

核准日期：2007 年 01 月 24 日

修改日期：2009 年 12 月 31 日

2011 年 06 月 26 日

2012 年 07 月 02 日

2014 年 11 月 19 日

2017 年 10 月 13 日

注射用培美曲塞二钠说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：注射用培美曲塞二钠

商品名称：普来乐

英文名称：Pemetrexed Disodium for Injection

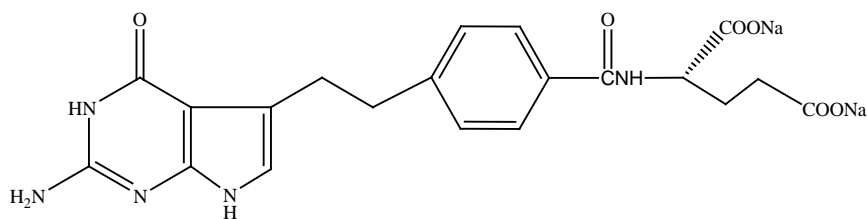
汉语拼音：Zhusheyong Peimeiqusai'erna

【成份】

本品主要成份为培美曲塞二钠。

化学名称：*N*-{4-[2-(2-氨基-4-氧-4,7-二氢-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基}-*L*-谷氨酸二钠。

化学结构式：



分子式： $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$

分子量：471.37

辅料：甘露醇，枸橼酸。

【性状】

本品为白色或类白色疏松块状物或粉末。

【适应症】

非小细胞肺癌（NSCLC）

本品与顺铂联合，适用于局部晚期或转移性非鳞状细胞型非小细胞肺癌患者的一线治疗。

本品单药适用于经 4 个周期以铂类为基础的一线化疗后未出现进展的局部晚期或转移性非鳞状细胞型非小细胞肺癌患者的维持治疗。

本品单药适用于既往接受一线化疗后出现进展的局部晚期或转移性非鳞状细胞型非小细胞肺癌患者的治疗。

不推荐本品用于组织学以鳞状细胞癌为主的非小细胞肺癌患者。

恶性胸膜间皮瘤

本品联合顺铂用于治疗无法手术的恶性胸膜间皮瘤。

【规格】

0.2g (按 $C_{20}H_{21}N_5O_6$ 计)

【用法用量】

本品必须在有抗肿瘤化疗应用经验的合格医师的指导下使用。本品只能用于静脉输注。

其溶液的配制必须按照“静脉输注溶液的配制”的说明进行。

与顺铂联合治疗

非鳞状细胞型非小细胞肺癌和恶性胸膜间皮瘤

本品的推荐剂量为 500 mg/m^2 体表面积 (BSA)，静脉滴注 10 分钟以上。每 21 天为一周期，在每周期的第 1 天给药。顺铂的推荐剂量为 $75 \text{ mg/m}^2\text{BSA}$ ，静脉滴注时间应超过 2 小时，且应该在培美曲塞二钠给药结束约 30 分钟后再给予输注顺铂。患者在接受顺铂治疗之前和/或之后应该给予适当的水化方案（详见顺铂说明书）。

单药治疗

非鳞状细胞型非小细胞肺癌

对于既往接受过化疗的非小细胞肺癌患者，本品的推荐剂量为 $500 \text{ mg/m}^2\text{BSA}$ ，静脉滴注 10 分钟以上。每 21 天为一周期，在每周期的第 1 天给药。

预服药物

补充维生素

为了减轻毒性，必须指导接受培美曲塞治疗的患者每日口服低剂量的叶酸制剂或含叶酸的复合维生素。在首次培美曲塞给药前 7 天中，至少有 5 天每日必须口服一次叶酸，而且在整个治疗过程中以及培美曲塞末次给药后 21 天应继续口服叶酸。在培美曲塞首次给药前 1 周内，患者还必须接受一次维生素 B_{12} 肌肉注射，此后每 3 个周期注射一次。在以后的维生素 B_{12} 注射时，可以与培美曲塞安排在同一天。在临床试验中，所试验的叶酸剂量范围为 $350\sim 1000 \mu\text{g}$ ，维生素 B_{12} 的剂量为 $1000 \mu\text{g}$ 。临床试验中最常使用的叶酸口服剂量是 $400 \mu\text{g}$ （见【注意事项】）。

补充皮质类固醇

在没有接受皮质类固醇预服给药的患者中，皮疹的发生更多见。地塞米松（或同类药物）预服给药可以降低皮肤反应的发生率和严重程度。在临床试验中，培美曲塞给药前一天，给药当天和给药后一天进行了地塞米松 4 mg 每日两次口服给药（见【注意事项】）。

实验室监测和剂量调整的建议

监测

所有接受培美曲塞的患者均应进行全血细胞计数检查，包括血小板计数。应对患者的最低值和恢复情况进行监测，在临床试验中，在每次给药前及每周期的第 8 和 15 天进行检查。每次给药前还应进行定期的生化检查，以评估肾功能和肝功能。只有当中性粒细胞计数绝对值（ANC） $\geq 1500/\text{mm}^3$ 、血小板计数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ，肌酐清除率 $\geq 45 \text{ mL/min}$ ，总胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限，碱性磷酸酶（ALP）、天冬氨酸氨基转移酶（AST 或 SGOT）和丙氨酸氨基转移酶（ALT 或 SGPT） ≤ 3 倍正常值上限时患者才能开始下一个周期的治疗。如果肿瘤累及肝脏，碱性磷酸酶、AST 和 ALT ≤ 5 倍正常值上限是可以接受的（见【注意事项】）。

剂量调整

在下一个治疗周期开始时，需根据前一治疗周期血细胞最低计数和最严重的非血液学毒性进行剂量调整。为了获得充分的恢复时间，可以延迟治疗。待恢复后，应根据表 1~3 中的指导对患者再次治疗，表 1~3 适用于培美曲塞单药治疗或与顺铂联合用药时的剂量调整。

表 1 血液学毒性所致培美曲塞（单药或联合治疗）和顺铂的剂量调整

ANC 最低值 $< 500/\text{mm}^3$ 和血小板最低值 $\geq 50,000/\text{mm}^3$	原剂量的 75%（培美曲塞和顺铂）
血小板最低值 $< 50,000/\text{mm}^3$ 不伴出血，无论 ANC 最低值如何	原剂量的 75%（培美曲塞和顺铂）
血小板最低值 $< 50,000/\text{mm}^3$ 伴出血 ^a ，无论 ANC 最低值如何	原剂量的 50%（培美曲塞和顺铂）

^a NCI 的 CTC 标准（CTC v2.0; NCI, 1998） \geq CTC 2 级出血的定义。CTC=通用毒性反应标准。

如果患者发生 ≥ 3 级的非血液学毒性（不包括神经毒性），应暂停本品治疗，直至恢复到治疗前水平或稍低于治疗前水平。应按照表 2 恢复治疗。

表 2 非血液学毒性所致培美曲塞（单药或联合治疗）和顺铂的剂量调整^{a,b}

	培美曲塞剂量 (mg/m^2)	顺铂剂量 (mg/m^2)
除粘膜炎之外的任何 3 级或 4 级毒性	原剂量的 75%	原剂量的 75%
需要住院的腹泻（不分级别）或 3 级、4 级腹泻	原剂量的 75%	原剂量的 75%
3 级或 4 级粘膜炎	原剂量的 50%	原剂量的 100%

^aNCI 的 CTC 标准

^b 不包括神经毒性（见表 3）

如果患者出现神经毒性，则应根据表 3 调整本品和顺铂的给药剂量。如果出现 3 级或 4 级神经毒性，应停止治疗。

表 3 神经毒性所致培美曲塞和顺铂的剂量调整

CTC 分级	培美曲塞剂量 (mg/m ²)	顺铂剂量 (mg/m ²)
0-1	原剂量的 100%	原剂量的 100%
2	原剂量的 100%	原剂量的 50%

^aNCI 的 CTC 标准 (CTC v2.0; NCI, 1998)

停药建议

如果患者经历 2 次减量后，再次发生了任何血液学或非血液学 3 或 4 级毒性，应中止培美曲塞治疗。如果发生了 3 或 4 级神经毒性，应立即停止治疗。

肾功能不全患者

在临床试验中，除了所有患者的推荐剂量调整外，肌酐清除率 ≥ 45 mL/min 的患者无需调整给药剂量。因为肌酐清除率低于 45 mL/min 的治疗患者数量不足，无法为该类患者提供剂量调整建议（见【药代动力学】）。因此，根据标准 Cockcroft-Gault 公式计算（见下面）或根据 Tc99m-DPTA 血清清除率法测量的肾小球滤过率（GFR）来算得肌酐清除率，如果患者的肌酐清除率 < 45 mL/min，不应给予本品治疗。

$$\text{男性: } \frac{[140 - \text{年龄}] \times \text{实际体重 (kg)}}{72 \times \text{血清肌酐 (mg/dL)}} = \text{mL/min}$$

$$\text{女性: } \text{男性肌酐清除率估计值} \times 0.85$$

肌酐清除率 < 80 mL/min 的患者，如同时给予本品与非甾体类抗炎药（NSAID）合并治疗，应提高警惕密切监测（见【药物相互作用】）。

肝功能不全患者

没有发现 AST（SGOT）、ALT（SGPT）或总胆红素与培美曲塞药代动力学之间的关系。没有在肝功能不全的患者[例如胆红素 > 1.5 倍正常值上限和/或转氨酶 > 3.0 倍正常值上限（不存在肝脏转移）或 > 5.0 倍正常值上限（存在肝脏转移）]中进行特别的研究。

配制及给药注意事项

如同其它有潜在毒性的抗癌药物一样，应谨慎处理和配制培美曲塞溶液。建议带手套。如果培美曲

塞溶液接触到皮肤，立即使用肥皂和水彻底清洗皮肤。如果粘膜接触了培美曲塞，用清水彻底冲洗。

培美曲塞不是起疱剂，无特效解毒剂。到目前为止，鲜有培美曲塞严重外渗的报告。培美曲塞外渗处理可按照非起疱剂外渗处理的常规方法进行。

静脉输注溶液的配制

1. 应无菌操作进行重新溶解和进一步稀释培美曲塞静脉输注溶液。
2. 计算本品用药剂量及用药瓶数。每瓶含一定量的过量培美曲塞以保证抽取量达到标示量。
3. 每瓶 200 mg 药品用 8ml 0.9% 氯化钠注射液（不含防腐剂）溶解成浓度为 25 mg/mL 的溶液。慢慢旋转直至粉末完全溶解。所得的溶液澄清，颜色为无色至黄色或黄绿色都是正常的。重新溶解溶液的 pH 值为 6.6-7.8。该溶液需要进一步稀释。
4. 静脉输注前必须观察药液有无颗粒物及颜色变化；如果发现不溶性微粒，不得输注。
5. 重新溶解的培美曲塞溶液配好后必须用 0.9% 氯化钠注射液（不含防腐剂）进一步稀释至 100 mL，静脉输注 10 分钟以上。
6. 在冷藏或室温及光照条件下，重新溶解的培美曲塞溶液和输注溶液的理化性质可在初始溶解后 24 小时内保持稳定。按上述要求制备的培美曲塞重新溶解液和输注溶液中均不含抗菌防腐剂，仅供单次使用，应废弃未使用的溶液。
7. 按上述要求配制的培美曲塞适用于聚氯乙烯（PVC）给药装置和静脉输液袋。
8. 在静脉输注前，仅推荐使用 0.9% 的氯化钠注射液（无防腐剂）用于溶解及静脉输注前的进一步稀释。培美曲塞与含钙稀释剂[包括乳酸林格氏注射液（USP）和林格氏注射液（USP）]物理性质不相容，因此，不应使用这些溶液溶解或稀释。尚未研究培美曲塞与其它药物和稀释剂的联合使用，因此，不推荐将培美曲塞与其它药物和稀释剂联用。

【不良反应】

由于临床试验是在广泛不同条件下进行的，所以不良反应发生率不能直接与其他临床试验的不良反应发生率相比，也可能无法反映临床实践中的不良反应发生率。

在临床试验中，本品单药治疗期间最常见不良反应（发生率≥20%）包括疲劳、恶心和食欲减退。本品与顺铂联合治疗时，新出现的常见不良反应（发生率≥20%）包括呕吐、中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血、口腔炎/咽炎、血小板减少和便秘。

1. 国外临床研究经验

非小细胞肺癌（NSCLC）：与顺铂联用

表 4 列出了临床研究中随机接受培美曲塞+顺铂的 839 例非小细胞肺癌初始治疗患者，以及随机接受吉西他滨+顺铂的 830 例非小细胞肺癌初始治疗患者中，报告的发生率大于 5% 的不良反应及其严重

程度。所有患者均接受了临床试验药物作为局部晚期或转移性非小细胞肺癌的初始治疗，且两组患者均补充足量的叶酸和维生素 B₁₂。

表 4 在接受培美曲塞+顺铂治疗并予以足量补充治疗的非小细胞肺癌患者中的不良反应^a

不良反应 ^b	培美曲塞/顺铂 (N=839)		吉西他滨/顺铂 (N=830)	
	所有级别的毒性	3~4 级毒性	所有级别的毒性	3~4 级毒性
	(%)	(%)	(%)	(%)
所有不良反应	90	37	91	53
实验室检查				
血液学				
贫血	33	6	46	10
中性粒细胞减少	29	15	38	27
白细胞减少	18	5	21	8
血小板减少	10	4	27	13
肾脏				
肌酐升高	10	1	7	1
临床				
全身症状				
乏力	43	7	45	5
胃肠道				
恶心	56	7	53	4
呕吐	40	6	36	6
厌食	27	2	24	1
便秘	21	1	20	0
口腔炎/咽炎	14	1	12	0
腹泻	12	1	13	2
消化不良/胃灼热	5	0	6	0
神经				
神经病变-感觉	9	0	12	1
味觉障碍	8	0 ^c	9	0 ^c

皮肤

脱发	12	0 ^c	21	1 ^c
皮疹/脱屑	7	0	8	1

^a 在该表中，纳入了报告者认为可能与本品有关的发生率≥5%的所有事件。

^b 所有毒性级别均参照 NCI CTC 2.0 标准。

^c 根据 NCI CTC 2.0 标准，该不良事件术语仅应该报告 1 级或 2 级。

不同组织学类型亚组间的不良反应的差异不具有临床意义。

与吉西他滨+顺铂组相比，培美曲塞+顺铂组除血液学毒性的发生率较低外，该组患者需求输血（红细胞和血小板）及造血生长因子也少于吉西他滨+顺铂组。

在随机接受培美曲塞+顺铂治疗的非小细胞肺癌患者中，还观察到下列不良反应：

发生率 1%~5%

全身性：发热性中性粒细胞减少、感染、发热

一般性紊乱：脱水

代谢和营养：AST 升高、ALT 升高

肾脏：肌酐清除率降低、肾功能衰竭

特殊感觉：结膜炎

发生率<1%

心血管病症：心律失常

一般性紊乱：胸痛

代谢和营养病症：GGT 升高

神经病学：运动神经病变

非小细胞肺癌（NSCLC）– 维持治疗

表 5 列出了在接受培美曲塞治疗的 438 例非小细胞肺癌患者以及接受安慰剂的 218 例非小细胞肺癌患者中，报告的发生率大于 5% 的不良反应及严重程度。所有局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者在接受 4 个周期的含铂治疗后立即给予试验药物，且两组患者均予以补充足量的叶酸和维生素 B₁₂。

表 5 与安慰剂组相比，培美曲塞治疗组非小细胞肺癌患者出现的不良反应^a

不良反应 ^b	培美曲塞 (N=438)		安慰剂 (N=218)	
	所有级别的毒性 (%)	3~4 级毒性 (%)	所有级别的毒性 (%)	3~4 级毒性 (%)

所有不良反应	66	16	37	4
实验室检查				
血液学				
贫血	15	3	6	1
中性粒细胞减少	6	3	0	0
白细胞减少	6	2	1	1
肝脏				
ALT 升高	10	0	4	0
AST 升高	8	0	4	0
临床				
全身症状				
乏力	25	5	11	1
胃肠				
恶心	19	1	6	1
厌食	19	2	5	0
呕吐	9	0	1	0
粘膜炎/口腔炎	7	1	2	0
腹泻	5	1	3	0
感染	5	2	2	0
神经				
神经病变-感觉	9	1	4	0
皮肤				
皮疹/脱屑	10	0	3	0

^a 在该表中，纳入了报告者认为可能与本品有关的发生率 $\geq 5\%$ 的所有事件。

^b 所有毒性级别均参照 NCI CTC 2.0 标准。

3/4 级不良反应发生率在年龄、性别、种族或组织学各亚组患者间未见具有临床意义的差异，仅高加索人患者乏力（3/4 级）的发生率大于非高加索人患者（6.5% vs 0.6%）。

根据暴露情况对接受至少一个剂量本品治疗的患者（N=438）进行了安全性评估。在接受本品治疗 ≤ 6 个周期的患者中，评估了不良反应发生率，并与接受本品治疗 > 6 个周期的患者进行了比较。研究结果表

明暴露时间越长，不良反应（所有级别）的发生率越高；但没有发现有临床意义的 3/4 级不良反应的差异。

与培美曲塞组的贫血发生率较高（所有级别）相一致，培美曲塞组的输血（主要是红细胞）和红细胞刺激因子（ESAs；促红细胞生成素和达贝泊汀）的使用率大于安慰剂组（输血分别为 9.5% vs 3.2%，ESAs 分别为 5.9% vs 1.8%）。

在随机接受培美曲塞治疗的非小细胞肺癌患者中，还观察到了下列不良反应：

发生率 1%~5%

皮肤病学/皮肤：脱发、瘙痒症/痒

胃肠道：便秘

一般性紊乱：水肿、发热（不伴中性粒细胞减少）

血液学：血小板减少

肾脏：肌酐清除率降低、肌酐升高、肾小球滤过率降低

特殊感觉：眼表疾病（包括结膜炎）、流泪增多

发生率 <1%

心血管病症：室上性心律失常

皮肤病学/皮肤：多形性红斑

一般性紊乱：发热性中性粒细胞减少、过敏反应/超敏反应

神经病学：运动神经病变

肾脏病症：肾衰竭

非小细胞肺癌（NSCLC）- 二线治疗

表 6 列出了在随机接受本品单药治疗并给予叶酸和维生素 B₁₂ 补充治疗的 265 例患者，以及随机接受多西他赛的 276 例患者中，报告的发生率大于 5% 的不良反应及严重程度。所有这些患者均诊断为局部晚期或转移性非小细胞肺癌，并且既往接受过化疗。

表 6 接受培美曲塞及多西他赛并给予足量补充治疗的非小细胞肺癌患者中的不良反应发生率^a

不良反应 ^b	培美曲塞 (N=265)		多西他赛 (N=276)	
	所有级别的毒性 (%)	3~4 级毒性 (%)	所有级别的毒性 (%)	3~4 级毒性 (%)

实验室检查

血液学

贫血	19	4	22	4
白细胞减少	12	4	34	27
中性粒细胞减少	11	5	45	40
血小板减少	8	2	1	0
肝脏				
ALT 升高	8	2	1	0
AST 升高	7	1	1	0
临床				
胃肠道				
恶心	31	3	17	2
厌食	22	2	24	3
呕吐	16	2	12	1
口腔炎/咽炎	15	1	17	1
腹泻	13	0	24	3
便秘	6	0	4	0
全身性症状				
乏力	34	5	36	5
发热	8	0	8	0
皮肤病学/皮肤				
皮疹/脱屑	14	0	6	0
瘙痒	7	0	2	0
脱发	6	1 ^c	38	2 ^c

^a 在该表中，纳入了报告者认为可能与培美曲塞有关的发生率 $\geq 5\%$ 的所有事件。

^b 所有毒性级别均参照 NCI CTC 2.0 标准。

^c 根据 NCI CTC 2.0 标准，该不良事件术语只能报告 1 级或 2 级。

不同组织学类型亚组间不良反应的差异不具有临床意义。

在培美曲塞治疗的患者中发生率 $< 5\%$ 、但在多西他赛治疗的患者中发生率 $> 5\%$ 且具有临床意义的不良反应包括 CTC 3/4 级发热性中性粒细胞减少（培美曲塞 1.9%，多西他赛 12.7%）。

在随机接受培美曲塞治疗的非小细胞肺癌患者中，还观察到了下列不良反应：

发生率 1%~5%

一般性紊乱：腹痛、过敏反应/超敏反应、发热性中性粒细胞减少、感染

皮肤病学/皮肤：多形性红斑

神经病学：运动神经病变、感觉神经病变

肾脏：肌酐升高

发生率<1%

心血管：室上性心动过速

恶性胸膜间皮瘤（MPM） - 与顺铂联用

表 7 列出了在随机接受顺铂+培美曲塞治疗的 168 例恶性胸膜间皮瘤患者及随机接受顺铂单药治疗的 163 例恶性胸膜间皮瘤患者中，报告的发生率大于 5% 的不良反应及严重程度。两组患者均未接受过化疗并且均接受了足量叶酸和维生素 B₁₂ 补充治疗。

表 7 接受培美曲塞+顺铂并给予足量补充治疗的恶性胸膜间皮瘤患者发生的不良反应^a

不良反应 ^b	培美曲塞/顺铂 (N=168)		顺铂 (N=163)	
	所有级别的毒性 (%)	3~4 级毒性 (%)	所有级别的毒性 (%)	3~4 级毒性 (%)
实验室检查				
血液学				
中性粒细胞减少	56	23	13	3
白细胞减少	53	15	17	1
贫血	26	4	10	0
血小板减少	23	5	9	0
肾脏				
肌酐升高	11	1	10	1
肌酐清除率降低	16	1	18	2
临床				
眼部异常				
结膜炎	5	0	1	0
胃肠道				
恶心	82	12	77	6
呕吐	57	11	50	4

口腔炎/咽炎	23	3	6	0
厌食	20	1	14	1
腹泻	17	4	8	0
便秘	12	1	7	1
消化不良	5	1	1	0
全身性症状				
乏力	48	10	42	9
代谢和营养病症				
脱水	7	4	1	1
神经病学				
神经病变-感觉	10	0	10	1
味觉障碍	8	0 ^c	6	0 ^c
皮肤病学/皮肤				
皮疹	16	1	5	0
脱发	11	0 ^c	6	0 ^c

^a 在该表中，纳入了报告者认为可能与培美曲塞有关的发生率 $\geq 5\%$ 的所有事件。

^b 所有毒性级别均参照 NCI CTC 2.0 标准，“肌酐清除率降低”来自 CTC 术语“肾脏/泌尿生殖-其它”

^c 根据 NCI CTC 2.0 标准，该不良事件术语只能报告为 1 级或 2 级。

在随机接受培美曲塞+顺铂治疗的恶性胸膜间皮瘤患者中，还观察到了下列不良反应：

发生率 1%~5%

全身性：发热性中性粒细胞减少、感染、发热

皮肤病学/皮肤：荨麻疹

一般性紊乱：胸痛

代谢和营养：AST 升高、ALT 升高、GGT 升高

肾脏：肾功能衰竭

发生率<1%

心血管：心律失常

神经病学：运动神经病变

补充维生素的影响

表 8 列出了在培美曲塞+顺铂治疗组中，对从试验入选时开始每日接受叶酸和维生素 B₁₂ 补充治疗

的患者与没有接受过维生素补充治疗的患者中 CTC 3/4 级毒性发生率（患者百分比）：

表 8 培美曲塞+顺铂组中接受足量与未接受补充治疗患者中的 3/4 级不良事件发生率比较（%）

不良事件 ^a （%）	接受足量补充治疗的患者	未接受补充治疗的患者
	（N=168）	（N=32）
中性粒细胞减少/粒细胞减少	23	38
血小板减少	5	9
呕吐	11	31
中性粒细胞减少性发热	1	9
感染伴 3/4 级中性粒细胞减少	0	6
腹泻	4	9

^a 每种毒性级别均依据实验室和非实验室 NCI CTC 标准 2.0。

下列不良事件在足量补充治疗组患者中的发生率大于未接受补充治疗组患者：高血压（11%，3%）、胸痛（8%，6%）和血栓/栓塞（6%，3%）。

亚组人群

没有发现因患者性别或种族等因素对培美曲塞的安全性造成相关影响，仅发现男性患者（24%）的皮疹发生率高于女性患者（16%）。

其它临床试验不良反应信息

在临床试验中，大约 1% 的患者发生了败血症，其中包括一些死亡病例。

小于 1% 的患者发生了食道炎。

2. 国外上市后不良反应信息

下列不良反应是在培美曲塞上市使用后发现的。因为这些不良反应是在样本量不确定的人群中自愿报告的，因此无法可靠估计其发生率，也无法可靠确定其与药物暴露之间的因果关系。

培美曲塞单药治疗或联合治疗时可发生下列不良反应：

胃肠道病症：结肠炎

一般性紊乱和给药部位异常：水肿

创伤、中毒和手术并发症：在既往接受过放射治疗的患者中，已有出现放射治疗回忆反应的报告。

呼吸系统：间质性肺炎

皮肤：已有大疱性疾病报告，包括史-约综合征（Stevens-Johnson Syndrome）和中毒性表皮坏死溶解症，其中包括一些死亡病例。

3. 中国患者不良反应信息

表 9 报告了礼来公司生产培美曲塞（ALMTA[®]）在中国晚期非小细胞肺癌患者二线治疗（JMID）研究入组的 106 例培美曲塞组患者和 102 例多西他赛组患者中，发生率≥2%且可能与试验药物相关的 CTC 3/4 级毒性。

表 9 JMID 研究中发生率≥2%且可能与试验药物相关的 CTC 3/4 级毒性总结

不良事件	培美曲塞 (N=106)	多西他赛 (N=102)	P 值 ^a
	n (%)	n (%)	
所有不良事件	22 (20.8)	41 (40.2)	0.003
实验室检查			
贫血	7 (6.6%)	3 (2.9%)	0.333
白细胞减少	4 (3.8%)	21 (20.6%)	<0.001
中性粒细胞/粒细胞减少	5 (4.7%)	29 (28.4%)	<0.001
血小板减少	7 (6.6%)	0 (0.0%)	0.014
非实验室检查			
腹泻	0 (0.0%)	5 (4.9%)	0.027
乏力（虚弱、嗜睡、不适）	3 (2.8%)	5 (4.9%)	0.492
发热性中性粒细胞减少	2 (1.9%)	4 (3.9%)	0.439

N = 总人群数；n = 不良事件发生人数；

^a p 值为采用 Fisher 精确检验对两个治疗组的 3/4 级毒性进行比较后得到。

表 10 报告了礼来公司生产培美曲塞（ALMTA[®]）在非小细胞肺癌维持治疗全球注册临床研究（JMEN）中，中国患者中发生率大于 5%、可能与试验药物相关的、按 CTCAE 分级的不良事件的发生频率及严重程度。

表 10 JMEN 研究中所有中国受试者中发生率大于 5%且与药物相关的不良事件发生率

频率 ^a	事件 ^b	培美曲塞		安慰剂	
		(N=62)		(N=37)	
		所有等级	3和4级	所有等级	3和4级
		(%)	(%)	(%)	(%)
非常常见	疲劳	32.3	1.6	16.2	2.7
	厌食	30.6	1.6	13.5	0.0

	ALT (SGPT) 升高	22.6	1.6	16.2	0.0
	皮疹/脱屑	17.7	0.0	5.4	0.0
	AST (SGOT) 升高	16.1	0.0	16.2	0.0
	恶心	16.1	0.0	2.7	0.0
	白细胞减少	14.5	0.0	2.7	0.0
	中性粒细胞/粒细胞减少	11.3	1.6	0.0	0.0
	神经病变-感觉	11.3	0.0	0.0	0.0
常见	色素沉着	9.7	0.0	0.0	0.0
	发热 (无中性粒细胞减少)	8.1	0.0	0.0	0.0
	水肿-头部和颈部	6.5	0.0	0.0	0.0
	溢泪	6.5	0.0	0.0	0.0

ALT=谷氨酸转氨酶；AGC=粒细胞绝对计数；ANC=中性白细胞绝对计数；AST=天冬氨酸转氨酶；

CTCAE=不良事件（毒性反应）通用（术语和分级）标准（3.0版本，NCI2003）；G=分级；N=

随机患者人数；SGOT=血清谷草转氨酶；SGPT=血清谷丙转氨酶；。

^a 发生频率的定义：非常常见= $\geq 10\%$ ；常见= $\geq 5\%$ 但 $< 10\%$ 。对于报告者认为与培美曲塞可能相关的事件，此表采用临界值 5%作为事件纳入的标准。

^b 毒性分级参照CTCAE标准（3.0版本，NCI2003）。

【禁忌】

对培美曲塞或该制剂中其它任何成份有严重过敏史者禁用。

禁忌同时接种黄热病疫苗（参见【药物相互作用】）。

【注意事项】

预服药物

需要补充叶酸和维生素 B₁₂

为减少与治疗相关的血液学毒性和胃肠道毒性，必须指导接受培美曲塞治疗的患者补充叶酸和维生素 B₁₂，作为预防措施（见【用法用量】）。在临床试验中，当预先给予叶酸和维生素 B₁₂后，3/4 级血液学毒性和非血液学毒性如中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少和伴 3/4 级中性粒细胞减少的感染的总体毒性较低，发生率下降。

补充皮质类固醇

在临床试验中，没有预服皮质类固醇患者中皮疹的发生率更高。预服地塞米松（或同类药物）可以

降低皮肤反应的发生率和严重程度（见【用法用量】）。

骨髓抑制

培美曲塞可以抑制骨髓，表现为中性粒细胞减少、血小板减少和贫血（或全血细胞减少症）（见【不良反应】）；骨髓抑制通常为剂量限制性毒性。应根据前一个周期中的最低 ANC、血小板计数和最严重的非血液学毒性来调整后续周期的给药剂量（见【用法用量】）。

肾功能下降

培美曲塞主要以原形经肾脏排泄。肾功能下降将会导致培美曲塞清除率下降和暴露量（AUC）升高（见【用法用量】和【药代动力学】）。在肌酐清除率 ≥ 45 mL/min 的患者中，不需要进行剂量调整。因试验中肌酐清除率 < 45 mL/min 的患者数量有限而无法提供剂量调整建议，因此，肌酐清除率 < 45 mL/min 的患者不应接受培美曲塞（见【用法用量】）。

1 例没有接受叶酸和维生素 B₁₂ 的重度肾功能损害患者（肌酐清除率 19 mL/min）在接受培美曲塞单独给药后因药物相关毒性而死亡。

使用培美曲塞单独或与其它化疗药物联合治疗，曾经报告过严重肾脏事件，包括急性肾衰。许多发生这些事件的患者有发生肾脏事件的潜在风险因素，包括脱水或原有的高血压或糖尿病。

尚未在中度肾功能损害患者中对顺铂与培美曲塞的合用进行研究。

在轻-中度肾功能不全患者中与非甾体类抗炎药合用

对于轻-中度肾功能不全患者（肌酐清除率 45~79 mL/min），合用布洛芬与培美曲塞时应谨慎。此外，也应该谨慎合并使用其他 NSAIDs（见【药物相互作用】）。

肝功能损害患者

AST、ALT 或总胆红素升高不影响培美曲塞的药代动力学（见【药代动力学】）。

对于培美曲塞治疗过程中发生的肝功能损害，剂量调整见表 2（见【用法用量】）。

实验室监测

只有当中性粒细胞计数绝对值（ANC） ≥ 1500 /mm³、血小板计数 $\geq 100,000$ /mm³ 且肌酐清除率 ≥ 45 mL/min 时，患者才能开始下一个周期的治疗。（见【用法用量】）。

妊娠分级 D

根据培美曲塞的作用机制，妊娠妇女接受培美曲塞时可能会引起胎儿的伤害。器官形成期小鼠腹腔注射给予大于人推荐剂量 1/833 的培美曲塞后，可导致胚胎毒性、胎儿毒性和致畸作用。如果患者在妊娠期间使用培美曲塞，或在使用该药的过程中妊娠，其主治医师应将药物对胎儿的潜在危险告知患者。应告知育龄妇女患者在使用培美曲塞治疗期间避免妊娠并采取有效的避孕措施。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）

培美曲塞有遗传毒性。建议性成熟的男性在治疗期间以及此后 6 个月内不要生育。建议采用避孕措施或禁欲。由于培美曲塞治疗可能导致不可逆性不育，建议男性在开始治疗前咨询精子保存事宜。

性别

在非小细胞肺癌一线治疗的临床试验中，70%的患者为男性，30%为女性。在意向治疗人群的男性患者中，总生存期的 HR 为 0.97（95% CI: 0.85, 1.10），女性的 HR 为 0.86（95% CI: 0.70, 1.06）。

在非小细胞肺癌维持治疗的临床试验中，73%的患者为男性，27%为女性。在意向治疗人群的男性患者中，总生存期的 HR 为 0.78（95% CI: 0.63, 0.96），女性的 HR 为 0.83（95% CI: 0.56, 1.21）。

在非小细胞肺癌二线治疗的临床试验中，72%的患者为男性，28%为女性。在意向治疗人群的男性患者中，总生存期的 HR 为 0.95（95% CI: 0.76, 1.19），女性的 HR 为 1.28（95% CI: 0.86, 1.91）。

在间皮瘤临床试验中，82%的患者为男性，18%为女性。在意向治疗人群的男性患者中，总生存期的 HR 为 0.85（95% CI: 0.66, 1.09），女性的 HR 为 0.48（95% CI: 0.27, 0.85）。

种族

在非小细胞肺癌的一线治疗的临床试验中，78%的患者为高加索人，13%为东亚/东南亚人，9%为其其他种族来源。在意向治疗人群的高加索人中，总生存期的 HR 为 0.92（95% CI: 0.82, 1.04），东亚/东南亚人的 HR 为 0.86（95% CI: 0.61, 1.21），其他种族来源的 HR 为 1.24（95% CI: 0.84, 1.84）。

在非小细胞肺癌的维持治疗的临床试验中，65%的患者是高加索人，23%为东亚人，12%为其他种族来源。在意向治疗人群的高加索人中，总生存期的 HR 为 0.77（95% CI: 0.62, 0.97），东亚人的 HR 为 1.05（95% CI: 0.70, 1.59），其他种族来源的 HR 为 0.46（95% CI: 0.26, 0.79）。

在非小细胞肺癌二线治疗的临床试验中，71%的患者是高加索人，29%为其他种族来源。在意向治疗人群的高加索人中，总生存期的 HR 为 0.91（95% CI: 0.73, 1.15），其他种族来源的 HR 为 1.27（95% CI: 0.87, 1.87）。

在间皮瘤临床试验中，92%的患者为高加索人，8%为其他种族来源。在意向治疗人群的高加索人中，总生存期的 HR 为 0.77（95% CI: 0.61, 0.97），其他种族来源的 HR 为 0.86（95% CI: 0.39, 1.90）。

其它

由于培美曲塞与顺铂联合给药的胃肠道毒性，曾经观察到重度脱水。因此，患者在接受治疗前和 / 或治疗后应当接受充分的镇吐药治疗以及适宜的水化治疗。

培美曲塞临床试验期间很少报告严重的心血管事件，包括心肌梗死和脑血管事件，通常发生在与另一种细胞毒性药物联合给药时。报告这些事件的患者大多数存在已知的心血管风险因素。

在培美曲塞治疗前、治疗期间或治疗后接受放射治疗的患者中，曾经报告过放射性肺炎的病例。应特别注意这些患者，使用放射增敏剂时应当谨慎。在前几周或前几年接受放射治疗的患者中曾经报告过

出现放射回忆反应的病例。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

根据培美曲塞的作用机制，妊娠期妇女接受培美曲塞时可能会导致对胎儿的伤害。尚未在妊娠妇女中开展充分的培美曲塞对照试验。在小鼠中，培美曲塞有胚胎毒性、胎儿毒性和致畸作用。器官形成期小鼠重复腹腔注射培美曲塞后，可导致小鼠胎儿畸形（距骨和颅骨骨化不全；以 mg/m^2 计，给药剂量大约为人推荐静脉给药剂量的 1/833）和腭裂（以 mg/m^2 计，大约为推荐人静脉给药剂量的 1/33）。胚胎毒性可表现为胚胎死亡增加和产仔数下降。如果在妊娠中使用培美曲塞，或如果患者在使用该药过程中妊娠，应向患者告知对胎儿的潜在危险。应建议育龄妇女患者在使用培美曲塞治疗过程中使用有效的避孕措施以避免妊娠。

哺乳期妇女

尚不清楚培美曲塞或其代谢物是否能从乳汁中分泌。由于许多药物能从乳汁中分泌，而且培美曲塞可能会对哺乳婴儿产生潜在的严重不良反应。应充分考虑药物对母亲的重要性后，决定中止哺乳或中止用药。

【儿童用药】

尚未确定培美曲塞在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

已知培美曲塞主要通过肾脏排泄，因此在肾功能损害患者中，发生药物不良反应的风险可能会升高。因为老年患者更可能会发生肾功能下降，故应谨慎选择给药剂量。建议在培美曲塞给药时进行肾功能监测。除对所有患者给予的减量建议外，65岁或以上患者无需降低给药剂量（见【用法用量】）。

在非小细胞肺癌一线治疗的临床试验中，37.7%的培美曲塞+顺铂治疗组患者的年龄 \geq 65岁，这些患者中出现3/4级中性粒细胞减少多于年龄小于65岁的患者（分别为19.9%和12.2%）。在意向治疗人群中， $<$ 65岁患者总生存期的HR为0.96（95% CI: 0.83, 1.10），65岁或以上患者的HR为0.88（95% CI: 0.74, 1.06）。

在非小细胞肺癌维持治疗的临床试验中，33.3%的培美曲塞治疗组患者的年龄 \geq 65岁，3/4级不良反应与 $<$ 65岁的患者之间没有差异。在意向治疗人群中， $<$ 65岁的患者总生存期的HR为0.74（95% CI: 0.58, 0.93），65岁或以上患者的HR为0.88（95% CI: 0.65, 1.21）。

在非小细胞肺癌二线治疗的临床试验中，培美曲塞治疗组中29.7%的患者年龄 \geq 65岁，3/4级高血压多于 $<$ 65岁的患者。在意向治疗人群中， $<$ 65岁的患者总生存期的HR为0.95（95% CI: 0.76, 1.19），65

岁或以上患者的 HR 为 1.15 (95% CI: 0.79, 1.68)。

在间皮瘤的临床试验中，36.7%接受培美曲塞+顺铂治疗的患者年龄≥65 岁，3/4 级乏力、白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少多于<65 岁的患者。在意向治疗人群中，<65 岁患者总生存期的 HR 为 0.71 (95% CI: 0.53, 0.96)，65 岁或以上患者的 HR 为 0.85 (95% CI: 0.59, 1.22)。

【药物相互作用】

非甾体类抗炎药 (NSAIDs)

布洛芬

尽管布洛芬 (400mg, 每日 4 次) 可以降低培美曲塞的清除率，但是在肾功能正常 (肌酐清除率≥80 mL/min) 的患者中可以将布洛芬与培美曲塞合用。与较高剂量的布洛芬合用时需谨慎 (>1600 mg/天)。在轻、中度肾功能不全 (肌酐清除率 45~79 mL/min) 患者中合并使用布洛芬与培美曲塞时应谨慎 (见【药代动力学】)。

其它 NSAIDs

在肾功能正常的患者中 (肌酐清除率≥80 mL/min)，较高剂量 NSAIDs 或阿司匹林与培美曲塞同时给药应当谨慎。

轻、中度肾功能不全患者在接受培美曲塞给药前 2 天、给药当天和给药后 2 天中，应避免使用消除半衰期短的 NSAIDs。

因为没有培美曲塞与半衰期较长的 NSAIDs 潜在相互作用的资料，正在使用此类 NSAIDs 的所有患者应在培美曲塞给药前至少 5 天、给药当天和给药后 2 天中断 NSAIDs 给药。如果必须进行 NSAID 伴随给药，应对患者进行密切的毒性监测，尤其是骨髓抑制、肾脏和胃肠道毒性。

肾毒性药物

培美曲塞主要以原形药物通过肾小球滤过和肾小管分泌而经肾脏清除。伴随使用肾毒性药物 (如氨基糖苷类药物、髓祥利尿剂、铂类化合物、环孢菌素等) 可能会导致培美曲塞清除延迟。伴随使用经肾小管排泄的药物 (如丙磺舒) 也可能导致培美曲塞的清除延迟。与上述药物联合用药时应谨慎，必要时应当密切监测肌酐清除率。

所有细胞毒药物的常见相互作用

由于癌症患者中血栓形成的风险增加，所以经常会使用抗凝治疗。如果决定使用口服抗凝药物治疗患者，由于疾病期间抗凝状态的个体内变异性大，并且口服抗凝药和抗癌治疗之间可能存在相互作用，所以需要增加 INR (国际标准化比值) 的监测频率。

减毒活疫苗

癌症患者中免疫抑制状态较常见，因此，除了禁忌使用的黄热病疫苗外，也不建议同时接种减毒活

疫苗，可能是全身性的致命的疾病风险。

【药物过量】

培美曲塞过量用药的报告很少。报告的药物毒性包括中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少、粘膜炎症和皮疹。药物过量的预期并发症包括骨髓抑制，可表现为中性粒细胞减少、血小板减少和贫血。此外，也可见到伴或不伴发热的感染、腹泻和粘膜炎。如果发生药物过量，治疗医生应根据需要采取常规的支持治疗措施。

在临床试验中，允许使用亚叶酸治疗持续时间 ≥ 3 天的 CTC 4 级白细胞减少、持续时间 ≥ 3 天的 CTC 4 级中性粒细胞减少，如果发生 CTC 4 级血小板减少、3 级血小板减少伴发的出血或 3、4 级粘膜炎，应立即使用亚叶酸治疗。推荐静脉使用亚叶酸的剂量和方案：100 mg/m² 静脉给药一次，然后为亚叶酸 50 mg/m² 每 6 小时静脉给药一次，治疗 8 天。

尚不清楚培美曲塞是否能通过透析清除。

【药理毒理】

药理作用

培美曲塞是一种多靶点叶酸拮抗剂，通过破坏细胞复制所必须的关键的叶酸依赖性代谢过程，从而抑制细胞复制。体外研究显示，培美曲塞是通过抑制胸苷酸合成酶（TS）、二氢叶酸还原酶（DHFR）和甘氨酸核苷酸甲酰转移酶（GARFT）的活性发挥作用，这些酶都是胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸生物再合成的关键性叶酸依赖性酶。培美曲塞通过还原型叶酸载体和细胞膜上的叶酸结合蛋白转运系统进入细胞。一旦进入细胞，培美曲塞就在叶酰多谷氨酸合成酶的作用下转化为多谷氨酸的形式。多谷氨酸形式存留于细胞内成为 TS 和 GARFT 的更有效的抑制剂。多谷氨酸化在肿瘤细胞内呈现时间和浓度依赖性过程，而在正常组织内程度相对较低。多谷氨酸化代谢物在肿瘤细胞内的半衰期延长，从而也就延长了药物在肿瘤细胞内的作用时间。

临床前试验表明，培美曲塞在体外抑制间皮瘤细胞系（MSTO-211H, NCI-H2052）的生长。使用 MSTO-211H 间皮瘤细胞系进行的试验表明，培美曲塞与顺铂联用具有协同作用。

对接受培美曲塞单药治疗，未接受叶酸和维生素 B₁₂ 的补充治疗的患者，采用绝对中性粒细胞计数（ANC）进行了群体药效学分析。根据 ANC 最低值测量，血液学毒性的严重程度与培美曲塞全身暴露量或曲线下面积（AUC）相关。研究中也发现，如果患者基线时的胱硫醚或同型半胱氨酸浓度高，那么 ANC 最低值更低。补充叶酸和维生素 B₁₂ 可以降低这两种物质的浓度。经过培美曲塞多周期治疗后，培美曲塞暴露对 ANC 最低值没有蓄积影响。

培美曲塞暴露量（AUC）为 38.3~316.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ，ANC 下降至最低点的时间约为 8~9.6 天。在相同暴露范围内，经过最低点后 ANC 在 4.2~7.5 天恢复至基线水平。

毒理研究：

致癌性、致突变性、生育力损害

尚未开展培美曲塞的致癌性研究。在小鼠骨髓体内微核试验中，发现培美曲塞具有诱裂变性，但在多种体外试验中（Ames 试验、CHO 细胞分析），培美曲塞没有致突变性。雄性小鼠接受 ≥ 0.1 mg/kg/天的静脉给药后（以 mg/m^2 计，大约为人类推荐剂量的 1/1666），可导致生育力下降、精子减少和睾丸萎缩。

男性生育患者用药见【注意事项】，女性患者用药见【孕妇及哺乳期妇女用药】。

【药代动力学】

以下药代信息来自国外人群研究数据。

吸收

在 426 例不同实体瘤癌症患者中，评估了单剂量静脉输注 $0.2\sim 838$ mg/m^2 （输注 10 分钟以上）培美曲塞后的药代动力学。培美曲塞的总全身暴露量（AUC）和血浆峰浓度（ C_{max} ）的升高与剂量成比例。经多个治疗周期后，培美曲塞的药代动力学没有变化。

分布

培美曲塞的稳态分布容积为 16.1 升。体外试验表明，培美曲塞的血浆蛋白结合率约为 81%，且不受肾功能损害程度的影响。

代谢和排泄

培美曲塞代谢程度不高，主要通过肾脏由尿清除，在给药后前 24 小时内，70%~90%的剂量以原形排泄。当肾功能下降时，清除率下降，暴露量（AUC）升高。在肾功能正常（肌酐清除率 90 mL/min ）的患者中，培美曲塞的总全身清除率为 91.8 mL/min ，消除半衰期为 3.5 小时。

在对照试验和单臂试验中的大约 400 例患者中，研究了特殊人群中的培美曲塞药代动力学。

年龄影响

在 26~80 岁范围内，没有观察到年龄对培美曲塞药代动力学的影响。

性别影响

男性和女性患者的培美曲塞药代动力学没有差异。

种族影响

在高加索人和非洲裔患者之间培美曲塞的药代动力学是相似的。尚无足够数据比较其它种族间的药代动力学。

肝功能不全的影响

AST、ALT 或总胆红素升高对培美曲塞的药代动力学没有影响。但尚未在肝功能损害患者中进行研

究。

肾功能不全的影响

在培美曲塞的药代动力学分析中包括了 127 例肾功能下降的患者。当肾功能下降时，培美曲塞的血浆清除率下降，并导致全身暴露量升高。与肌酐清除率为 100 mL/min 的患者相比，肌酐清除率为 45、50 和 80 mL/min 的患者的培美曲塞的全身总暴露量（AUC）分别升高 65%、54%和 13%（见【注意事项】和【用法用量】）。

儿童患者

临床试验中尚未纳入儿童患者。

布洛芬的影响

在肾功能正常的患者中，布洛芬 400 mg 每日 4 次给药可使培美曲塞的清除率降低大约 20%（AUC 升高 20%）。尚不清楚更大剂量布洛芬对培美曲塞药代动力学的影响（见【药物相互作用】）。

阿司匹林的影响

服用低、中剂量的阿司匹林（325 mg，每 6 小时一次）不影响培美曲塞的药代动力学。尚不清楚更大剂量的阿司匹林对培美曲塞药代动力学的影响。

顺铂的影响

顺铂不影响培美曲塞的药代动力学，培美曲塞也不影响总铂的药代动力学。

维生素的影响

合并使用口服叶酸或肌肉注射维生素 B₁₂ 不影响培美曲塞的药代动力学。

经细胞色素 P450 酶代谢的药物

根据人肝微粒体体外试验结果预测，培美曲塞不会对经 CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 和 CYP1A2 代谢的药物代谢清除产生具有临床意义抑制作用。

【贮藏】

遮光，密封，在 30℃以下保存。

【包装】

管制注射剂瓶装，1 瓶/盒。

【有效期】

18 个月。

【执行标准】

YBH05842017

【批准文号】

国药准字 H20051288

【生产企业】

企业名称：江苏豪森药业集团有限公司

生产地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227

网址：<http://www.hansoh.cn>