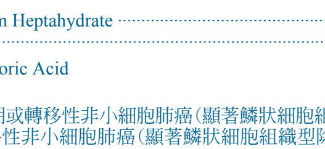
XPI, XPI5-001
衛部藥製字第060995號

伏肺瘤® 凍晶注射劑
Apeta® Lyo-Injection

【概說】

Apeta Lyo-Injection是葉酸類似物代謝物抑制劑。原料藥Pemetrexed Disodium Heptahydrate之化學名爲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，分子式爲$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$，分子量爲597.5 g/mol。結構如下：



Apeta Lyo-Injection爲白色或接近白色之凍晶粉末單劑量瓶裝，配置後供靜脈輸注使用。每100 mg瓶裝Apeta Lyo-Injection含100 mg Pemetrexed (相當於139.79 mg Pemetrexed Disodium Heptahydrate)及100 mg Mannitol; 每500 mg瓶裝Apeta Lyo-Injection含500 mg Pemetrexed (相當於698.95 mg Pemetrexed Disodium Heptahydrate)及500 mg Mannitol。可能使用Hydrochloric acid和/或sodium hydroxide以調整其酸鹼值。

【成分】

每小瓶含：Pemetrexed Disodium Heptahydrate ······ 139.79mg、698.95mg
(eq. to Pemetrexed ······ 100 mg、500 mg)

【賦形劑】 Mannitol、Hydrochloric Acid

【適應症】

- 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。
- 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。
- 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。
- 與cisplatin併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤。

說明

- 非小細胞肺癌—併用Cisplatin
  Pemetrexed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。
- 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。
- 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。
- 惡性肋膜間質細胞瘤
  Pemetrexed與cisplatin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人。
- 限制使用
  Pemetrexed不適用於治療組織型態爲顯著鱗狀細胞的非小細胞肺癌[請參閱**臨床試驗(非鱗狀細胞非小細胞肺癌)**]。

【劑量與給藥方式】

Pemetrexed僅供靜脈輸注

本藥限由醫師使用。

併用Cisplatin治療非小細胞肺癌及惡性肋膜間質細胞瘤

Pemetrexed之建議劑量爲500 mg/m^2，於21天週期的第1天，以靜脈輸注方式投與10分鐘，cisplatin之建議劑量爲75 mg/m^2，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cisplatin更多資料，請參閱其藥品仿單。

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之建議劑量爲500 mg/m^2，於21天週期的第1天，以靜脈輸注方式投與10分鐘以上。

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，指示病人開始每日口服一次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天爲止[請參閱**警語及注意事項(骨髓抑制和未使用維生素補充劑導致增加骨髓抑制的風險)**]。

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B_{12}，之後每3個週期投與一次。隨後的維生素B_{12}可在Pemetrexed療程當天進行注射[請參閱**警語及注意事項(骨髓抑制和未使用維生素補充劑導致增加骨髓抑制的風險)**]。

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。

實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議

監測

所有投與Pemetrexed的病人皆應監測全血球計數，包括血小板數。病人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爲每一週期之投藥前、投藥後第8天與第15天。未符合下列條件之病人，包括ANC≥1500 cells/mm^3、血小板數≥100,000 cells/mm^3、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[請參閱**警語及注意事項(腎臟功能不良)**]。

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人復原。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cisplatin療法。

表一：Pemetrexed(單一藥物或合併治療)與Cisplatin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cisplatin)
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cisplatin)
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cisplatin)

[a] 符合CTC第2.0版(NCI 1998)定義爲大於第2級之出血反應。

若病人發生大於或等於第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人治療前的數值。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Cisplatin之劑量調降–非血液毒性[a,b]

	Pemetrexed劑量(mg/m^2)	Cisplatin劑量(mg/m^2)
任何第3級或第4級之毒性黏膜炎除外	75%前次劑量	75%前次劑量
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cisplatin之建議調整劑量列於表三。若病人發生第3級或第4級神經毒性，應停止治療。

表三：Pemetrexed(單一藥物或合併治療)與Cisplatin之劑量調降–神經毒性

CTC 分級	Pemetrexed劑量 (mg/m^2)	Cisplatin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。

腎功能不全病人

臨床試驗中，肌酸酐清除率≥45 mL/min的病人，除了對所有病人的建議劑量外，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，尚無法對此族群病人歸納建議劑量[請參閱**臨床藥理(藥物動力學)**]。因此，肌酸酐清除率<45 mL/min的病人不應使用Pemetrexed。肌酸酐清除率以標準Cockcroft and Gault公式計算(如下)或以Tc99m-DTPA血清清除法測量腎小球濾過率(GFR)計算：

$$\text{男性：}\quad \frac{[140 - \text{年齡(歲)}] \times \text{實際體重(公斤)}}{72 \times \text{血清肌酸酐(mg/dL)}} = \text{mL/min}$$

女性：男性肌酸酐清除率估計值x0.85

肌酸酐清除率<80 mL/min的病人，併用Pemetrexed與NSAIDs時，應小心謹慎[請參閱**藥物交互作用**]。

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[請參閱**參考文獻**]。

Pemetrexed非發泡劑。對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。

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500 mg Pemetrexed。每瓶含過量Pemetrexed，以供操作調配得標示劑量。
3. 以20 mL 0.9%生理食鹽水注射液(不含防腐劑)稀釋含藥500 mg小瓶；以4.2 mL 0.9%生理食鹽水注射液(不含防腐劑)稀釋含藥100 mg小瓶。稀釋小瓶得濃度25 mg/mL的Pemetrexed配製溶液。緩慢輕轉小瓶直至粉末完全溶解。溶解後的溶液爲澄清且爲無至黃色或綠黃色，顏色不影響藥品的品質。調配後Pemetrexed溶液之pH值爲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。若有異物則不可施打。
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100 mL。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，於儲存條件爲冷藏下，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防腐劑。未用完的部份需丟棄。
   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。

【禁忌】依文獻記載

禁用於已知對Pemetrexed有嚴重過敏反應病史者[請參閱**不良反應(臨床試驗經驗)**]。

【警語與注意事項】依文獻記載

骨髓抑制和未使用維生素補充劑導致增加骨髓抑制的風險

Pemetrexed會引起嚴重的骨髓抑制，導致需要輸血，且可能造成嗜中性白血球減少引起之感染。沒有接受維生素補充劑的病人，其骨髓抑制的風險增加。試驗JMCH中，第3-4級嗜中性白血球減少症(38% vs. 23%)、血小板減少症(9% vs. 5%)、發熱性嗜中性白血球減少症(9% vs. 0.6%)和嗜中性白血球減少引起之感染(6% vs. 0)的發生率，在接受Pemetrexed併用cisplatin治療而未使用維生素補充劑的病人，高於Pemetrexed併用cisplatin治療前和治療期間充分補充葉酸和維生素B_{12}的病人。

在投予第一劑Pemetrexed前，開始補充口服葉酸及肌肉注射之維生素B_{12}；在治療期間和投予最後一劑Pemetrexed後21天，繼續補充維生素以降低Pemetrexed血液學和胃腸道毒性的嚴重性[請參閱**劑量與給藥方式(治療前給藥與同時給藥)**]。每個週期開始時取得全血球數。在ANC至少達到1500 cells/mm^{3}及血小板數至少達100,000 cells/mm^{3}前，請勿投予Pemetrexed。若病人之前週期的ANC低於500 cells/mm^{3}或血小板數低於50,000 cells/mm^3，永久降低Pemetrexed的劑量[請參閱**劑量與給藥方式(實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議)**]。

試驗JMDB和JMCH，在補充維生素的病人中，第3-4級嗜中性白血球減少症的發生率分別為15%和23%，第3-4級貧血的發生率分別為6%和4%，第3-4級血小板減少症的發生率分別為4%和5%。試驗JMCH中，Pemetrexed組有18%的病人需要輸注紅血球，cisplatin組則為7%的病人[請參閱**不良反應(臨床試驗經驗)**]。試驗JMEN、PARAMOUNT和JMEI所有病人均接受維生素補充劑，第3-4級嗜中性白血球減少症的發生率為3%至5%，第3-4級貧血的發生率為3%至5%。

腎臟功能不良

Pemetrexed主要以原型態經腎臟排出。肌酸酐清除率≥45 mL/min的病人，不需調整劑量。肌酸酐清除率<45 mL/min的病人較少被研究，尚無法歸納建議劑量。因此，肌酸酐清除率<45 mL/min的病人不應使用Pemetrexed[請參閱**劑量與給藥方式(實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議)**]。

曾有一位嚴重腎功能不全之病人(肌酸酐清除率=19 mL/min)，單獨使用Pemetrexed卻未補充葉酸和維生素B_{12}，因藥物相關毒性而死亡。

腎衰竭

Pemetrexed可能會引起嚴重、有時甚至是致命的腎毒性。臨床試驗中，接受Pemetrexed併用cisplatin的病人腎衰竭的發生率：試驗JMDB為2.1%，試驗JMCH為2.2%。臨床試驗中，接受Pemetrexed單獨治療的病人腎衰竭的發生率為0.4%到0.6%(試驗JMEN、PARAMOUNT和JMEI [請參閱**不良反應(臨床試驗經驗)**]。每次給藥前確定肌酸酐清除率，Pemetrexed治療期間定期監測腎功能。肌酸酐清除率低於45 mL/minute的病人暫停使用Pemetrexed[請參閱**劑量與給藥方式(實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議)**]。

大皰性和脫落性皮膚毒性

使用Pemetrexed可能發生嚴重、有時致命的大皰性、水皰和脫落性皮膚毒性，包括疑似史帝芬強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome)/毒性表皮壞死溶解症的個案。若有嚴重且危及生命的大皰性、水皰或脫落性皮膚毒性，須永久停用Pemetrexed。

間質性肺炎

Pemetrexed治療時可能發生嚴重的間質性肺炎，包括致命個案。若發生急性且原因不明的新案例或惡化性肺部症狀(例如呼吸困難、咳嗽或待診斷評估的發燒)，暫時停用Pemetrexed。如果確診為肺炎，則永久停用Pemetrexed。

Radiation Recall(放射記憶反應)

數週至數年前曾接受過放射線治療的病人以Pemetrexed治療時可能發生放射記憶反應。監測病人之前接受放射線治療的部位是否發炎或有水皰。若出現放射記憶反應的徵兆，永久停用Pemetrexed。

腎功能不全病人併用Ibuprofen會增加毒性風險

輕度至中度腎功能不全病人若同時使用ibuprofen，其Pemetrexed的暴露量會增加，導致Pemetrexed不良反應風險增加。肌酸酐清除率在45 mL/min和79 mL/min間的病人，應避免在投予Pemetrexed前兩天、當天以及後兩天這段期間內投予ibuprofen。如果無法避免同時使用ibuprofen，應更頻繁監測病人的Pemetrexed不良反應，包括骨髓抑制、腎臟和胃腸道毒性[請參閱**劑量與給藥方式(實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議)、藥物交互作用和臨床藥理學(藥物動力學)**]。

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/mm^3、血小板數≥100,000 cells/mm^3、肌酸酐清除率≥45 mL/min，否則不得開始新療程[請參閱**劑量與給藥方式(實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議)**]。

胚胎—胎兒毒性

根據動物研究及藥物作用機轉的發現，若給予懷孕婦女Pemetrexed可能會造成胎兒傷害。動物生殖研究中，在器官形成期靜脈注射給予懷孕小鼠低於建議人體劑量500 mg/m^2 Pemetrexed，具有致畸胎性，導致發育延遲和畸胎增加。告知懷孕婦女藥物可能對胎兒造成之潛在危害。告知具有生育能力的女性在接受Pemetrexed治療期間及接受最後一劑治療後6個月，應採取有效的避孕措施。告知具有生育能力女性伴侶之男性，在接受Pemetrexed治療期間至接受最後一劑治療後至少3個月，應採用有效的避孕措施[請參閱**特殊族群用藥(懷孕、具有生育能力的男性與女性)和臨床藥理學(作用機轉)**]。

【不良反應】依文獻記載

下列不良反應於仿單其他段落有詳細的說明：

- 骨髓抑制[請參閱**警語與注意事項(骨髓抑制和未使用維生素補充劑導致增加骨髓抑制的風險)**]
- 腎衰竭[請參閱**警語與注意事項(腎衰竭)**]
- 大皰性和脫落性皮膚毒性[請參閱**警語與注意事項(大皰性和脫落性皮膚毒性)**]
- 間質性肺炎[請參閱**警語與注意事項(間質性肺炎)**]
- 放射記憶反應[請參閱**警語與注意事項(Radiation Recall(放射記憶反應))**]

臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在一種藥物的臨床試驗中所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，亦無法反映出實際用藥時的情況。

臨床試驗中，Pemetrexed單一藥物治療時，最常見的不良反應(發生率≥20%)為疲勞、噁心和食慾缺乏。Pemetrexed與cisplatin併用時，最常見的不良反應(發生率≥20%)為嘔吐、嗜中性白血球減少症、貧血、口腔炎/咽喉炎、血小板減少症和便秘。

非鱗狀細胞非小細胞肺癌

併用Cisplatin作為第一線治療

Pemetrexed的安全性在試驗JMDB，為一項隨機分配(1：1)、開放性多中心試驗，於未曾接受化學治療的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人進行評估。病人在每個21天週期的第1天靜脈注射給予Pemetrexed 500 mg/m^{2}和靜脈注射給予cisplatin 75 mg/m^2 (n=839)，或在第1天和第8天靜脈注射給予gemcitabine 1250 mg/m^{2}和在每個21天週期的第1天靜脈注射給予cisplatin 75 mg/m^2 (n=830)。所有病人均充分補充葉酸和維生素B_{12}。

試驗JMDB排除美國東岸癌症臨床研究合作組織日常體能狀態(ECOG PS)2(含)以上、不受控制的第三空腔體液滯留、骨髓儲量和器官功能不足或經計算肌酸酐清除率低於45 mL/min的病人。亦排除無法停用aspirin或其他非類固醇抗發炎藥物，或無法使用葉酸、維生素B_{12}或皮質類固醇的病人參加試驗。

下述資料反映試驗JMDB中Pemetrexed併用cisplatin的839位病人的暴露量。年齡中位數為61歲(範圍26-83歲)；70%的病人為男性；78%為白人、16%為亞裔、2.9%為西班牙裔或拉丁裔、2.1%為黑人或非裔美國人、<1%為其他族裔；36%為ECOG PS 0。病人接受Pemetrexed週期中位數為5。

表四提供試驗JMDB接受Pemetrexed併用cisplatin的839位病人通報發生率≥5%的不良反應和嚴重度。試驗JMDB不是設計來證明表四列出的任何特定不良反應在Pemetrexed組的不良反應率相較於對照組，具統計上顯著的降低。

表四：試驗JMDB中接受Pemetrexed併用Cisplatin化學治療並充分補充維生素病人發生率≥5%的不良反應

不良反應[a]	Pemetrexed/Cisplatin (N=839)		Gemcitabine/Cisplatin (N=830)	
	所有等級(%)	第3 - 4級(%)	所有等級(%)	第3 - 4級(%)
所有不良反應	90	37	91	53
實驗室數據				
血液學				
貧血	33	6	46	10
嗜中性白血球減少症	29	15	38	27
血小板減少症	10	4	27	13
腎臟				
肌酸酐上升	10	1	7	1
臨床				
全身症狀				
疲勞	43	7	45	5
胃腸道				
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
神經學				
感覺神經病變	9	0	12	1
味覺異常	8	0	9	0
皮膚科/皮膚				
脫髮	12	0	21	1
紅疹/脫屑	7	0	8	1

[a] NCI CTCAE第2.0版。

下列為觀察到的Pemetrexed其他不良反應。

發生率1%至<5%
- 全身症狀 — 發熱性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
- 眼睛疾患 — 結膜炎

發生率<1%
- 心血管 — 心律不整
- 一般疾患 — 胸痛
- 代謝與營養 — GGT上升
- 神經學 — 運動神經病變

第一線不含Pemetrexed之含鉑藥物化學治療後的維持療法

Pemetrexed的安全性在試驗JMEN，一項隨機分配(2：1)、安慰劑對照、多中心試驗，針對接受過4個週期第一線含鉑藥物化學治療的非惡化性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人中進行評估。病人每21天靜脈注射給予Pemetrexed 500 mg/m^{2}或對應的安慰劑，直到疾病惡化或發生不可接受的毒性。兩個試驗組的病人均充分補充葉酸和維生素B_{12}。

試驗JMEN排除ECOG PS 2(含)以上、不受控制的第三空腔體液滯留、骨髓儲量和器官功能不足或經計算肌酸酐清除率低於45 mL/min的病人。亦排除無法停用aspirin或其他非類固醇抗發炎藥物，或無法使用葉酸、維生素B_{12}或皮質類固醇的病人參加試驗。

下述資料反映試驗JMEN中接受Pemetrexed的438位病人的暴露量。年齡中位數為61歲(範圍26-83歲)；73%的病人為男性；65%為白人、31%為亞裔、2.9%為西班牙裔或拉丁裔、<2%為其他族裔；39%為ECOG PS 0。病人接受Pemetrexed週期中位數為5，Pemetrexed相對劑量強度為96%。大約一半的病人(48%)完成至少6個週期，週期長度為21天，23%的病人完成10個以上，週期長度為21天的Pemetrexed治療。

表五提供試驗JMEN中接受Pemetrexed治療的438位病人通報發生率≥5%的不良反應及其嚴重度。

表五：試驗JMEN中接受Pemetrexed治療病人發生率≥5%的不良反應

不良反應[a]	Pemetrexed (N=438)		安慰劑 (N=218)	
	所有等級(%)	第3 - 4級(%)	所有等級(%)	第3 - 4級(%)
所有不良反應	66	16	37	4
實驗室數據				
血液學				
貧血	15	3	6	1
嗜中性白血球減少症	6	3	0	0
肝臟				
ALT增加	10	0	4	0
AST增加	8	0	4	0
臨床				
全身症狀				
疲勞	25	5	11	1
胃腸				
噁心	19	1	6	1
食慾缺乏	19	2	5	0
嘔吐	9	0	1	0
黏膜炎/口腔炎	7	1	2	0
腹瀉	5	1	3	0
感染	5	2	2	0
神經學				
感覺神經病變	9	1	4	0
皮膚科/皮膚				
紅疹/脫屑	10	0	3	0

[a] NCI CTCAE第3.0版

相較於安慰劑組，Pemetrexed組需要輸血(9.5% vs. 3.2%)，主要是輸注紅血球和使用紅血球生成刺激劑(5.9% vs. 1.8%)的比例均較高。

下列為使用Pemetrexed病人觀察到的其他不良反應。

發生率1%至<5%
- 皮膚科/皮膚 — 脫髮、搔癢症/發癢
- 腸胃道 — 便祕
- 一般疾患 — 水腫、發燒
- 血液學 — 血小板減少症
- 腎臟 — 肌酸酐清除率下降、肌酸酐上升、腎小球濾過率降低
- 眼睛疾患 — 眼球表面疾病(包含結膜炎)、淚液增加

發生率<1%
- 心血管 — 上心室心律不整
- 皮膚科/皮膚 — 多形性紅斑
- 一般疾患 — 發熱性嗜中性白血球減少症、過敏反應(allergic reaction)/高敏感性(hypersensitivity)
- 神經學 — 運動神經病變
- 腎臟 — 腎衰竭

第一線Pemetrexed併用含鉑藥物化學治療後之維持療法

Pemetrexed的安全性在PARAMOUNT，一項隨機分配(2：1)、安慰劑對照試驗，在接受過4個週期Pemetrexed併用cisplatin第一線非小細胞肺癌治療的非惡化性(疾病穩定或有反應)局部晚期或轉移性非鱗狀細胞非小細胞肺癌病人中進行評估。病人隨機分配於每21天週期的第1天以靜脈輸注給予Pemetrexed 500 mg/m^{2}或對應的安慰劑，直到疾病惡化或發生不可接受的毒性。兩個試驗組的病人均接受葉酸和維生素B_{12}的補充。

PARAMOUNT排除ECOG PS 2(含)以上、不受控制的第三空腔體液滯留、骨髓儲量和器官功能不足或經計算的肌酸酐清除率低於45 mL/min的病人。亦排除無法停用aspirin或其他非類固醇抗發炎藥物，或無法使用葉酸、維生素B_{12}或皮質類固醇的病人參加試驗。

下述資料反映PARAMOUNT中接受Pemetrexed的333位病人的暴露量。年齡中位數為61歲(範圍32-83歲)；58%的病人為男性；94%為白人、4.8%為亞裔、<1%為黑人或非裔美國人；36%為ECOG PS 0。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%的病人因不良反應而降低劑量，安慰劑組有0.6%。Pemetrexed組有22%的病人因不良反應而延遲給藥，安慰劑組有16%。

表六提供PARAMOUNT中接受Pemetrexed治療的333位病人通報發生率≥5%的不良反應及其嚴重度。

表六：PARAMOUNT中接受Pemetrexed治療病人發生率≥5%的不良反應

不良反應[a]	Pemetrexed (N=333)		安慰劑 (N=167)	
	所有等級(%)	第3 - 4級(%)	所有等級(%)	第3 - 4級(%)
所有不良反應	53	17	34	4.8
實驗室數據				
血液學				
貧血	15	4.8	4.8	0.6
嗜中性白血球減少症	9	3.9	0.6	0
臨床				
全身症狀				
疲勞	18	4.5	11	0.6
胃腸				
噁心	12	0.3	2.4	0
嘔吐	6	0	1.8	0
黏膜炎/口腔炎	5	0.3	2.4	0
一般疾患				
水腫	5	0	3.6	0

[a] NCI CTCAE第3.0版

相較於安慰劑組，Pemetrexed組需要輸注紅血球(13% vs. 4.8%)和血小板(1.5% vs. 0.6%)、使用紅血球生成刺激劑(12% vs. 7%)和顆粒性白血球刺激因子(6% vs. 0%)的比例均較高。

下列為Pemetrexed組中更常觀察到的其他第3或4級不良反應。

發生率1%至<5%
- 血液/骨髓 — 血小板減少症
- 一般疾患 — 發熱性嗜中性白血球減少症

發生率<1%
- 心血管 — 心室性心搏過速、昏厥
- 一般疾患 — 疼痛
- 腸胃道 — 胃腸阻塞
- 神經 — 憂鬱症
- 腎臟 — 腎衰竭
- 血管性 — 肺栓塞

治療先前化學治療後之復發性疾病

Pemetrexed的安全性在試驗JMEI，一項隨機分配(1：1)、開放性、活性藥物對照試驗，在接受過含鉑化學治療後惡化的病人中進行評估。病人在每個21天週期的第1天靜脈輸注給予Pemetrexed 500 mg/m^{2}或以靜脈輸注給予docetaxel 75 mg/m^2。Pemetrexed組的所有病人均補充受葉酸和維生素B_{12}。

試驗JMEI排除ECOG PS 3(含)以上、不受控制的第三空腔體液滯留、骨髓儲量和器官功能不足或經計算的肌酸酐清除率低於45 mL/min的病人。亦排除無法停用aspirin或其他非類固醇抗發炎藥物或無法使用葉酸、維生素B_{12}或皮質類固醇的病人參加試驗。

下述資料反映試驗JMEI中接受Pemetrexed的265位病人的暴露量。年齡中位數為58歲(範圍22-87歲)；73%的病人為男性；70%為白人、24%為亞裔、2.6%為黑人或非裔美國人、1.8%為西班牙裔或拉丁裔、<2%為其他族裔；19%為ECOG PS 0。

表七提供試驗JMEI中接受Pemetrexed治療的265位病人通報發生率≥5%的不良反應及其嚴重度。試驗JMEI並非設計用來證明下表七列出的任何特定不良反應，在Pemetrexed組相較於對照組具有統計顯著較低的不良反應發生率。

表七：試驗JMEI中接受Pemetrexed治療並充分補充葉酸和維他命B_{12}的病人發生率≥5%的不良反應

不良反應[a]	Pemetrexed (N=265)		Docetaxel (N=276)	
	所有等級(%)	第3 - 4級(%)	所有等級(%)	第3 - 4級(%)
實驗室數據				
血液學				
貧血	19	4	22	4
嗜中性白血球減少症	11	5	45	40
血小板減少症	8	2	1	0
肝臟				
ALT增加	8	2	1	0
AST增加	7	1	1	0
臨床				
胃腸				
噁心	31	3	17	2
食慾缺乏	22	2	24	3
嘔吐	16	2	12	1
口腔炎/咽喉炎	15	1	17	1
腹瀉	13	0	24	3
便秘	6	0	4	0
全身症狀				
疲勞	34	5	36	5
發燒	8	0	8	0
皮膚科/皮膚				
紅疹/脫屑	14	0	6	0
搔癢症	7	0	2	0
脫髮	6	1	38	2

[a] NCI CTCAE第2.0版。

下列為分配接受Pemetrexed的病人中觀察到的其他不良反應。

發生率1%至<5%
- 全身症狀 — 腹痛、過敏反應/高敏感性、發熱性嗜中性白血球減少症、感染
- 皮膚科/皮膚 — 多形性紅斑
- 神經學 — 運動神經病變、感覺神經病變

發生率<1%
- 心血管 — 上心室心律不整
- 腎臟 — 腎衰竭

惡性肋膜間質細胞瘤(Mesothelioma)

Pemetrexed的安全性在試驗JMCH，一項隨機分配(1：1)、單盲試驗，於未曾因惡性肋膜間質細胞瘤接受化學治療的惡性肋膜間質細胞瘤病人中進行評估。病人在每個21天週期的第1天靜脈輸注給予Pemetrexed 500 mg/m^{2}及cisplatin 75 mg/m^2，或在每個21天週期的第1天靜脈輸注給予cisplatin 75 mg/m^2，直到疾病惡化或發生不可接受的毒性。安全性在226位接受至少一劑Pemetrexed併用cisplatin的病人和222位至少接受一劑cisplatin單獨治療的病人中進行評估。226位接受Pemetrexed併用cisplatin的病人中，有74% (n=168)在試驗治療期間充分補充葉酸和維生素B_{12}，14% (n=32)從未補充及12% (n=26)部分補充。

試驗JMCH排除Karnofsky氏體能表現狀態(KPS)低於70、骨髓儲量和器官功能不足或經計算的肌酸酐清除率低於45 mL/min的病人。亦排除無法停用aspirin或其他非類固醇抗發炎藥物的病人參加試驗。

下述資料反映168位充分補充葉酸和維生素B_{12}病人的Pemetrexed暴露量。年齡中位數為60歲(範圍19-85歲)；82%的病人為男性；92%為白人、5%為西班牙裔或拉丁裔、3.0%為亞裔、<1%為其他族裔；54%的KPS為90-100。Pemetrexed/cisplatin充分補充維生素組的治療週期中位數為6，Pemetrexed/cisplatin從未補充維生素組則為2。充分補充組中，病人接受Pemetrexed的相對劑量強度為試驗計畫書原定Pemetrexed劑量強度的93%。最常見導致延遲給藥的不良反應為嗜中性白血球減少症。

表八提供試驗JMCH中接受Pemetrexed治療並充分補充維生素病人次族群發生率≥5%的不良反應及其嚴重度。試驗JMCH並非設計用來證明下表列出的任何特定不良反應，在Pemetrexed組相較於對照組具有統計顯著較低的不良反應發生率。

表八：試驗JMCH中接受Pemetrexed/Cisplatin治療並充分補充葉酸和維生素B_{12}病人次族群發生率≥5%的不良反應[a]

不良反應[b]	Pemetrexed/cisplatin (N=168)		Cisplatin (N=163)	
	所有等級(%)	第3 - 4級(%)	所有等級(%)	第3 - 4級(%)
實驗室數據				
血液學				
嗜中性白血球減少症	56	23	13	3
貧血	26	4	10	0
血小板減少症	23	5	9	0
腎臟				
肌酸酐升高	11	1	10	1
肌酸酐清除率降低	16	1	18	2
臨床				
眼睛疾患				
結膜炎	5	0	1	0
胃腸				
噁心	82	12	77	6
嘔吐	57	11	50	4
口腔炎/咽喉炎	23	3	6	0
食慾缺乏	20	1	14	1
腹瀉	17	4	8	0
便秘	12	1	7	1
消化不良	5	1	1	0
全身症狀				
疲勞	48	10	42	9
代謝和營養				
脫水	7	4	1	1
神經學				
感覺神經病變	10	0	10	1
味覺異常	8	0	6	0
皮膚科/皮膚				
紅疹	16	1	5	0
脫髮	11	0	6	0

[a] 試驗JMCH中，226位病人接受至少一劑Pemetrexed併用cisplatin，222位病人接受至少一劑cisplatin。表八提供接受Pemetrexed併用cisplatin(168位病人)或cisplatin單獨治療(163位病人)且在試驗治療期間充分補充葉酸和維生素B_{12}次族群的不良藥物反應。
[b] NCI CTCAE第2.0版

下列為接受Pemetrexed併用cisplatin的病人中觀察到的其他不良反應：

發生率1%至<5%
- 全身症狀 — 發熱性嗜中性白血球減少症、感染、發燒
- 皮膚科/皮膚 — 蕁麻疹
- 一般疾患 — 胸痛
- 代謝與營養 — AST上升、ALT上升、GGT上升
- 腎臟 — 腎衰竭

發生率<1%
- 心血管 — 心律不整
- 神經學 — 運動神經病變

針對維生素補充所做的探索性次族群分析

表九提供JMCH試驗中NCI CTCAE第3或4級不良反應的發生率和嚴重度之探索性分析結果，接受Pemetrexed治療但未曾接受維生素補充劑(從未補充過)的病人不良反應的發生率和嚴重度高於從納入試驗後每日接受葉酸和維生素B_{12}之病人(充分補充)。

表九：試驗JMCH中接受Pemetrexed併用Cisplatin治療的病人，充分或未充分補充維生素發生特定第3/4級不良反應的探索性次族群分析[a]

第3 - 4級不良反應	充分補充的病人N=168 (%)	從未補充的病人N=32 (%)
嗜中性白血球減少症	23	38
血小板減少症	5	9
嘔吐	11	31
發熱性嗜中性白血球減少症	1	9
第3/4級嗜中性白血球減少症的相關感染	0	6
腹瀉	4	9

[a] NCI CTCAE第2.0版

下列不良反應的發生頻率於充分補充維生素的病人高於從未補充的病人：
- 高血壓(11%比3%)、
- 胸痛(8%比6%)、
- 血栓形成/栓塞(6%比3%)。

額外的臨床試驗經驗

併發或無併發嗜中性白血球減少症的敗血症，包括致死病例：1%

重度食道炎，導致住院：< 1%

上市後經驗

下列不良反應為Pemetrexed上市後使用時所發現。因為這些不良反應乃自發性的回報，且用藥總人數未明，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。

- 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、中毒及措施併發症 — 放射記憶反應。
- 呼吸系統 — 間質性肺炎。
- 皮膚 — 嚴重且致命的水皰性皮膚疾病，史帝芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)與毒性表皮壞死溶解症(toxic epidermal necrolysis)。

【藥物交互作用】依文獻記載

Ibuprofen對Pemetrexed的影響

Ibuprofen增加Pemetrexed的暴露量(AUC)[請參閱**臨床藥理學(藥物動力學)**]。肌酸酐清除率為45 mL/min到79 mL/min病人：

- 避免在投予Pemetrexed前兩天、當天及後兩天的期間投予ibuprofen[請參閱**劑量與給藥方式(實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議)**]。
- 如果無法避免同時投予ibuprofen，需更頻繁地監測病人的骨髓抑制、腎臟和胃腸道毒性。

【特殊族群用藥】依文獻記載

懷孕

風險摘要

依據動物試驗及藥物作用機轉的發現，若給予懷孕婦女Pemetrexed，可能造成胎兒傷害[請參閱**臨床藥理學(作用機轉)**]。目前沒有Pemetrexed用於懷孕婦女的資料。動物生殖試驗中，於器官形成期間靜脈注射給予懷孕小鼠低於建議人體劑量Pemetrexed 500 mg/m^2，會有致畸性，導致發育延遲和畸形[請參閱**資料**]。告知懷孕女性可能對胎兒造成風險[請參閱**特殊族群用藥(具有生育能力的男性與女性)**]。

美國一般人口中，估計臨床上認定懷孕過程中發生重大先天缺陷及流產的背景風險分別為2到4%及15到20%。

資料

動物資料

Pemetrexed在小鼠中具致畸性。在器官形成期間每日靜脈注射給予懷孕小鼠Pemetrexed，劑量(根據BSA)為0.03倍的人體劑量500 mg/m^2，會增加胎兒畸形(顎裂；舌頭突出；腎臟腫大或畸形；和腰椎融合)的發生率。根據BSA給予的Pemetrexed劑量大於或等於人體劑量500 mg/m^{2}的0.0012倍時，會造成與劑量相關的發育遲緩(踝骨和頭骨的骨化不完全；胎兒體重減輕)。

授乳

風險摘要

目前沒有Pemetrexed或其代謝物是否會分泌至人類乳汁、對於授乳嬰兒的影響或是否會影響乳汁分泌的資料。因為Pemetrexed對授乳中的嬰兒可能有嚴重不良反應的風險，應建議女性病人於Pemetrexed治療期間及接受最後一劑治療後1週內不要授乳。

具有生育能力的男性與女性

避孕

女性

懷孕女性使用Pemetrexed會對胎兒造成傷害[請參閱**特殊族群用藥(懷孕)**]。由於可能的遺傳毒性，建議具有生育能力的女性在接受Pemetrexed治療期間到最後一劑Pemetrexed後至少6個月，使用有效的避孕措施。

男性

由於可能的遺傳毒性，建議男性若其女性伴侶具有生育能力，在接受Pemetrexed治療期間到最後一劑Pemetrexed後至少3個月，使用有效的避孕措施[請參閱**非臨床毒理學(致癌性、突變性、生殖損害)**]。

不孕

男性

Pemetrexed可能會傷害具生育能力男性的生殖能力。目前尚不清楚這些對生育的影響是否可逆[請參閱**非臨床毒理學(致癌性、突變性、生殖損害)**]。

孩童用藥

Pemetrexed於兒童病人的安全性與療效尚未建立。Pemetrexed的安全性和藥物動力學在兩項針對復發性實體瘤兒童病人的臨床試驗中進行評估。在一項劑量探索試驗中，32位復發性實體瘤兒童病人於21天週期的第1天，給予靜脈輸注Pemetrexed劑量400至2480 mg/m^{2}約10分鐘。最大耐受劑量(MTD)已確定為1910 mg/m^2 (<12個月大的病人為60 mg/kg)。一項activity-estimating試驗，納入72位復發性或難治性骨肉瘤、Ewing氏肉瘤/周邊原始神經外胚層瘤(PNET)、橫紋肌肉瘤、神經母細胞瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤/幕上原始神經外胚層瘤(PNET)或非腦幹高惡性度膠質細胞瘤病人，每21天投予Pemetrexed最大耐受劑量。兩項試驗的病人均併用維生素B_{12}，補充葉酸與dexamethasone。

未觀察到腫瘤反應。在兒童病人觀察到的不良反應與在成人觀察到的相似。

Pemetrexed單一劑量藥物動力學是給予劑量400至2480 mg/m^{2}於年齡介於4至18歲(平均年齡12歲)的22位病人(13位男性和9位女性)來評估。Pemetrexed的暴露量(AUC和C_{max})會隨劑量成比例增加。兒童病人的平均清除率(2.30 L/h/m^2)和半衰期(2.3小時)與成人相似。

老年人用藥

參加Pemetrexed臨床試驗的3,946位病人有34%為65歲以上，4%為75歲以上。這些病人與較年輕的病人並未觀察到在療效上有整體差異。與年輕病人相比，65歲以上病人的第3-4級貧血、疲勞、血小板減少症、高血壓和嗜中性白血球減少症的發生率較高：在五項隨機分配臨床試驗中至少有一項如此。[請參閱**不良反應(臨床試驗經驗)和臨床試驗(非鱗狀細胞非小細胞肺癌、惡性肋膜間質細胞瘤)**]。

腎功能不全病人

Pemetrexed主要由腎臟排出。與腎功能正常病人相比，腎功能下降導致清除率降低及Pemetrexed的暴露量(AUC)增加[請參閱**警語與注意事項(腎衰竭、腎功能不全病人併用Ibuprofen會增加毒性風險)和臨床藥理學(藥物動力學)**]。不建議肌酸酐清除率低於45 mL/min的病人使用[請參閱**劑量與給藥方式(實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議)**]。

【藥物過量】依文獻記載

沒有藥物被核准來治療Pemetrexed使用過量。依據動物試驗，投與leucovorin可以減輕Pemetrexed使用過量的毒性。以透析方式排除Pemetrexed之可行性未知。

【臨床藥理學】依文獻記載

作用機轉

Pemetrexed爲葉酸類似物代謝抑制劑，會破壞細胞複製所需的葉酸依賴性代謝過程。體外試驗顯示Pemetrexed可抑制thymidylate synthase(TS)、dihydrofolate reductase及glycinamide ribonucleotide formyltransferase(GARFT)，這些酵素皆爲葉酸依賴性酵素，參與thymidine及purine核苷酸之新生合成。Pemetrexed透過細胞膜載體，例如還原葉酸載體和細胞膜葉酸結合蛋白傳輸系統進入細胞。進入細胞後，Pemetrexed透過folylpolyglutamate synthetase酵素轉化爲polyglutamate型。Polyglutamate型可留存於細胞中，且爲TS和GARFT的抑制劑。

藥物效力學

Pemetrexed抑制間質細胞瘤細胞株(MSTO-211H、NCI-H2052)的體外生長，且在併用cisplatin時出現協同作用。根據族群藥物效力學分析，絕對嗜中性白血球計數(absolute neutrophil counts, ANC)最低點的深度與Pemetrexed全身暴露量和葉酸和維生素B_{12}的補充有關。經過多個治療週期後Pemetrexed暴露量對ANC最低點並無累積效應。

藥物動力學

吸收

於426位罹患不同實體腫瘤的癌症病人，單獨輸注劑量0.2至838 mg/m^{2}的Pemetrexed達10分鐘來評估Pemetrexed的藥物動力學。Pemetrexed全身暴露量(AUC)與最大血漿濃度(C_{max})隨劑量成比例增加。Pemetrexed的藥物動力學經過多個治療週期並未改變。

分佈

Pemetrexed穩定狀態分佈體積爲16.1 L。體外試驗顯示81%的Pemetrexed與血漿蛋白結合。

排除

腎功能正常之病人(肌酸酐清除率90 mL/min)其Pemetrexed全身清除率爲91.8 mL/min，Pemetrexed的排除半衰期爲3.5小時。隨著腎功能下降，Pemetrexed的清除率下降，Pemetrexed暴露量(AUC)增加。

代謝

Pemetrexed不經廣泛的代謝。

排泄

Pemetrexed主要經尿液排出，投予後24小時，約70至90%的劑量以原型態排出。體外試驗顯示，Pemetrexed是OAT3(有機陰離子運輸蛋白3)的受質，一種與Pemetrexed主動分泌有關的運輸蛋白。

特殊族群

根據族群藥物動力學分析，年齡(26至80歲)和性別對Pemetrexed全身暴露量無臨床有意義的影響。

人種族群

Pemetrexed在白人和黑人或非裔美國人的藥物動力學相似。其他族群的資料不足。

肝功能不全病人

Pemetrexed尚未在肝功能不全的病人進行正式試驗。臨床試驗中觀察到AST、ALT或總膽紅素上升對Pemetrexed的PK沒有影響。

腎功能不全病人

Pemetrexed的藥物動力學分析包括127位腎功能不全病人。Pemetrexed的血漿清除率隨腎功能降低而降低，因而使全身暴露量增加。與肌酸酐清除率爲100 mL/min的病人相比，肌酸酐清除率爲45、50和80 mL/min的病人其全身暴露量(AUC)分別增加65%、54%和13%[請參閱**劑量與給藥方式(實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議)**和**警語與注意事項(腎衰竭)**]。

第三空腔體液

Pemetrexed血漿濃度在穩定、輕度至中度第三空腔體液的不同固體腫瘤病人中與沒有第三空腔體液的病人中觀察到的相似。目前尚不清楚嚴重第三空腔體液對藥物動力學的影響。

藥物交互作用試驗

藥物抑制OAT3運輸蛋白

腎功能正常的病人(肌酸酐清除率>80 mL/min)，一天投予四次400 mg ibuprofen(一種OAT3抑制劑)，會降低Pemetrexed的清除率，且增加其暴露量(AUC)約20%。

體外試驗

Pemetrexed是OAT3的受質。Ibuprofen，一種OAT3抑制劑，會抑制表現OAT3培養細胞吸收Pemetrexed，平均$[I_u]/IC_{50}$比爲0.38。體外數據預測，在臨床相關濃度下，其他NSAIDs (naproxen、diclofenac、celocoxib)不會抑制OAT3吸收Pemetrexed，也不會增加Pemetrexed的AUC至臨床有意義的程度。[請參閱**藥物交互作用**]。

Pemetrexed是OAT4的受質。體外試驗中，ibuprofen和其他NSAIDs (naproxen、diclofenac、celocoxib)在臨床相關濃度下不是OAT4抑制劑。

Aspirin

給予低至中劑量的aspirin(每6小時325 mg)，不影響Pemetrexed的藥物動力學。

Cisplatin

Cisplatin不影響Pemetrexed的藥物動力學，Pemetrexed亦不影響所有platinum的藥物動力學。

維生素

葉酸或維生素B_{12}皆不影響Pemetrexed的藥物動力學。

由**Cytochrome P450**酵素代謝的藥物

體外試驗顯示Pemetrexed不會抑制藉由CYP3A、CYP2D6、CYP2C9和CYP1A2代謝的藥物之排除。

【非臨床毒理學】依文獻記載

致癌性、突變性、生殖損害

並未執行Pemetrexed的致癌性試驗。小鼠骨髓中的體內微核測定顯示Pemetrexed有致畸變性，但在多個體外測試(Ames assay、中國倉鼠卵巢細胞試驗)中並不具有致突變性。

腹膜注射給予雄性小鼠≥0.1mg/kg/天劑量的Pemetrexed(依據BSA，約爲人類建議劑量的0.006倍)，導致生育力降低、精液減少症和睪丸萎縮。

【臨床試驗】依文獻記載

非鱗狀細胞非小細胞肺癌

併用Cisplatin作爲第一線治療

試驗JMDB (NCT00087711)是一項多中心、隨機分配(1：1)、開放性試驗，於1725位未曾接受化療的第IIIb/IV期非小細胞肺癌病人進行，以評估Pemetrexed的療效。病人隨機分配接受Pemetrexed併用cisplatin或gemcitabine併用cisplatin。依據美國東岸癌症臨床研究合作組織體能表現狀態(ECOG PS 0 vs. 1)、性別、疾病分期、病理學診斷基礎(組織病理學/細胞病理學)、腦轉移病史和研究中心對隨機分配進行分層。在21天週期的第1天，以靜脈輸注Pemetrexed劑量500 mg/m^2 10分鐘。每個週期的第1天投予Pemetrexed約30分鐘後靜脈輸注cisplatin劑量75 mg/m^2；在21天週期的第1天和第8天投予gemcitabine劑量1250 mg/m^2，在第1天投予gemcitabine約30分鐘後靜脈輸注cisplatin劑量75 mg/m^2。治療共6個週期；兩治療組的病人均接受葉酸、維生素B_{12}和dexamethasone[請參閱**劑量與給藥方式(治療前給藥與同時給藥)**]。主要療效指標爲整體存活期。

共收納1725位病人，其中862位病人隨機分配接受Pemetrexed併用cisplatin治療，863位病人接受gemcitabine併用cisplatin治療。年齡中位數爲61歲(範圍26-83歲)；70%爲男性；78%爲白人、17%爲亞裔、2.9%爲西班牙裔或拉丁裔、2.1%爲黑人或非裔美國人、<1%爲其他族裔。在有收集ECOG PS (n=1722)和吸菸史(n=1516)的病人中，65% ECOG PS 1，36% ECOG PS 0，84%爲吸菸者。關於腫瘤特徵，73%爲非鱗狀細胞非小細胞肺癌，27%爲鱗狀細胞非小細胞肺癌；76%爲Stage IV疾病。

1252位非鱗狀細胞非小細胞肺癌組織學的病人中，68%診斷爲腺癌，12%有大細胞組織學，20%爲其他組織學亞型。

試驗JMDB的療效如表十與圖1。

表十：試驗JMDB的療效

療效參數	Pemetrexed併用Cisplatin (N=862)	Gemcitabine併用Cisplatin (N=863)
整體存活期		
中位數(月)(95%信賴區間)	10.3 (9.8-11.2)	10.3 (9.6-10.9)
危險比(HR)[a,b] (95%信賴區間)	0.94 (0.84-1.05)	
無惡化存活期		
中位數(月)(95%信賴區間)	4.8 (4.6-5.3)	5.1 (4.6-5.5)
危險比(HR)[a,b] (95%信賴區間)	1.04 (0.94-1.15)	
整體反應率(95%信賴區間)	27.1% (24.2-30.1)	24.7% (21.8-27.6)

[a] 未依多重比較分析調整。
[b] 依性別、期別、基本診斷及體能表現狀態作調整。

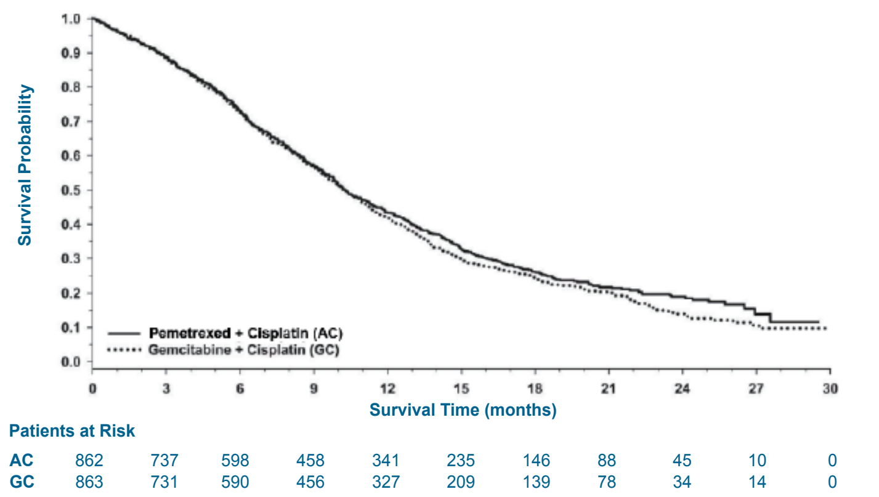


圖1：以Kaplan-Meier曲線圖表示試驗JMDB的整體存活期

在預定分析評估非小細胞肺癌組織型態對整體存活期的影響，觀察到存活依組織型態具臨床相關的差異。次族群分析如表十一與圖2及圖3。試驗JMEN和JMEI也觀察到Pemetrexed依據組織型態的療效差異，亦證明其在鱗狀細胞組織型態中缺乏療效。

表十一：試驗JMDB的非小細胞肺癌組織型態次族群的整體存活期

組織學次族群	Pemetrexed併用Cisplatin (N=862)	Gemcitabine併用Cisplatin (N=863)
非鱗狀細胞非小細胞肺癌(N=1252)		
中位數(月) (95%信賴區間)	11.0 (10.1-12.5)	10.1 (9.3-10.9)
危險比(HR)[a,b] (95%信賴區間)	0.84 (0.74-0.96)	
腺癌(N=847)		
中位數(月) (95%信賴區間)	12.6 (10.7-13.6)	10.9 (10.2-11.9)
危險比(HR)[a,b] (95%信賴區間)	0.84 (0.71-0.99)	
大細胞(N=153)		
中位數(月) (95%信賴區間)	10.4 (8.6-14.1)	6.7 (5.5-9.0)
危險比(HR)[a,b] (95%信賴區間)	0.67 (0.48-0.96)	
非鱗狀、其他[c] (N=252)		
中位數(月) (95%信賴區間)	8.6 (6.8-10.2)	9.2 (8.1-10.6)
危險比(HR)[a,b] (95%信賴區間)	1.08 (0.81-1.45)	
鱗狀細胞[c] (N=473)		
中位數(月) (95%信賴區間)	9.4 (8.4-10.2)	10.8 (9.5-12.1)
危險比(HR)[a,b] (95%信賴區間)	1.23 (1.00-1.51)	

[a] 未依多重比較分析調整。
[b] 依ECOG PS、性別、疾病期別及基本病理診斷(組織病理學/細胞病理學)調整。
[c] 包含腺癌、大細胞癌及其他組織型態，不包含鱗狀細胞癌。

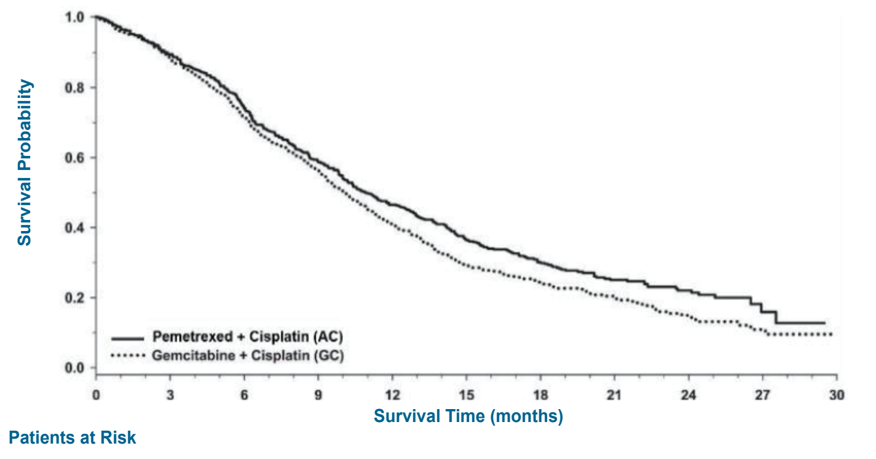


圖2：以Kaplan-Meier曲線圖表示試驗JMDB中非鱗狀細胞非小細胞肺癌的整體存活期

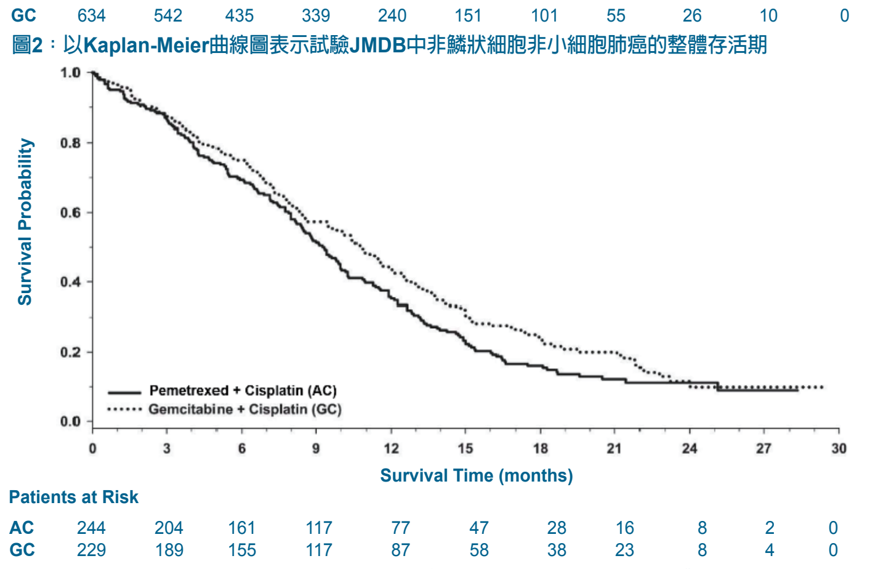


圖3：以Kaplan-Meier曲線圖表示試驗JMDB中鱗狀細胞非小細胞肺癌的整體存活期

第一線不含Pemetrexed之含鉑藥物化學治療後的維持療法

試驗JMEN (NCT00102804)是一項多中心、隨機分配(2：1)、雙盲、安慰劑對照試驗，於663位第IIIb/IV期非小細胞肺癌接受4個週期含鉑藥物的化學治療後疾病未惡化的病人進行，以評估Pemetrexed在第一線含鉑化學治療後維持療法的療效。病人隨機分配每21天靜脈輸注給予Pemetrexed 500 mg/m^{2}或安慰劑，直到疾病惡化或發生不可接受的毒性。兩治療組的病人均接受葉酸、維生素B_{12}和dexamethasone[請參閱**劑量與給藥方式(治療前給藥與同時給藥)**]。採用最小化方法[Pocock and Simon (1975)]依據下列因子進行隨機分配：性別、ECOG PS (0 vs. 1)、對先前化療的反應(完全或部分反應vs. 疾病穩定)、腦轉移病史(是vs.否)、誘導治療的非含鉑成分(docetaxel vs. gemcitabine vs. paclitaxel)及疾病分期(IIIb vs. IV)。主要療效指標是獨立審核的無惡化存活期和整體存活期；兩者均由試驗JMEN隨機分配日開始計算。

共納入663位病人，其中441位病人隨機分配接受Pemetrexed，222位病人隨機分配接受安慰劑。年齡中位數爲61歲(範圍26-83歲)；73%爲男性；65%爲白人、32%爲亞裔、2.9%爲西班牙裔或拉丁裔、<2%爲其他族裔；60% ECOG PS 1；73%現在或曾爲吸菸者。從開始含鉑化學治療至隨機分配的時間中位數爲3.3個月(範圍1.6至5.1個月)，49%的病人對第一線含鉑化學治療達到部分或完全反應。關於腫瘤特徵，81%爲第IV期疾病，73%爲非鱗狀細胞非小細胞肺癌，27%爲鱗狀細胞非小細胞肺癌。481位非鱗狀細胞非小細胞肺癌中，68%爲腺癌，4%爲大細胞癌，28%爲其他組織形態。

療效如表十二與圖4。

表十二：試驗JMEN的療效

療效參數	Pemetrexed	安慰劑
整體存活期	N=441	N=222
中位數(月)(95%信賴區間)	13.4 (11.9-15.9)	10.6 (8.7-12.0)
危險比[a] (95%信賴區間)	0.79 (0.65-0.95)	
p值	p = 0.012	
獨立審查的無惡化存活期	N=387	N=194
中位數(月)(95%信賴區間)	4.0 (3.1-4.4)	2.0 (1.5-2.8)
危險比[a] (95%信賴區間)	0.60 (0.49-0.73)	
p值	p < 0.00001	

a 根據多重性調整危險比，但不適用於分層變項。

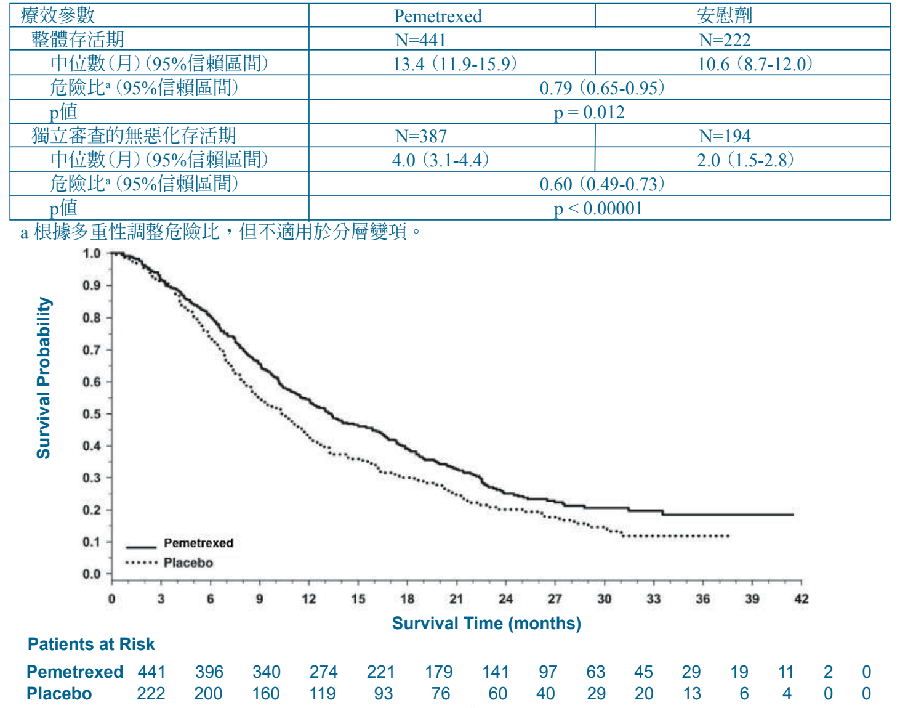


圖4：以Kaplan-Meier曲線圖表示試驗JMEN的整體存活期

依非小細胞肺癌組織型態預定的次族群分析結果如表十三和圖5和6。

表十三：試驗JMEN中依組織型態次族群的療效

療效參數	整體存活期		獨立審查的無惡化存活期	
	Pemetrexed (N=441)	安慰劑(N=222)	Pemetrexed (N=387)	安慰劑(N=194)
非鱗狀細胞非小細胞肺癌(n=481)				
中位數(月)	15.5	10.3	4.4	1.8
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	0.70 (0.56-0.88)		0.47 (0.37-0.60)	
腺癌(n=328)				
中位數(月)	16.8	11.5	4.6	2.7
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	0.73 (0.56-0.96)		0.51 (0.38-0.68)	
大細胞癌(n=20)				
中位數(月)	8.4	7.9	4.5	1.5
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	0.98 (0.36-2.65)		0.40 (0.12-1.29)	
其他[b] (n=133)				
中位數(月)	11.3	7.7	4.1	1.6
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	0.61 (0.40-0.94)		0.44 (0.28-0.68)	
鱗狀細胞非小細胞肺癌(n=182)				
中位數(月)	9.9	10.8	2.4	2.5
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	1.07 (0.77-1.50)		1.03 (0.71-1.49)	

[a] 未根據多重性調整危險比
[b] 非小細胞肺癌的初步診斷未明確判定爲腺癌、大細胞癌或鱗狀細胞癌。

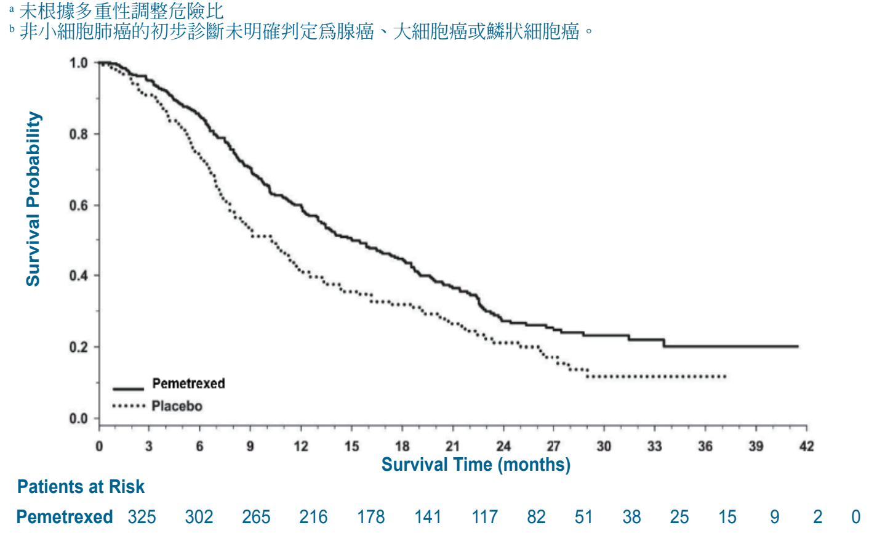


圖5：以Kaplan-Meier曲線圖表示試驗JMEN中非鱗狀細胞非小細胞肺癌的整體存活期

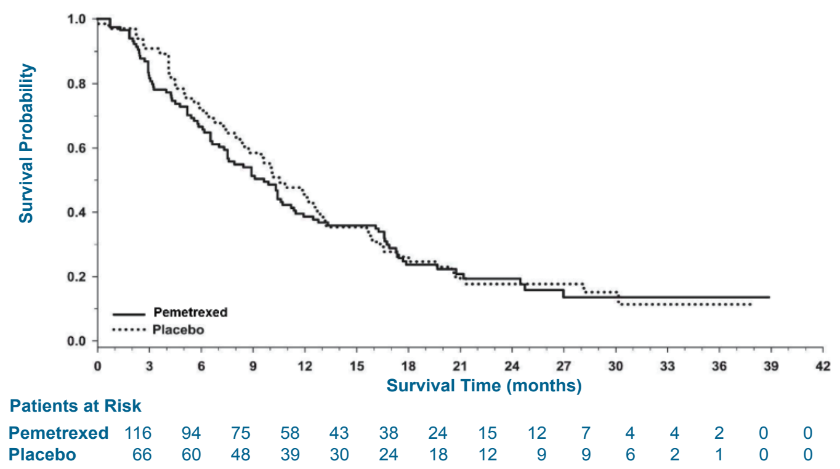


圖6：以Kaplan-Meier曲線圖表示試驗JMEN中鱗狀細胞非小細胞肺癌的整體存活期

第一線 Pemetrexed併用含鉑藥物化學治療後之維持療法

PARAMOUNT (NCT00789373)是一項多中心、隨機分配(2：1)、雙盲、安慰劑對照試驗，於完成4個週期Pemetrexed併用cisplatin治療，達到完全反應(CR)或部分反應(PR)或疾病穩定(SD)的第IIIb/IV期非鱗狀細胞非小細胞肺癌病人進行，以評估Pemetrexed在第一線含鉑藥物化學治療後維持療法的療效。病人ECOG PS必須爲0或1。病人隨機分配每21天靜脈注射給予Pemetrexed 500 mg/m^{2}或安慰劑，直到疾病惡化。依下列因子對隨機分配進行分層：對Pemetrexed併用cisplatin誘導療法的反應(完全或部分反應vs.疾病穩定)、疾病分期(IIIb vs. IV)和ECOG PS (0 vs. 1)。兩治療組的病人均接受葉酸、維生素B_{12}和dexamethasone。主要療效指標爲試驗主持人評估的無惡化存活期(PFS)，另一項療效指標爲整體存活期(OS)；PFS和OS從隨機分配日起開始計算。

共納入539位病人，其中359位病人隨機分配接受Pemetrexed，180位病人隨機分配接受安慰劑。年齡中位數爲61歲(範圍32-83歲)；58%爲男性；95%爲白人、4.5%爲亞裔、<1%爲黑人或非裔美國人；67% ECOG PS 1；78%現在或曾爲吸菸者；43%對第一線含鉑化學治療達到部分或完全反應。關於腫瘤特徵，91%爲第IV期疾病，87%爲腺癌，7%爲大細胞癌，6%爲其他組織形態。

PARAMOUNT的療效如表十四與圖7。

表十四：PARAMOUNT的療效

療效參數	Pemetrexed (N=359)	安慰劑(N=180)
整體存活期		
中位數(月)(95%信賴區間)	13.9 (12.8-16.0)	11.0 (10.0-12.5)
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	0.78 (0.64-0.96)	
p值	p = 0.02	
無惡化存活期[b]		
中位數(月)(95%信賴區間)	4.1 (3.2-4.6)	2.8 (2.6-3.1)
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	0.62 (0.49-0.79)	
p值	p<0.0001	

[a] 根據多重性調整危險比，但不適用於分層變項。
[b] 根據試驗主持人的評估。

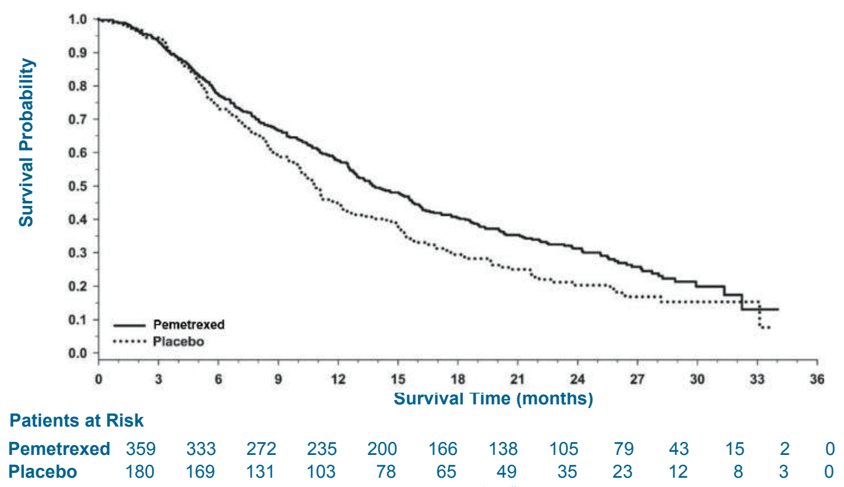


圖7：以Kaplan-Meier曲線圖表示PARAMOUNT的整體存活期

治療曾經接受化學治療後復發之疾病

試驗JMEI (NCT00004881)是一項多中心、隨機分配(1：1)、開放性試驗，於曾接受一種化學治療後復發或惡化的第III期或第IV期非小細胞肺癌病人中進行，以評估Pemetrexed的療效。病人隨機分配每21天投予Pemetrexed 500 mg/m^{2}或靜脈輸注docetaxel 75 mg/m^2 1小時。隨機分配到Pemetrexed組的病人皆補充葉酸和維生素B_{12}。本試驗設計來證實Pemetrexed的整體存活期未劣於docetaxel(主要療效結果指標)及隨機接受Pemetrexed的病人的整體存活期優於docetaxel(次要療效指標)。

共納入571位病人，其中283位病人隨機分配接受Pemetrexed，288位病人隨機分配接受docetaxel。年齡中位數爲58歲(範圍22-87歲)；72%爲男性；71%爲白人、24%爲亞裔、2.8%爲黑人或非裔美國人、1.8%爲西班牙裔或拉丁裔、<2%爲其他族裔；88% ECOG PS 0或1。關於腫瘤特徵，75%爲第IV期疾病；53%爲腺癌，30%爲鱗狀組織癌，8%爲大細胞癌；9%爲其他組織學亞型的非小細胞肺癌。

整體族群和根據組織學亞型次族群分析的療效如表十五和十六。試驗JMEI並未顯示意向治療族群的整體存活有改善。在次族群分析中，沒有證據顯示對鱗狀細胞非小細胞肺癌病人的存活期有治療效果；在試驗JMDB和JMEN也觀察到對鱗狀組織型態的非小細胞肺癌病人沒有治療效果[請參閱**臨床試驗(非鱗狀細胞非小細胞肺癌)**]。

表十五：試驗JMEI的療效

療效參數	Pemetrexed (N=283)	Docetaxel (N=288)
整體存活期		
中位數(月)(95%信賴區間)	8.3 (7.0-9.4)	7.9 (6.3-9.2)
危險比[a] (95%信賴區間)	0.99 (0.82-1.20)	
無惡化存活期		
中位數(月)(95%信賴區間)	2.9 (2.4-3.1)	2.9 (2.7-3.4)
危險比[a] (95%信賴區間)	0.97 (0.82-1.16)	
整體反應率(95%信賴區間)	8.5% (5.2-11.7)	8.3% (5.1-11.5)

[a] 未根據多重性或分層變項調整危險比。

表十六：試驗JMEI中組織學次族群的探索性療效分析

組織學次族群	Pemetrexed (N=283)	Docetaxel (N=288)
非鱗狀細胞非小細胞肺癌(N=399)		
中位數(月) (95%信賴區間)	9.3 (7.8-9.7)	8.0 (6.3-9.3)
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	0.89 (0.71-1.13)	
腺癌(N=301)		
中位數(月) (95%信賴區間)	9.0 (7.6-9.6)	9.2 (7.5-11.3)
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	1.09 (0.83-1.44)	
大細胞(N=47)		
中位數(月) (95%信賴區間)	12.8 (5.8-14.0)	4.5 (2.3-9.1)
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	0.38 (0.18-0.78)	
其他[b] (N=51)		
中位數(月) (95%信賴區間)	9.4 (6.0-10.1)	7.9 (4.0-8.9)
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	0.62 (0.32-1.23)	
鱗狀細胞非小細胞肺癌(N=172)		
中位數(月) (95%信賴區間)	6.2 (4.9-8.0)	7.4 (5.6-9.5)
危險比(HR)[a] (95%信賴區間)	1.32 (0.93-1.86)	

[a] 未依多重比較分析調整危險比。
[b] 非小細胞肺癌的初步診斷未明確判定爲腺癌、大細胞癌或鱗狀細胞癌。

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學治療的台灣病人爲研究對象。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劑量依病人治療情形做適當選擇。第一個週期的Pemetrexed劑量爲500 mg/m^2，於21天週期的第1天，以靜脈注射投與10分鐘以上，病人皆補充葉酸和維生素B_{12}。從第二週期開始，Pemetrexed之劑量增加爲1000 mg/m^2(第一週期沒有出現毒性)或調降爲375 mg/m^2。所有意圖治療(intent-to-treat)病人的資料如表十七。

表十七：台灣之非小細胞肺癌臨床試驗病人特性摘要

病人特性	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1000 mg/m^2，其客觀反應率爲18.2% (95%信賴區間: 7.0, 35.5)，疾病控制率爲54.5% (95%信賴區間: 36.4%, 71.9%)，時間變數資料如表十八。

表十八：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，因爲數值比曲線中的最長時間大

病人接受治療週期的中位數爲4(範圍：1-17; 平均值5.9)，病人接受的劑量中位數爲預定平均劑量的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2,3，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的建議劑量爲500 mg/m^2。

惡性肋膜間質細胞瘤

試驗JMCH (NCT00005636)是一項多中心、隨機分配(1：1)、單盲試驗，於罹患惡性肋膜間質細胞瘤(MPM)但未曾接受化學治療的病人中進行，以評估Pemetrexed的療效。病人(n=456)隨機分配於每21天週期的第1天，以靜脈輸注方式投與Pemetrexed 500 mg/m^2 10分鐘，輸注結束後30分鐘再靜脈輸注cisplatin 75 mg/m^2 2小時或在每21天週期的第1天靜脈輸注cisplatin 75 mg/m^2 2小時；治療持續到疾病惡化或發生不可接受的毒性。該試驗隨機分配後，在117位病人接受治療後進行調整，要求所有病人在開始第一劑Pemetrexed之前1至3週每天接受葉酸350 mcg至1000 mcg，並持續至最後一劑後1至3週，在第一次給予Pemetrexed之前1至3週及之後每9週肌肉注射維生素B_{12} 1000 mcg，在每次Pemetrexed給藥前一天開始口服dexamethasone 4 mg，每天兩次，持續3天。依據多個基準期變數進行隨機分配的分層，包括KPS、組織亞型(上皮、混合、肉瘤樣、其他)及性別。主要療效指標爲整體存活期，額外的療效指標爲疾病惡化時間、整體反應率和反應持續時間。

總共有448位病人接受至少一劑依試驗計畫書指定的療法：226位病人隨機分配接受至少一劑Pemetrexed併用cisplatin治療，222位病人隨機分配接受cisplatin治療。226位接受cisplatin併用Pemetrexed的病人中，有74%在試驗期間充分補充葉酸和維生素B_{12}，14%從未補充及12%部分補充。試驗族群中，年齡中位數爲61歲(範圍：20至86歲)；81%爲男性；92%爲白人、5%爲西班牙裔或拉丁裔、3.1%爲亞裔、<1%爲其他族裔；54%的基準期KPS分數爲90-100%，46%的KPS爲70-80%。關於腫瘤特徵，基準期時46%爲第IV期疾病、31%爲第III期、15%爲第II期及7%爲第I期疾病；間質細胞瘤的組織學亞型爲上皮佔68%，混合佔16%，肉瘤樣佔10%，其他組織亞型佔6%。充分補充病人次族群的基準期基本資料和腫瘤特徵與整體試驗族群相似。

試驗JMCH的療效彙整如表十九與圖8。

表十九：試驗JMCH的療效

療效參數	所有隨機分配與治療的病人(N=448)		充分補充病人(N=331)	
	Pemetrexed/Cisplatin (N=226)	Cisplatin (N=222)	Pemetrexed/Cisplatin (N=168)	Cisplatin (N=163)
整體存活期中位數(月)	12.1	9.3	13.3	10.0
(95%信賴區間)	(10.0-14.4)	(7.8-10.7)	(11.4-14.9)	(8.4-11.9)
危險比[a]	0.77		0.75	
Log rank p value	0.020		NA[b]	

[a] 未根據分層變項調整危險比。
[b] 非預先指定的分析。

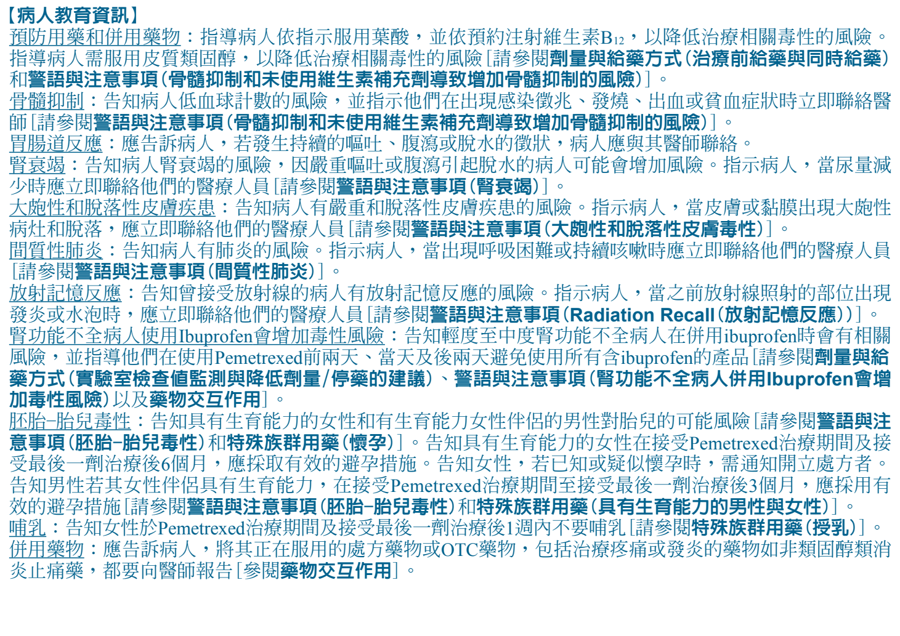


圖8：以Kaplan-Meier曲線圖表示試驗JMCH的整體存活期

根據預期定義的標準(西南腫瘤學小組學方法學修訂版)，Pemetrexed併用cisplatin的客觀腫瘤反應率優於單獨使用cisplatin的客觀腫瘤反應率。相較於對照組，Pemetrexed併用cisplatin組的肺功能(最大肺活量, forced vital capacity)也有改善。

【參考文獻】

1. "OSHA Hazardous Drugs." OSHA. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

【儲存之注意事項】

本藥應置於小兒伸手不及處。
於25℃以下儲存。
請在有效期限內使用。

【包裝】

100毫克、500毫克玻璃小瓶裝；100支以下盒裝。

【儲存與處理】

儲存於25℃以下，一般儲存溫度允許至30℃。

Apeta是一種細胞毒性藥物。請遵照適當的特殊處理和棄置程序。[請參閱**參考文獻**]。

【病人教育資訊】

預防用藥和併用藥物：指導病人依指示服用葉酸，並依預約注射維生素B_{12}，以降低治療相關毒性的風險。指導病人需服用皮質類固醇，以降低治療相關毒性的風險[請參閱**劑量與給藥方式(治療前給藥與同時給藥)**和**警語與注意事項(骨髓抑制和未使用維生素補充劑導致增加骨髓抑制的風險)**]。

骨髓抑制：告知病人低血球計數的風險，並指示他們在出現感染徵兆、發燒、出血或貧血症狀時立即聯絡醫師[請參閱**警語與注意事項(骨髓抑制和未使用維生素補充劑導致增加骨髓抑制的風險)**]。

胃腸道反應：應告訴病人，若發生持續的嘔吐、腹瀉或脫水的徵兆，病人應與其醫師聯絡。

腎衰竭：告知病人腎衰竭的風險，因嚴重嘔吐或腹瀉可引起脫水的病人可能會增加風險。指示病人，當尿量減少時應立即聯絡他們的醫療人員[請參閱**警語與注意事項(腎衰竭)**]。

大皰性和脫落性皮膚疾患：告知病人有嚴重和脫落性皮膚疾患的風險。指示病人，當皮膚或黏膜出現大皰性病灶和脫落，應立即聯絡他們的醫療人員[請參閱**警語與注意事項(大皰性和脫落性皮膚毒性)**]。

間質性肺炎：告知病人有肺炎的風險。指示病人，當出現呼吸困難或持續咳嗽時應立即聯絡他們的醫療人員[請參閱**警語與注意事項(間質性肺炎)**]。

放射記憶反應：告知曾接受放射線的病人有放射記憶反應的風險。指示病人，當之前放射線照射的部位出現發炎或水泡時，應立即聯絡他們的醫療人員[請參閱**警語與注意事項(Radiation Recall(放射記憶反應))**]。

腎功能不全病人使用Ibuprofen會增加毒性風險：告知輕度至中度腎功能不全病人在併用ibuprofen時會有相關風險，並指導他們在使用Pemetrexed前兩天、當天及後兩天避免使用含有ibuprofen的產品[請參閱**劑量與給藥方式(實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議)**、**警語與注意事項(腎功能不全病人併用Ibuprofen會增加毒性風險)**]以及**藥物交互作用**]。

胚胎-胎兒毒性：告知具有生育能力的女性和有生育能力女性伴侶的男性對胎兒的可能風險[請參閱**警語與注意事項(胚胎-胎兒毒性)**和**特殊族群用藥(懷孕)**]。告知具有生育能力的女性在接受Pemetrexed治療期間及接受最後一劑治療後6個月，應採取有效的避孕措施。告知女性，若已知或疑似懷孕時，需通知開立處方者。告知男性若其女性伴侶具有生育能力，在接受Pemetrexed治療期間至接受最後一劑治療後3個月，應採用有效的避孕措施[請參閱**警語與注意事項(胚胎-胎兒毒性)**和**特殊族群用藥(具有生育能力的男性與女性)**]。

哺乳：告知女性於Pemetrexed治療期間及接受最後一劑治療後1週內不要哺乳[請參閱**特殊族群用藥(授乳)**]。

併用藥物：應告訴病人，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**]。

永信藥品工業股份有限公司
YUNG SHIN PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD.
公司地址：台中市大甲區中山路1段1191號
電　　話：(04)26875100
台中幼獅廠：台中市大甲區日南里工九路27號