

嗜中性白血球減少症/顆粒性白血球降低	23	38
血小板減少	5	9
嘔吐	11	31
熱性嗜中性白血球減少症	1	9
伴隨第 3/4 級嗜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之發生率，高於從未補充維生素之發生率，包括高血壓（11％，3％），胸痛疼痛（8％，6％），動脈栓塞/血栓（6％，3％）。**亞群病患**(Subpopulations)

ALIMTA 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%)。

第二期臨床試驗

實驗室研究之臨床相關第 3/4 級毒性反應，與整合臨床試驗結果之毒性反應相似 (包含整合三個第二期 ALIMTA 單一藥物試驗 (N=164)及上述第三期 ALIMTA 單一藥物試驗)，除了嗜中性白血球減少症（分別為 12.8% 與 5.3%）與 alanine transaminase 值上升（分別為 15.2% 與 1.9%）。這些差異可能因病患族群不同造成，其中第二期臨床試驗中包含未接受化學治療(chemonaive)和已接受嚴密治療前給藥之乳癌病患，這些病患伴隨已存在之肝癌轉移和/或肝功能測試異常。

6.2 上市後經驗

於 Alimta 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 Alimta 或併用 Alimta 的療程。

胃腸方面——結腸炎。

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 Alimta 治療後，有放射線回憶反應的案例報告。

呼吸系統——間質性肺炎。

7 藥物交互作用

7.1 非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs)

Ibuprofen

雖然 ibuprofen(400 mg 一天四次)會降低 pemetrexed 清除率，腎功能正常的病患(肌酐酐清除率≥ 80 mL/min)可併用 ibuprofen 及 ALIMTA；輕度至中度腎功能不全病患(肌酐酐清除率 45–79 mL/min)，併用 ibuprofen 與 ALIMTA 時應小心。(參閱臨床藥理(12.3))

其他 NSAIDs

輕度至中度腎功能不全病患，於投與 ALIMTA 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非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs)。

由於 ALIMTA 與長半衰期 NSAIDs 可能的交互作用資料不足，所有服用這類 NSAIDs 的病患，於投與 ALIMTA 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 NSAID，應嚴密監測病患之毒性反應，特別為骨髓抑制、腎臟及腸胃毒性。

7.2 具腎毒性藥物

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

8 特殊族群用藥

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 ALIMTA 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 ALIMTA 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(蹼蓋及頭蓋骨骨化不全；給予劑量約為用人靜脈注射建議劑量之 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 ALIMTA，或於使用 ALIMTA 期間懷孕，應告訴病患對胎兒可能造成的傷害。應告訴可能懷孕的婦女於 ALIMTA 治療期間採用有效的避孕方式避免懷孕。

8.3 授乳之母親

尚未得知 ALIMTA 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 ALIMTA 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

ALIMTA 於孩童病患的安全性與療效未知。

8.5 老年人使用

已知 ALIMTA 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。由於老年人病患很可能腎功能已降低，因此劑量的選擇應更謹慎小心。接受 ALIMTA 治療時，建議執行腎功能監測。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))

在非小細胞肺癌臨床試驗的治療初期，於 ALIMTA 併用 cisplatin 治療組，37.7%的病患年齡大於等於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級嗜中性白血球減少症的比例較高(19.9% 相較於 12.2%)。意圖治療群體中(Intent-to-treat population)，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例(Hazard Ratio, HR)為 0.96 (95%信賴區間: 0.83, 1.10)，年齡大於等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.88 (95%信賴區間: 0.74, 1.06)。

在曾接受其他治療的非小細胞肺癌試驗中，於 ALIMTA 治療組，29.7%的病患年齡大於等於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級高血壓的比例較高。意圖治療群體中，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.95 (95%信賴區間: 0.76, 1.19)，年齡大於等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 1.15 (95%信賴區間: 0.79, 1.68)。

在惡性肋膜間質細胞瘤試驗中，於 ALIMTA 併用 cisplatin 治療組，36.7%的病患年齡大於等於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級疲勞、白血球減少、嗜中性白血球減少症及血小板減少症的比例較高。意圖治療群體中，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.71 (95%信賴區間: 0.53, 0.96)，年齡大於等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.85 (95%信賴區間: 0.59, 1.22)。

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。(參閱臨床藥理學(12.3))

根據肝功能障礙調整 ALIMTA 劑量之資料於表二。(參閱劑量與給藥方式(2.4))

8.7 腎功能不全病患

ALIMTA 主要由腎臟排除。相較於腎功能正常病患，ALIMTA 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 ALIMTA 的報告。

8.8 性別

在之前未經治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，70%病患為男性，30%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.97 (95%信賴區間: 0.85, 1.10)，女性病患的總體存活期之危險比例為 0.86 (95%信賴區間: 0.70, 1.06)。

在之前曾接受治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，72%病患為男性，28%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.95 (95%信賴區間: 0.76, 1.19)，女性病患的總體存活期之危險比例為 1.28 (95%信賴區間: 0.86, 1.91)。

在惡性肋膜間質細胞瘤臨床試驗中，82%病患為男性，18%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.85 (95%信賴區間: 0.66, 1.09)，女性病患的總體存活期之危險比例為 0.48 (95%信賴區間: 0.27, 0.85)。

8.9 種族

在之前未經治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，78%病患為白種人，13%病患為東亞及東南亞人，9%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.92 (95%信賴區間: 0.82, 1.04)，東亞及東南亞人病患的總體存活期之危險比例為 0.86 (95%信賴區間: 0.61, 1.21)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 1.24(95%信賴區間: 0.84, 1.84)。

在之前曾接受治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，71%病患為白種人，29%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.91 (95%信賴區間: 0.73, 1.15)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 1.27(95%信賴區間: 0.87, 1.87)。

在惡性肋膜間質細胞瘤臨床試驗中，92%病患為白種人，8%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.77 (95%信賴區間: 0.61, 0.97)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 0.86(95%信賴區間: 0.39, 1.90)。

10 藥物過量

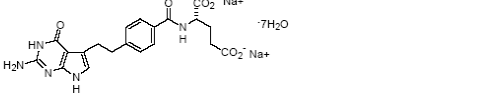
ALIMTA 使用過量之案例極少。曾被報告的毒性包括嗜中性白血球減少症、貧血、血小板減少症、黏膜炎及紅疹。推測藥物過量之併發症包括骨髓抑制，造成嗜中性白血球減少症、血小板減少症及貧血。此外，可能出現伴隨或不伴隨發燒之感染、腹瀉及黏膜炎。若發生藥物過量，主治醫師應給與必須的一般支持性療法。

臨床試驗中，發生下列症狀允許投與 leucovorin：CTC 第 4 級白血球減少持續三天以上、CTC 第 4 級嗜中性白血球減少症持續三天以上；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，再以下50 mg/m² 靜脈注射每 6 小時一次連續 8 天。

以透析方式排除 ALIMTA 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 C₂₀H₁₉N₃Na₂O₆ • 7H₂O，分子量為 597.49。其結構如下所示：



ALIMTA 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 500 mg 瓶裝 ALIMTA 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

12.1 作用機轉

ALIMTA[®]，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 glycynamide 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。進入細胞後，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。Polyglutamate 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 之病患其嗜中性白血球絕對計數(Absolute neutrophil counts, ANC)、精測量 ANC 最低值評估血液毒性嚴重度、發現血液毒性嚴重度與 ALIMTA 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(C_{max})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(肌酐酐清除率為 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。

年齡的影響

研究 26-80 歲的族群，發現年齡不影響 pemetrexed 的藥動性質。

性別的影響

Pemetrexed 於男性與女性的藥動性質無差異。

種族的影響

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，亦未曾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。與肌酐酐清除率 100 mL/min 的病患比較，肌酐酐清除率分別為 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。

Ibuprofen 的臨床

投與 ibuprofen 每日劑量 400 mg，一天四次，於腎功能正常之病人，將降低 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 325 mg)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 對於經 CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 及 CYP1A2 代謝的藥物之代謝清除率不具臨床上顯著的抑制作用。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、突變性、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 或更多劑量的 pemetrexed (約用人建議劑量之 1/1666，以 mg/m² 為單位)，造成生殖能力下降、精液過少及罕九萎縮。

14 臨床試驗

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 ALIMTA 併用 cisplatin 治療(AC)與 gemcitabine 併用 cisplatin 治療(GC)之整體存活期。ALIMTA 劑量為 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，ALIMTA 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 及 dexamethasone (參閱劑量與給藥方式(2.3))。

所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的資料如表八。二組的病患資料與疾病狀況相當。

病患特性	ALIMTA 併用 Cisplatine (AC) (N=862)	Gemcitabine 併用 Cisplatin (GC) (N=863)
年齡(歲)		
中位數(範圍)	61.1 (28.8-83.2)	61.0 (26.4-79.4)
性別(%)		
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 ^a	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 ^b	106 (12.3)	146 (16.9)
鱗狀細胞癌	244 (28.3)	229 (26.5)
ECOG PS^c (%)^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

^a 包含腺癌、大細胞癌及其他組織癌病變，不包含鱗狀細胞癌。

^b 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。

^c Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 美國東岸癌症臨床研究合作組織訂定之治療表現分數。

^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 ALIMTA 併用 cisplatin 治療組 N=861 及 gemcitabine 併用 cisplatin 治療組 N=861 計算。

^e 僅收集 88% 隨機分組病患的抽菸史 (ALIMTA 併用 cisplatin 治療組 N=757 及 gemcitabine 併用 cisplatin 治療組 N=759)。

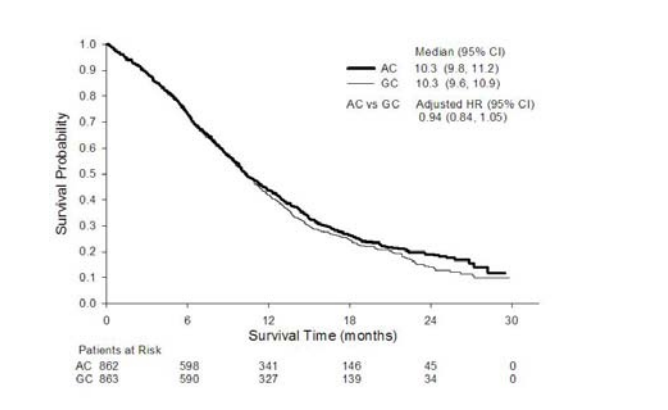
二治療組病患的治療週期中位數皆為 5 個週期。ALIMTA 併用 cisplatin 組的病患，其使用 ALIMTA 的相對劑量強度為試驗計畫原定劑量強度的 94.8%；而使用 cisplatin 的劑量強度則為試驗計畫原定劑量強度的 95%。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的病患，其使用 Gemcitabine 的相對劑量強度為試驗計畫書原定劑量強度的 85.8%；而使用 cisplatin 的劑量強度則為試驗計畫原定劑量強度的 93.5%。

本試驗之主要終點(primary endpoint)為整體存活期。ALIMTA 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。

	ALIMTA 併用 Cisplatine (AC) (N=862)	Gemcitabine 併用 Cisplatin (GC) (N=863)
中位整體存活期 (95% CI)	10.3 月 (9.8-11.2)	7.9 月 (9.6-10.9)
調整後危險比例(HR) ^{a,b} (95% CI)	0.94 (0.84-1.05)	
中位無惡化存活期(95% CI)	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% CI)	1.04 (0.94-1.15)	
總體反應率 (95% CI)	27.1% (24.2-30.1)	24.7% (21.8-27.6)

^a 依性別、腫瘤期程、基本診斷及治療表現作調整。

^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。



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 ALIMTA 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臨床上有關聯性的差異，其資料如表十。在單一藥物第二線治療的臨床試驗中，也可觀察到此因組織型態不同而使 ALIMTA 治療效益不同的差異。(請參見 14.2 臨床試驗)

依組織型態分組	整體存活期中位數，以月計算 (95% CI)				未調整危險比例(HR) ^{a,b} (95% CI)	調整後危險比例(HR) ^{a,b,c} (95% CI)
	ALIMTA 併用 Cisplatine		Gemcitabine 併用 Cisplatin			
非鱗狀細胞非小細胞肺癌 ^d (N=1252)	11.0 (10.1-12.5)	N=618	10.1 (9.3-10.9)	N=634	0.84 (0.74-0.96)	0.84 (0.74-0.96)
腺癌 (N=847)	12.6 (10.7-13.6)	N=436	10.9 (10.2-11.9)	N=411	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	6.7 (5.5-9.0)	N=77	0.68 (0.48-0.97)	0.67 (0.48-0.96)
其他 ^e (N=252)	8.6 (6.8-10.2)	N=106	9.2 (8.1-10.6)	N=146	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	10.8 (9.5-12.1)	N=229	1.22 (0.99-1.50)	1.23 (1.00-1.51)

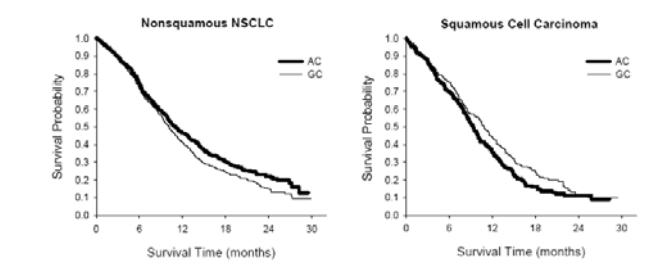
^a 危險比例小於 1.0 表示 AC 組之存活期優於 GC 組。反之，若危險比例大於 1.0 表示 GC 組之存活期優於 AC 組。

^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 ALIMTA 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——單一藥物治療

一多中心、隨機、開放標記第三期臨床試驗，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 ALIMTA 治療與 docetaxel 治療之整體存活期。ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 之整體存活期優於或不劣於 docetaxel。所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的資料如表十一。

病患特性	ALIMTA (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 ALIMTA 治療組 N=264 及 docetaxel 對照組 N=274 計算。

本試驗之主要終點(primary endpoint)為整體存活期。ALIMTA 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 (參閱表十二)。

表十二：ALIMTA 與 Docetaxel 治療非小細胞肺癌的療效－意圖治療病患		
	ALIMTA (N=283)	Docetaxel (N=288)
中位整體存活期 (95% CI)	8.3 月 (7.0-9.4)	7.9 月 (6.3-9.2)
危險比例 (HR) (95% CI)	0.99 ^a (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% CI)	0.97 (0.82-1.16)	
總體反應率 ^{ab} (95% CI)	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，其資料如表十三。在合併藥物第一線治療的臨床試驗中，也可觀察到此因組織型態不同而使 ALIMTA 治療效益不同的差異。(請參見 14.1 臨床試驗)

表十三：ALIMTA 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% CI)				未調整 危險比 例(HR) ^{a,b} (95% CI)	調整後 危險比 例 (HR) ^{a,b,c} (95% CI)
	ALIMTA ^e		docetaxel			
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 ALIMTA 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 ALIMTA 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。

^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。

14.3 惡性肋膜間質細胞瘤

以患有惡性肋膜間質細胞瘤但未接受化學治療的病患，同時併用 Alimta 與 cisplatin，評估 ALIMTA 的安全性與療效。

隨機臨床試驗

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 ALIMTA 和 cislatin 的病患與單獨使用 cisplatin 的病患之存活期。ALIMTA 劑量 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，Alimta 輸注後約 30 分鐘，開始以 cisplatin 劑量 75 mg/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 112 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。病患資料如表十四。

病患特性	隨機並治療的病患		完整給與補充劑的病患	
	ALIMTA/cis (N=226)	Cisplatin (N=222)	ALIMTA/cis (N=168)	Cisplatin (N=163)
年齡(歲)				
中位數(範圍)	61 (29-85)	60 (19-84)	60 (29-85)	60 (19-82)
性別(%)				
男性	184 (81.4)	181 (81.5)	136 (81.0)	134 (82.2)
女性	42 (18.6)	41 (18.5)	32 (19.0)	29 (17.8)
種族(%)				
白種人	204 (90.3)	206 (92.8)	150 (89.3)	153 (93.9)
西班牙裔	11 (4.9)	12 (5.4)	10 (6.0)	7 (4.3)
亞裔	10 (4.4)	4 (1.9)	7 (4.2)	3 (1.8)
非洲血統	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0
參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%)				
I	16 (7.1)	14 (6.3)	15 (8.9)	12 (7.4)
II	35 (15.6)	33 (15.0)	27 (16.2)	27 (16.8)
III	73 (32.4)	68 (30.6)	51 (30.5)	49 (30.4)
IV	101 (44.9)	105 (47.2)	74 (44.3)	73 (45.3)
未說明	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
診斷/組織學^a (%)				
上皮型	154 (68.1)	152 (68.5)	117 (69.6)	113 (69.3)
混合型	37 (16.4)	36 (16.2)	25 (14.9)	25 (15.3)
肉瘤樣型	18 (8.0)	25 (11.3)	14 (8.3)	17 (10.4)
其他	17 (7.5)	9 (4.1)	12 (7.1)	8 (4.9)
基線 KPS^b (%)				
70-80	109 (48.2)	97 (43.7)	83 (49.4)	69 (42.3)
90-100	117 (51.8)	125 (56.3)	85 (50.6)	94 (57.7)

^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。

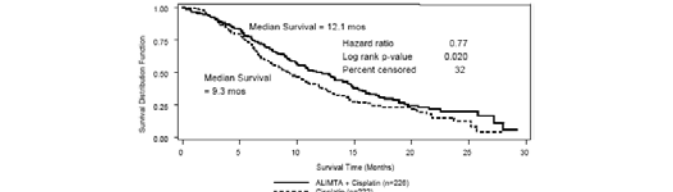
^b 身體失能指標(Karnofsky Performance Scale)

表十五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。

表十五：併用 ALIMTA 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		完整給與補充劑的病患	
	ALIMTA/cis (N=226)	Cisplatin (N=222)	ALIMTA/cis (N=168)	Cisplatin (N=163)
整體存活期中位數 (95% CI)	12.1 月 (10.0-14.4)	9.3 月 (7.8-10.7)	13.3 月 (11.4-14.9)	10.0 月 (8.4-11.9)
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。



圖三：對於所有隨機治療的病患，以 Kaplan-Meier 方法，評估併用 ALIMTA 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 ALIMTA 併用 cisplatin 組的客觀腫瘤反應率較單獨使用 cisplatin 組為優。相較於對照控制組，ALIMTA 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 ALIMTA/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 (ALIMTA/cisplatin 組與 cisplatin 組分別為 32 位與 38 位)。ALIMTA 併用 cisplatin 組且全程投與補充劑的病患，其使用 ALIMTA 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畫原定劑量強度的 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/dts/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

16 包裝與儲存

16.1 包裝

ALIMTA，pemetrexed 注射劑，為減菌單次使用小瓶包裝，內含 500 mg pemetrexed。

16.2 儲存與處理

ALIMTA，pemetrexed 注射劑，應儲存於 25℃ 以下，一般儲存溫度允許介於 15-30℃。(參閱美國藥典之控制室溫)。調配與稀釋後之 ALIMTA 溶液，其物化安定性已證實可達 24 小時，時間由開始調配計算。儲存條件為冷藏 2-8℃ 或 25℃ 以下，一般儲存溫度允許介於 15-30℃。(參閱美國藥典之控制室溫)。依指示準備，ALIMTA 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。ALIMTA 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 ALIMTA 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類消炎止痛藥，都要向醫師報告。(參閱藥物交互作用(7.1))

本藥限由醫師使用

愛寧達注射劑　500 毫克小瓶裝　衛署藥輸字第 024084 號

製造廠　LILLY France S.A.S.

廠　址　Rue du Colonel Lilly F-67640 Fegersheim, France

藥　商　台灣禮來股份有限公司

住　址　台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature revised September 28, 2009

Copyright © 2004, 2007 Eli Lilly and Company 保留所有權利。

血小板減少	5	9
嘔吐	11	31
熱性嗜中性白血球減少症	1	9
伴隨第 3/4 級嗜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之發生率，高於從未補充維生素之發生率，包括高血壓（11％，3％），胸痛疼痛（8％，6％），動脈堵塞/血栓（6％，3％）。**亞群病患(Subpopulations)** ALIMTA 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％)。

第二期臨床試驗

實驗室研究之臨床相關第 3/4 級毒性反應，與整合臨床試驗結果之毒性反應相似 (包含整合三個第二期 ALIMTA 單一藥物試驗 (N=164)及上述第三期 ALIMTA 單一藥物試驗)，除了嗜中性白血球減少症 (分別為 12.8% 與 5.3%) 與 alanine transaminase 值上升 (分別為 15.2% 與 1.9%)。這些差異可能因病患族群不同造成，其中第二期臨床試驗中包含未接受化學治療(chemonaive)和已接受嚴密治療前給藥之乳癌病患，這些病患伴隨已存在之肝臟轉移和/或肝功能測試異常。

6.2 上市後經驗

於 Alimta 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 Alimta 或併用 Alimta 的療程。

胃腸方面——結腸炎。

傷害、中毒及侵害性併發症— 曾接受放射線治療的病患接受 Alimta 治療後，有放射線回憶反應的案例報告。

呼吸系統——間質性肺炎。

7 藥物交互作用

7.1 非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs)

Ibuprofen

雖然 ibuprofen(400 mg 一天四次)會降低 pemetrexed 清除率，腎功能正常的病患(肌酐酐清除率≥ 80 mL/min)併用 ibuprofen 及 ALIMTA：輕度至中度腎功能不全病患(肌酐酐清除率 45–79 mL/min)，併用 ibuprofen 與 ALIMTA 時應小心。(參閱臨床藥理(12.3))

其他 NSAIDs

輕度至中度腎功能不全病患，於投與 ALIMTA 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非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs)。

由於 ALIMTA 與長半衰期的 NSAIDs 可能交互作用資料不足，所有服用這類 NSAIDs 的病患，於投與 ALIMTA 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 NSAID，應嚴密監測病患之毒性反應，特別為骨髓抑制、腎臟及腸胃毒性。

7.2 具腎毒性藥物

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

8 特殊族群用藥

8.1 懷孕

致時性反應—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 ALIMTA 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 ALIMTA 治療。Pemetrexed 對小鼠造成胚胎毒性、胎兒毒性與致時性，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(踝骨及頭蓋骨骨化不全；給予劑量約為用人用靜脈注射建議劑量之 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 ALIMTA，或於使用 ALIMTA 期間懷孕，應告訴病患對胎兒可能造成的傷害。應告訴可能懷孕的婦女於 ALIMTA 治療期間採用有效的避孕方式避免懷孕。

8.3 授乳之母親

尚未得知 ALIMTA 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 ALIMTA 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

ALIMTA 於孩童病患的安全性與療效未知。

8.5 老年人使用

已知 ALIMTA 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。由於老年人病患很可能腎功能已降低，因此劑量的選擇應更謹慎小心。接受 ALIMTA 治療時，建議執行腎功能監測。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)）

在非小細胞肺癌臨床試驗的治療初期，於 ALIMTA 併用 cisplatin 治療組，37.7%的病患年齡大於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級嗜中性白血球減少症的比例較高(19.9% 相較於 12.2%)。意圖治療群體中(Intent-to-treat population)，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例(Hazard Ratio, HR)為 0.96 (95%信賴區間: 0.83, 1.10)，年齡大於等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.88 (95%信賴區間: 0.74, 1.06)。

在曾接受其他治療的非小細胞肺癌試驗中，於 ALIMTA 治療組，29.7%的病患年齡大於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級高血壓的比例較高。意圖治療群體中，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.95 (95%信賴區間: 0.76, 1.19)，年齡大於等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 1.15 (95%信賴區間: 0.79, 1.68)。

在惡性肋膜間質細胞瘤試驗中，於 ALIMTA 併用 cisplatin 治療組，36.7%的病患年齡大於 65 歲，這些病患，相較於年齡小於 65 歲的病患，發生第 3/4 級疲勞、白血球減少、嗜中性白血球減少症及血小板減少之比例較高。意圖治療群體中，年齡小於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.71 (95%信賴區間: 0.53, 0.96)，年齡大於等於 65 歲病患的總體存活率之危險比例為 0.85 (95%信賴區間: 0.59, 1.22)。

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。（參閱臨床藥理學(12.3)）

根據肝功能障礙調整 ALIMTA 劑量之資料於表二。（參閱劑量與給藥方式(2.4)）

8.7 腎功能不全病患

ALIMTA 主要由腎臟排除。相較於腎功能正常病患，ALIMTA 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 ALIMTA 的報告。

8.8 性別

在之前未經治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，70%病患為男性，30%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.97 (95%信賴區間: 0.85, 1.10)，女性病患的總體存活期之危險比例為 0.86 (95%信賴區間: 0.70, 1.06)。

在之前曾接受治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，72%病患為男性，28%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.95 (95%信賴區間: 0.76, 1.19)，女性病患的總體存活期之危險比例為 1.28 (95%信賴區間: 0.86, 1.91)。

在惡性肋膜間質細胞瘤臨床試驗中，82%病患為男性，18%病患為女性。意圖治療群體中，男性病患的總體存活期之危險比例為 0.85 (95%信賴區間: 0.66, 1.09)，女性病患的總體存活期之危險比例為 0.48 (95%信賴區間: 0.27, 0.85)。

8.9 種族

在之前未經治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，78%病患為白種人，13%病患為東亞及東南亞人，9%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.92 (95%信賴區間: 0.82, 1.04)，東亞及東南亞人病患的總體存活期之危險比例為 0.86 (95%信賴區間: 0.61, 1.21)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 1.24(95%信賴區間: 0.84, 1.84)。

在之前曾接受治療的非小細胞肺癌臨床試驗中，71%病患為白種人，29%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.91 (95%信賴區間: 0.73, 1.15)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 1.27(95%信賴區間: 0.87, 1.87)。

在惡性肋膜間質細胞瘤臨床試驗中，92%病患為白種人，8%為其他人種。意圖治療群體中，白種人病患的總體存活期之危險比例為 0.77 (95%信賴區間: 0.61, 0.97)，其他人種病患的總體存活期之危險比例為 0.86(95%信賴區間: 0.39, 1.90)。

10 藥物過量

ALIMTA 使用過量之案例極少。曾被報告的毒性包括嗜中性白血球減少症、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骨髓抑制，造成嗜中性白血球減少症，血小板減少症及貧血。此外，伴隨或不伴隨發燒之感染、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。

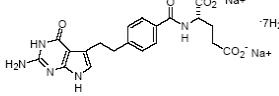
臨床試驗中，發生下列症狀允許投與 leucovorin：CTC 第 4 級白血球減少持續三天以上，CTC 第 4 級嗜中性白血球減少症持續三天以上；發生下列症狀應立即治療：CTC 第 4 級血小板減少、伴有出血之 CTC 第 3 級血小板減少、或第 3 級/第 4 級口腔炎。Leucovorin 靜脈注射之建議劑量與注射方式如下：先以 100 mg/m² 靜脈注射一次，再以下 50 mg/m² 靜脈注射每 6 小時一次連續 8 天。

以透析方式排除 ALIMTA 之可行性未知。

11 概況

Pemetrexed disodium heptahydrate 之化學名為 L-Glutamic acid, N-[4-[2-[2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-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 C₂₀H₁₉N₃Na₂O₆ • 7H₂O，分子量為 597.49。其結構如下所示：



ALIMTA 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 ALIMTA 含有 pemetrexed disodium，相當於 100 mg pemetrexed 及 106 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

12.1 作用機轉

ALIMTA[®]，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 glycineamide 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。進入細胞後，pemetrexed 受 folyl polyglutamate 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 之病患其嗜中性白血球絕對計數(Absolute neutrophil counts, ANC)。精測量 ANC 最低值評估血液毒性嚴重度，發現血液毒性嚴重度與 ALIMTA 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(C_{max})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。於腎功能正常之病人(肌酐酐清除率為 90 mL/min)，Pemetrexed 總體清除率為 91.8 mL/min，排除半衰期為 3.5 小時。腎功能較差者，清除率降低，暴露量(AUC)增加。

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。

年齡的影響

研究 26-80 歲的族群，發現年齡不影響 pemetrexed 的藥動性質。

性別的影響

Pemetrexed 於男性與女性的藥動性質無差異。

種族的影響

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，亦未曾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。與肌酐酐清除率 100 mL/min 的病患比較，肌酐酐清除率分別為 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。

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，將降低 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 325 mg)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 對於經 CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 及 CYP1A2 代謝的藥物之代謝清除率不具臨床上顯著的抑制作用。

13 非臨床毒理學

13.1 致毒性、突變性、生殖傷害

尚無試驗研究 Pemetrexed 的致毒性。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 或更多劑量的 pemetrexed (約用人用建議劑量之 1/1666，以 mg/m² 為單位)，造成生殖能力下降、精液過少及罕見萎縮。

14 臨床試驗

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 ALIMTA 併用 cisplatin 治療(AC)與 gemcitabine 併用 cisplatin 治療(GC)之整體存活期。ALIMTA 劑量為 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，ALIMTA 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 及 dexamethasone (參閱劑量與給藥方式(2.3))。

所有意圖治療 (intent-to-treat) 病患的資料如表八。二組的病患資料與疾病狀況相當。

病患特性	ALIMTA 併用 Cisplatine (AC) (N=862)	Gemcitabine 併用 Cisplatin (GC) (N=863)
年齡(歲)		
中位數(範圍)	61.1 (28.8-83.2)	61.0 (26.4-79.4)
性別(%)		
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 ^a	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 ^b	106 (12.3)	146 (16.9)
鱗狀細胞癌	244 (28.3)	229 (26.5)
ECOG PS^c (%)^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

^a 包含腺癌、大細胞癌及其他組織癌病變，不包含鱗狀細胞癌。

^b 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。

^c Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 美國東岸癌症臨床研究合作組織訂定之治療表現分數。

^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 ALIMTA 併用 cisplatin 治療組 N=861 及 gemcitabine 併用 cisplatin 治療組 N=861 計算。

^e 僅收集 88% 隨機分組病患的抽菸史 (ALIMTA 併用 cisplatin 治療組 N=757 及 gemcitabine 併用 cisplatin 治療組 N=759)。

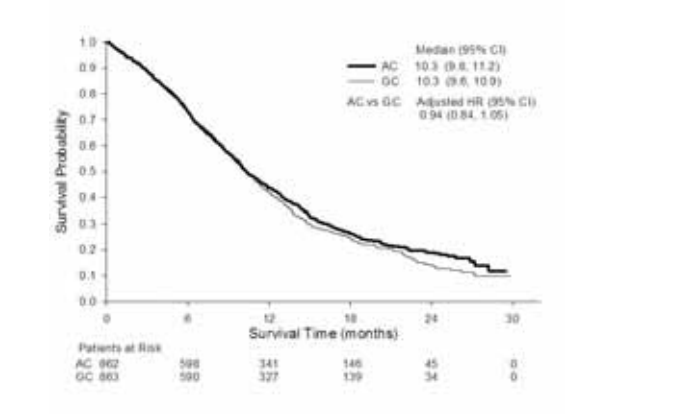
二治療組病患的治療週期中位數皆為 5 個週期。ALIMTA 併用 cisplatin 組的病患，其使用 ALIMTA 的相對劑量強度為試驗計畫書原定劑量強度的 94.8%；而使用 cisplatin 的劑量強度則為試驗計畫書原定劑量強度的 95%。Gemcitabine 併用 cisplatin 組的病患，其使用 Gemcitabine 的相對劑量強度為試驗計畫書原定劑量強度的 85.8%；而使用 cisplatin 的劑量強度則為試驗計畫書原定劑量強度的 93.5%。本試驗之主要終點(primary endpoint)為整體存活期。ALIMTA 併用 cisplatin 治療組的中位存活期為 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。

表九：ALIMTA 併用 Cisplatine 與 Gemcitabine 併用 Cisplatin 用於第一線治療非小細胞肺癌的療效－意圖治療病患

	ALIMTA 併用 Cisplatine (AC) (N=862)	Gemcitabine 併用 Cisplatin (GC) (N=863)
中位整體存活期 (95% CI)	10.3 月 (9.8-11.2)	7.9 月 (9.6-10.9)
調整後危險比例(HR) ^{a,b} (95% CI)	0.94 (0.84-1.05)	
中位無惡化存活期(95% CI)	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% CI)	1.04 (0.94-1.15)	
總體反應率 (95% CI)	27.1% (24.2-30.1)	24.7% (21.8-27.6)

^a 依性別、腫瘤期程、基本診斷及治療表現作調整。

^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。



圖一：對於所有意圖治療的病患，以 Kaplan-Meier 曲線圖，表示併用 ALIMTA 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臨床上有關聯性的差異，其資料如表十。在單一藥物第二線治療的臨床試驗中，也可觀察到此因組織型態不同而使 ALIMTA 治療效益不同的差異。(請參見 14.2 臨床試驗)

表十：ALIMTA 併用 Cisplatine 與 Gemcitabine 併用 Cisplatin 用於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% CI)				未調整 危險比 例(HR) ^{a,b} (95% CI)	調整後 危險比 例 (HR) ^{a,b,c} (95% CI)
	ALIMTA 併用 Cisplatine		Gemcitabine 併用 Cisplatin			
非鱗狀細胞 非小細胞肺 癌 ^d (N=1252)	11.0 (10.1- 12.5)	N=618	10.1 (9.3- 10.9)	N=634	0.84 (0.74- 0.96)	0.84 (0.74- 0.96)
腺癌 (N=847)	12.6 (10.7- 13.6)	N=436	10.9 (10.2- 11.9)	N=411	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	6.7 (5.5-9.0)	N=77	0.67 (0.48- 0.96)	0.67 (0.48- 0.96)
其他 ^e (N=252)	8.6 (6.8- 10.2)	N=106	9.2 (8.1- 10.6)	N=146	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	10.8 (9.5- 12.1)	N=229	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。

^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 ALIMTA 治療組 N=264 及 docetaxel 對照組 N=274 計算。

本試驗之主要終點(primary endpoint)為整體存活期。ALIMTA 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 (參閱表十二)。

表十二：ALIMTA 與 Docetaxel 治療非小細胞肺癌的療效－意圖治療病患		
	ALIMTA (N=283)	Docetaxel (N=288)
中位整體存活期 (95% CI)	8.3 月 (7.0-9.4)	7.9 月 (6.3-9.2)
危險比例 (HR) (95% CI)	0.99 ^a (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% CI)	0.97 (0.82-1.16)	
總體反應率 ^{a,b} (95% CI)	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，其資料如表十三。在合併藥物第一線治療的臨床試驗中，也可觀察到此因組織型態不同而使 ALIMTA 治療效益不同的差異。(請參見 14.1 臨床試驗)

表十三：ALIMTA 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% CI)				未調整 危險比 例(HR) ^{a,b} (95% CI)	調整後 危險比 例 (HR) ^{a,b,c} (95% CI)
	ALIMTA ^c		docetaxel			
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 ALIMTA 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 ALIMTA 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。

^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。

14.3 惡性胸膜間質細胞瘤

以患有惡性肋膜間質細胞瘤但未接受化學治療的病患，同時併用 Alimta 與 cisplatin，評估 ALIMTA 的安全性與療效。

隨機臨床試驗

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 ALIMTA 和 cisplatin 的病患與單獨使用 cisplatin 的病患之存活期。ALIMTA 劑量 500 mg/m² 以靜脈輸注 10 分鐘，Alimta 輸注後約 30 分鐘，開始以 cisplatin 劑量 75 mg/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 112 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。病患資料如表十四。

表十四：病患特性摘要(惡性胸膜間質細胞瘤臨床試驗)

病患特性	隨機並治療的病患		完整給與補充劑的病患	
	ALIMTA/cis (N=226)	Cisplatin (N=222)	ALIMTA/cis (N=168)	Cisplatin (N=163)
年齡(歲)				
中位數(範圍)	61 (29-85)	60 (19-84)	60 (29-85)	60 (19-82)
性別(%)				
男性	184 (81.4)	181 (81.5)	136 (81.0)	134 (82.2)
女性	42 (18.6)	41 (18.5)	32 (19.0)	29 (17.8)
種族(%)				
白種人	204 (90.3)	206 (92.8)	150 (89.3)	153 (93.9)
西班牙裔	11 (4.9)	12 (5.4)	10 (6.0)	7 (4.3)
亞裔	10 (4.4)	4 (1.9)	7 (4.2)	3 (1.8)
非洲血統	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0
參與試驗時之腫瘤期程 (Stage at Entry) (%)				
I	16 (7.1)	14 (6.3)	15 (8.9)	12 (7.4)
II	35 (15.6)	33 (15.0)	27 (16.2)	27 (16.8)
III	73 (32.4)	68 (30.6)	51 (30.5)	49 (30.4)
IV	101 (44.9)	105 (47.2)	74 (44.3)	73 (45.3)
未說明	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
診斷/組織學 ^a (%)				
上皮型	154 (68.1)	152 (68.5)	117 (69.6)	113 (69.3)
混合型	37 (16.4)	36 (16.2)	25 (14.9)	25 (15.3)
肉瘤樣型	18 (8.0)	25 (11.3)	14 (8.3)	17 (10.4)
其他	17 (7.5)	9 (4.1)	12 (7.1)	8 (4.9)
基線 KPS^b (%)				
70-80	109 (48.2)	97 (43.7)	83 (49.4)	69 (42.3)
90-100	117 (51.8)	125 (56.3)	85 (50.6)	94 (57.7)

^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。

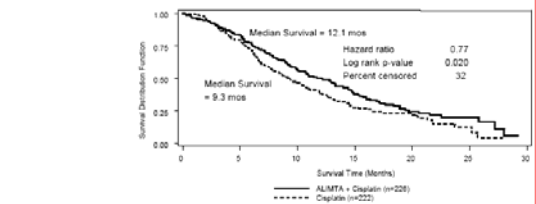
^b 身體失能指標(Karnofsky Performance Scale)

表十五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。

表十五：併用 ALIMTA 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		完整給與補充劑的病患	
	ALIMTA/cis (N=226)	Cisplatin (N=222)	ALIMTA/cis (N=168)	Cisplatin (N=163)
整體存活期中位數 (95% CI)	12.1 月 (10.0-14.4)	9.3 月 (7.8-10.7)	13.3 月 (11.4-14.9)	10.0 月 (8.4-11.9)
危險率	0.77		0.75	
Log rank – p value ^a	0.020		0.051	

^a p value 為不同藥組的比較

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。



圖三：對於所有隨機治療的病患，以 Kaplan-Meier 方法，評估併用 ALIMTA 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 ALIMTA 併用 cisplatin 組的客觀腫瘤反應率較單獨使用 cisplatin 組為優。相較於控制組，ALIMTA 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 ALIMTA/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 (ALIMTA/cisplatin 組與 cisplatin 組分別為 32 位與 38 位)。ALIMTA 併用 cisplatin 組且全程投與補充劑的病患，其使用 ALIMTA 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畫原定劑量強度的 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/dts/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

16 包裝與儲存

16.1 包裝

ALIMTA，pemetrexed 注射劑，為滅菌單次使用小瓶包裝，內含 100 mg pemetrexed。

16.2 儲存與處理

ALIMTA，pemetrexed 注射劑，應儲存於 25°C 以下，一般儲存溫度允許介於 15-30°C。(參閱美國藥典之控制室溫)。調配與稀釋後之 ALIMTA 溶液，其物化安定性已證實可達 24 小時，時間由開始調配計算。儲存條件為冷藏 2-8°C 或 25°C 以下，一般儲存溫度允許介於 15-30°C。(參閱美國藥典之控制室溫)。依指示準備，ALIMTA 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。
ALIMTA 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 ALIMTA 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，包括治療疼痛或發熱的藥物如非類固醇類消炎止痛藥，都要向醫師報告。(參閱藥物交互作用(7.1))

本藥限由醫師使用

愛寧達注射劑 100 毫克小瓶裝 衛署藥輸字第 024874 號

製造廠 Eli Lilly and Company

廠 址 Indianapolis IN 46285 USA

包裝廠 LILLY France S.A.S.

廠 址 Rue du Colonel Lilly F-67640 Fegersheim, France

藥 商 台灣禮來股份有限公司

住 址 台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature revised April 03, 2009

Copyright © 2004, 2007 Eli Lilly and Company 保留所有權利。