的病患中，有 44.9%對 PEMETREXED 合併 第一線化療呈現完全或部分反應，51.9%屬於病情穩定的反應。隨機分組進行維持 療法的病患 ECOG PS 必須為 0 或 1。接受 PEMETREXED 合併 cisplatin 第一線化療到開始進行維持療法的時間中位數，在 Pemetrexed 組及對照組皆為 2.96 個月。病患隨機分組後，會接受維持療法直到疾病惡化。患者在第一線化療結束隨機分組後開始進行療效與安全性評估。PEMETREXED 組及對照組接受維持療法的治療週期中位數均為 4 個週期。總共有 169 位 (47.1%)病患接受 6 個週期以上的 PEMETREXED 維持療法，代表這些病患合併第一線化療總共接受至少 10 個週期的 PEMETREXED。該試驗達到主要研究終點，且 PEMETREXED 組的無惡化存活期相較於對照組有統計上顯著的改善 (n=472，接受獨立審查評估；中位無惡化存活期分別為 3.9 個月與 2.6 個月) (危險比例為 0.64，95%信賴區間：0.51~0.81，P=0.0002)。病患影像學獨立檢查也確認臨床試驗 醫師對於無惡化存活期的判斷。隨機分組的病患，由接受 PEMETREXED 合併 cisplatin 第一線 化療開始計算，中位無惡化存活期在 PEMETREXED 組是 6.9 個月，在對照組是 5.6 個月(危險 比例為 0.59，95%信賴區間：0.47~0.74)。PEMETREXED 合併 cisplatin 誘導療程(4個週期)後，PEMETREXED 治療的整體存活期(OS)在統計上優於對照組(中位數為 13.9 個月與 11.0 個月，危 險比例= 0.78，95%信賴區間=0.64-0.96，p=0.0195)。進行最終存活分析時，28.7%的 PEMETREXED 組病患依然存活或失去追蹤，對照組病患則為 21.7%。PEMETREXED 在各個亞族群 間的相對療效具內部一致性(包括疾病期別、對誘導治療的反應、ECOG PS、吸菸狀態、 性別、組織學與年齡)，與未調整過的整體存活期和無惡化存活期觀察到之分析結果相似。PEMETREXED 組病患的 1 年和 2 年存活率分別為 58%和 32%，相較之下，對照組的病患為 45%和 21%。由 PEMETREXED 合併 cisplatin 的第一線誘導療程開始計算，PEMETREXED 組病患的中位整體存活期為 16.9 個月，對照組為 14.0 個月(危險比例=0.78-95%信賴區間=0.64-0.96。)PEMETREXED 組病患接受試驗後治療的百分比為 64.3%，對照組為 71.7%。



圖五：以 Kaplan-Meier 曲線圖，表示 PEMETREXED 連續維持療法和對照組對於非小細胞肺 癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之無惡化存活期 與整體存活期(從隨機分組後開始分析)

PEMETREXED 維持療法在兩個試驗 JMEN 及 PARAMOUNT 呈現相似的安全性概況。

14.3 非小細胞肺癌 —— 單一藥物治療

一多中心、隨機、開放標記臨床試驗，以第 III 期或第 IV 期非小細胞肺癌且曾接受化療治 療的病患為研究對象，比較 PEMETREXED 治療與 docetaxel 治療之整體存活期。PEMETREXED 劑量 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，docetaxel 劑量 75 mg/m² 以靜脈輸注 1 小時。二藥物皆以 21 天為一週期，於第 1 天給藥。接受 PEMETREXED 治療的所有病患皆補充維生素，包括葉酸 和維生素 B12。本試驗欲證實 PEMETREXED 之整體存活期優於或不劣於 docetaxel。所有意圖治 療 (intent-to-treat) 病患的資料如表十六。

表十六：第二線治療：非小細胞肺癌臨床試驗病患特性摘要

病患特性	PEMETREXED (N=283)	Docetaxel(N=288)
年齡(歲)		
中位數(範圍)	59 (22-81)	57 (28-87)
性別(%)		
男性/女性	68.6/31.4	75.3/24.7

參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%)		
III/IV	25.1/74.9	25.3/74.7
診斷/組織學 (%)		
腺癌	154 (54.4)	142 (49.3)
鱗狀細胞癌	78 (27.6)	94 (32.6)
支氣管肺泡	4 (1.4)	1 (0.3)
其他	47 (16.6)	51 (17.7)
治療表現 (Performance Status) (%)a		
0-1	234 (88.6)	240 (87.6)
2	30 (11.4)	34 (12.4)

a 治療表現未包含全部隨機參與試驗的病患。治療表現百分比乃根據 PEMETREXED 治療組 N=264 及 docetaxel 對照組 N=274 計算。

本試驗之主要療效指標(primary endpoint)為整體存活期。PEMETREXED 治療組的中位存活期為 8.3 個月，docetaxel 治療組的中位存活期為 7.9 個月，危險比例 (hazard ratio)為 0.99 (參閱 表十七)。

表十七：PEMETREXED 與 Docetaxel 治療非小細胞肺癌的療效 - 意圖治療

	PEMETREXED (N=283)	Docetaxel (N=288)
中位整體存活期 (95%信賴區間)	8.3 月 (7.0-9.4)	7.9 月 (6.3-9.2)
危險比例 (HR) (95%信賴區間)	0.99 (0.82-1.20)	
中位無惡化存活期	2.9 月(2.4-3.1)	2.9 月(2.7-3.4)
危險比例 (HR) (95%信賴區間)	0.97 (0.82-1.16)	
總體反應率(95%信賴區間)	8.5% (5.2-11.7)	8.3% (5.1-11.5)

非小細胞肺癌組織型態對整體存活期的影響已有回溯性分析。觀察發現不同組織型態之存活期有臨床上有關聯性的差異，其資料如表十八。在合併藥物第一線治療及維持治療的臨床試驗中，也可觀察到 ALIMTA 對鱗狀細胞組織型態缺乏治療效益 (請參見 14.1,14.2 臨床試驗)。

表十八：第二線治療：PEMETREXED 與 Docetaxel 治療非小細胞肺癌的整體存活期 - 依組織 型態分組，意圖治療病患

依組織型態分組	整體存活期中位數，以月計算 (95%信賴區間)		未調整危險比例 (HR) ^{a,b} (95%信賴區間)		調整後危險比例(HR) ^{a,b,c} (95%信賴區間)	
	PEMETREXED ^e		Docetaxel		(95%信賴區間)	
非鱗狀細胞非小細胞肺癌 ^d (N=399)	9.3 (7.8-9.7)	N=205	8.0 (6.3-9.3)	N=194	0.89 (0.71-1.13)	0.78 (0.61-1.00)
腺癌 (N=301)	9.0 (7.6-9.6)	N=158	9.2 (7.5-11.3)	N=143	1.09 (0.83-1.44)	0.92 (0.69-1.22)
大細胞癌 (N=47)	12.8 (5.8-14.0)	N=18	4.5 (2.3-9.1)	N=29	0.38 (0.18-0.78)	0.27 (0.11-0.63)
其他 ^e (N=51)	9.4 (6.0-10.1)	N=29	7.9 (4.0-8.9)	N=22	0.62 (0.32-1.23)	0.57 (0.27-1.20)
鱗狀細胞癌 (N=172)	6.2 (4.9-8.0)	N=78	7.4 (5.6-9.5)	N=94	1.32 (0.93-1.86)	1.56 (1.08-2.26)

a 危險比例小於 1.0 表示 PEMETREXED 組之存活期優於 docetaxel 組。反之，若危險比例大於 1.0 表示 doxetaxel 組之存活期優於 PEMETREXED 組。

b 未依多重比較分析調整。

c 危險比例依 ECOG PS、距前次化療的時間、疾病期程及性別調整。

d 包含腺癌、大細胞癌及其他組織型態，不包含鱗狀細胞癌。

e 分類為“其他”的病患，表示其診斷為非小細胞肺癌，但無法清楚的判定為腺癌、鱗狀細胞癌或大細胞癌。

一多中心、單組、開放標記的上市後臨床試驗，以第 IIIB 期或第 IV 期非小細胞肺癌且曾接受化療的台灣病患為研究對象。本試驗之主要療效指標(primary endpoint)是單獨給予 PEMETREXED 的客觀反應率(response rate)，PEMETREXED 劑量依病患治療情形做適當選擇。第一 個週期的 PEMETREXED 劑量為 500 mg/m²，於 21 天週期的第 1 天，以靜脈輸注方式投與 10 分鐘以上，病患皆補充葉酸和維生素 B12。從第二週期開始，PEMETREXED 之劑量增加為 1000 mg/m²(第一週期沒有出現毒性)或調降為 375 mg/m²。所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的 資料如表十九。

表十九：台灣之非小細胞肺癌臨床試驗病患特性摘要

病患特性	PEMETREXED (N=33)
年齡(歲)	
中位數(範圍)	56.7(39-85)
性別(%)	
男性/女性	20/13 (60.6/39.4)
種族(%)	
東/東南亞裔	33 (100.0)
參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%)	
IIIB/IV	3/30 (9.1/90.9)
診斷/組織學 (%)	
腺癌	23 (69.7)
大細胞癌	1 (3.0)
混合細胞型態	0 (0.0)
鱗狀細胞癌	8 (24.2)
非小細胞癌	1 (3.0)
治療表現 (Performance Status) (%)	
0/1	9/24 (27.3/72.7)
抽菸史 (%)	
曾經/從未抽菸	20/13 (60.6/39.4)

進入試驗並接受試驗藥物的病人有 33 位，所有病人資料都用來進行療效和安全性評估。25 位(75.8%)病人在接受第一週期治療後沒有出現毒性，於第二週期增加劑量至 1000mg/m²，其客觀反應率為 18.2% (95%信賴區間：7.0, 35.5)，疾病控制率為 54.5% (95%信賴區間：36.4%, 71.9%)，時間變數資料如表二十。

表二十：台灣之非小細胞肺癌臨床試驗時間變數

療效參數	中位數(95%信賴區間)(月)	以 Kaplan-Meier 方法評估 6 個月存活期之百分比
整體存活期	20.2 (11.8, N/A)	78.1%
無惡化存活期	6.9 (3.0, 9.5)	54.7%

CI = confidence interval，信賴區間； N/A = not available，未計算，因為數值比曲線 中的最長時間大。病人接受治療週期的中位數為 4(範圍：1-17；平均值 5.9)，病人接受的劑量中位數為預定 平均劑量的 99.3%。沒有病人在試驗治療期間或在最後一次給與試驗治療藥物 30 天內發 生死亡。有兩個與試驗藥物相關的嚴重不良反應(嗜中性白血球減少症、白血球減少症)， 最常被通報與藥物相關的不良反應是疲勞(26 例)、白血球減少症(25 例)、嗜中性白血球 減少症(22 例)及白血球數量降低(20 例)。

在這個試驗中，調整病人 Pemetrexed 的劑量是安全及可被接受的。於大型隨機試驗 ^{a,b}，比較標準劑量和高劑量 Pemetrexed 治療非小細胞肺癌病人的結果，並未發現高劑量的 Pemetrexed 會增加治療效果，因此 PEMETREXED 的建議劑量為 500 mg/m²。

14.4 惡性胸膜間質細胞瘤

一多中心、隨機、單盲臨床試驗，包含 448 位未接受化學治療的惡性肋膜間質細胞瘤病患，比較併用 PEMETREXED 和 cisplatin 的病患與單獨使用 cisplatin 的病患之存活期。PEMETREXED 劑量 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，Pemetrexed 輸注後約 30 分鐘，開始以 cisplatin 劑量 75mg/m² 靜脈輸注 2 小時。以 21 天為一週期，此二藥皆於第 1 天給藥。在 117 位病患接受 治療後，因白血球和腸胃毒性導致臨床試驗計劃書修改，因此所有病患皆補充葉酸和維 生素 B12。 本試驗的主要分析報告包含所有參與試驗的病患，這些病患隨機分組並接受試驗用藥(隨 機並治療的病患)。另一分析報告則針對試驗治療期間，全程接受葉酸和維生素 B12 補充劑的病患(完整給與補充劑的病患)，補充劑乃建議投與(參閱劑量與給藥方式(2.3))。所有病患與所有接受完整補充劑的病患之試驗結果相似。病患資料如表二十一。

表二十一：惡性肋膜間質細胞瘤臨床試驗病患特性摘要

病患特性	隨機並治療的病患 PEMETREXED / Cisplatin (N=226)	完整給與補充劑的病患 PEMETREXED / Cisplatin (N=168)
年齡(歲)		
中位數(範圍)	61 (29-85)	60 (19-84)
性別(%)		
男性	184 (81.4)	181 (81.5)
女性	42 (18.6)	41 (18.5)
種族(%)		
白種人	204 (90.3)	206 (92.8)
西班牙裔	11 (4.9)	12 (5.4)
亞裔	10 (4.4)	4 (1.9)
非洲血統	1 (0.4)	0

參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%)			
I	16 (7.1)	14 (6.3)	15 (8.9)
II	85 (15.6)	33 (15.0)	27 (16.2)
III	73 (32.4)	88 (30.6)	51 (30.5)
IV	101 (44.9)	105 (47.2)	74 (44.3)
未說明	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.6)

診斷/組織學 * (%)			
上皮型	154 (68.1)	152 (68.5)	117 (69.6)
混合型	37 (16.4)	36 (16.2)	25 (14.9)
肉瘤樣型	18 (8.0)	25 (11.3)	14 (8.3)
其他	17 (7.5)	9 (4.1)	12 (7.1)
基線 KPSb (%)			
70-80	109 (48.2)	97 (43.7)	83 (49.4)
90-100	117 (51.8)	125 (56.3)	85 (50.6)

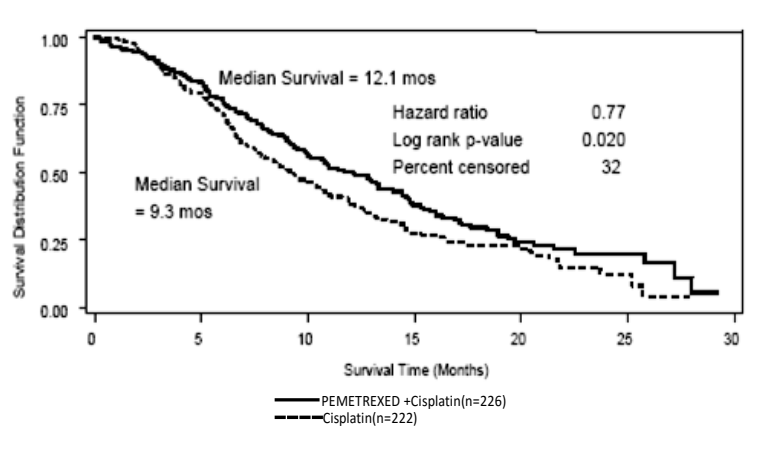
a 僅 67% 的病患經獨立檢查(independent review)，依其組織學的診斷結果，確認患有惡性 間質細胞瘤。b 身體機能指標(Karnofsky Performance Scale)表二十二及圖六摘錄存活期結果報告，包含所有隨機分組並治療的病患，無論是是否投與 維生素補充劑，及受試期間全程接受維生素補充劑之病患。

表二十二：併用 PEMETREXED 和 Cisplatin 與單獨使用 Cisplatin 對於惡性肋膜間質細胞瘤的療效

療效參數	隨機並治療的病患 PEMETREXED / Cisplatin (N=226)	完整給與補充劑的病患 PEMETREXED / Cisplatin (N=168)
整體存活期中位數 (95%信賴區間)	12.1 月 (10.0-14.4)	13.3 月 (11.4-14.9)
危險率	0.77	0.75
Log rank – p value ^a	0.020	0.051

a p value 為不同用藥組的比較

經組織學診斷確診為惡性肋膜間質細胞瘤的病患(303 位)其分析資料亦顯示相似的結果。 由於太少非白種人病患參與試驗，以至無法分析可能的種族差異。然而，於女性的療效 (存活期中位數於併用組為 15.7 個月，cisplatin 單獨治療組為 7.5 個月) 較於男性為優(存活期中位數分別為 11 個月與 9.4 個月)。任何探索性分析顯示的差異很難清楚判定為真實性 差異或機會使然。



圖六：對於所有隨機治療的病患，以 Kaplan-Meier 方法， 評估併用 PEMETREXED 和 Cisplatin 組與單獨使用 Cisplatin 組之存活期

惡性肋膜間質細胞瘤的客觀腫瘤反應較難評量，反應的判斷亦無公認的標準。然而，根據預設的判斷條件，發現 PEMETREXED 併用 cisplatin 組的客觀腫瘤反應率較單獨使用 cisplatin 組為優。相較於對照組，PEMETREXED 併用 cisplatin 組亦改善病患的肺功能(最大肺活量)。試驗治療期間全程補充葉酸和維生素 B12 的病患，於 PEMETREXED/cisplatin 組 (168 位)與 cisplatin 組 (163 位)之治療週期中位數分別為 6 個週期與 4 個週期。試驗治療期間從未補 充葉酸和維生素 B12 的病患，於二治療組之治療週期中位數皆為 2 個週 期 (PEMETREXED/cisplatin 組與 cisplatin 組分別為 32 位與 38 位)。PEMETREXED 併用 cisplatin 組且全 程投與補充劑的病患，其使用 PEMETREXED 的相對劑量強度為試驗計劃書原定劑量強度的 93%；而使用 cisplatin 的劑量強度則為試驗計劃書原定劑量強度的 94%。單獨使用 cisplatin 的病患，其劑量強度為 96%。

15 參考文獻

- Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004-165.
- OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/ds/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.
- Polovich, M., White, J.M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society

5.Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K et al. Efficacy and safety of two doses of Pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2008;14(13):4206-4212.

6.Cullen MH, Zatloukal P, Strenson S et al. A randomized phase III trial comparing standard and high-dose Pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2008;19(5):939-45.

16 包裝與儲存

16.1 包裝

PEMETREXED，Pemetrexed 注射劑，為減單罩次使用小瓶包裝，內含 100 mg 或 500mg Pemetrexed。

16.2 儲存與處理

PEMETREXED，Pemetrexed 注射劑，應儲存於 30℃ 以下，一般儲存溫度允許至 30℃ 調配與 稀釋後之 PEMETREXED 溶液，在儲存條件為冷藏 2-8℃下，其物化安定性已證實可達 24 小時，時間由開始調配計算。依指示準備，PEMETREXED 之調配溶液與稀釋溶液應不含抗菌防 腐劑。未用完的部份需丟棄(參閱劑量與給藥方式(2.5))。

PEMETREXED 非光敏感藥物。

17 應告知病患的資訊

17.1 需服用葉酸及維生素 B12

應告訴接受 PEMETREXED 治療的病患需服用葉酸及維生素 B12，此為預防措施，因而可降低治療相關的血液及胃腸道毒性 (參閱劑量與給藥方式(2.3))。

17.2 低血球計數

應詳盡的告訴病患可能發生低血球計數的風險，且應讓病患知道，若發生任何與感染有關的徵狀包括發燒，病患應立即與其醫師聯絡。若發生出血或貧血的徵狀，病患也應該 與其醫師聯絡。

17.3 胃腸道反應

應告訴病患，若發生持續的嘔吐、腹瀉或脫水的徵狀，病患應與其醫師聯絡。

17.4 併用藥物

應告訴病患，將其正在服用的處方藥物或 OTC 藥物，包括治療疼痛或發炎的藥物如非類固醇消炎止痛藥，都要向醫師報告 (參閱藥物交互作用(7.1))。

【賦形劑】

Mannitol、Hydrochloric acid、Sodium hydroxide