

愛寧達® 注射劑**ALIMTA® (Pemetrexed for Injection) 500 mg****愛寧達® 注射劑 100 毫克****ALIMTA® for Injection 100 mg****1 適應症**

1.1 ALIMTA 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。

1.2 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 與 pembrolizumab 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。

1.5 ALIMTA 與 cisplatin 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 Cisplatin**

ALIMTA 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。

1.2 非小細胞肺癌 - 維持療法

ALIMTA 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

ALIMTA 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 非小細胞肺癌 - 併用 pembrolizumab 及含鉑化學療法

ALIMTA 與 pembrolizumab 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。

1.5 惡性肋膜間質細胞瘤

ALIMTA 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。

1.6 限制使用

ALIMTA 不適用於治療組織型態為顯著鱗狀細胞的非小細胞肺癌[請參閱臨床試驗(14.1)]。

2 劑量與給藥方式

ALIMTA 僅供靜脈輸注

本藥限由醫師使用

2.1 併用 Cisplatin 治療非小細胞肺癌及惡性肋膜間質細胞瘤

ALIMTA 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，cisplatin 之建議劑量為 75 mg/m²，於 Alimta 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。

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

ALIMTA 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 併用 pembrolizumab 及含鉑化學療法

ALIMTA 與 pembrolizumab 及含鉑化學療法併用於轉移性，非鱗狀非小細胞肺癌病人[肌酸酐清除率(以 Cockcroft-Gault 公式計算)大於等於 45 mL/min]的第一線治療，ALIMTA 之建議劑量為 500 mg/m²，以靜脈輸注 10 分鐘，於每 21 天週期的第 1 天，投予 pembrolizumab 後、給予 carboplatin 或 cisplatin 前給藥，共 4 個週期。完成含鉑化學療法後，給予 ALIMTA 併用 pembrolizumab 或單獨使用 ALIMTA，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。請參閱 pembrolizumab 及 carboplatin 或 cisplatin 之藥品仿單。

2.4 治療前給藥與同時給藥

維生素補充劑

從投與第一劑 ALIMTA 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 ALIMTA 療程中需持續服用葉酸，直到最後一劑 ALIMTA 投藥後 21 天為止[請參閱警語及注意事項(5.1)]。

投與第一劑 ALIMTA 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 ALIMTA 療程當天進行注射[請參閱警語及注意事項(5.1)]。

Corticosteroid

Dexamethasone 4 mg 以口服方式一天二次投與，給藥時間包括 ALIMTA 投藥前一天、當天及後一天。

2.5 實驗室檢查值監測與降低劑量/停藥的建議

監測

所有投與 ALIMTA 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人，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[請參閱警語及注意事項(5.2)]。

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 ALIMTA 單一藥物療法，也適用 ALIMTA 併用 cisplatin 療法。

表一：ALIMTA(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)定義為大於第 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 ALIMTA 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：ALIMTA(單一藥物或合併治療)與 Cisplatin 之劑量調降 — 非血液毒性^{a,b}

	ALIMTA 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，ALIMTA 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：ALIMTA(單一藥物或合併治療)與 Cisplatin 之劑量調降 — 神經毒性

CTC 分級	ALIMTA 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 ALIMTA 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(12.3)]。因此，肌酸酐清除率 < 45 mL/min 的病人不應使用 ALIMTA。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：

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

$$\text{女性：} \quad \text{男性肌酸酐清除率估計值} \times 0.85$$

肌酸酐清除率 < 80 mL/min 的病人，併用 ALIMTA 與 NSAIDs 時，應小心謹慎[請參閱藥物交互作用(7)]。

2.6 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 ALIMTA 靜脈輸注液應小心謹慎。建議使用手套。若皮膚不慎接觸 ALIMTA 溶液，應立刻以肥皂和清水完整沖洗。若黏膜組織不慎接觸 ALIMTA，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 15]。ALIMTA 非發泡劑。對於 ALIMTA 滲漏無特異解毒劑。直至目前，ALIMTA 滲漏的案例相當罕見，且多屬非嚴重事件。ALIMTA 滲漏應以院內處理非發泡劑滲漏之標準程序處理。

2.7 調配靜脈輸注液

1. 以無菌技術調配及稀釋 ALIMTA 靜脈輸注液。
2. 計算 ALIMTA 劑量並決定需要的瓶數。每瓶含 100 mg 或 500mg ALIMTA。每瓶含過量 ALIMTA，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 ALIMTA 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 ALIMTA 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。若有異物則不可施打。
5. 取適量 ALIMTA 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。ALIMTA 應以靜脈輸注方式投與 10 分鐘。
6. 調配與稀釋後之 ALIMTA 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，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。

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)。ALIMTA 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 ALIMTA 併用其他藥物或稀釋液的作用，因此無相關建議。ALIMTA 與標準 polyvinyl chloride (PVC)注射裝置及靜脈輸液袋相容。

3 劑型與含量

注射劑，每瓶含 100 mg 或 500 mg pemetrexed，為白色接近淡黃或黃綠色之凍晶粉末，單次劑量藥瓶以用來配製。

4 禁忌

ALIMTA 禁用於已知對 pemetrexed 有嚴重過敏反應病史者[請參閱不良反應(6.1)]。

5 警語與注意事項

5.1 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

ALIMTA 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 ALIMTA 併用 cisplatin 治療而未使用維生素補充劑的病人，高於 ALIMTA 併用 cisplatin 治療前和治療期間充分補充葉酸和維生素 B₁₂ 的病人。

在投予第一劑 ALIMTA 前，開始補充口服葉酸及肌肉注射之維生素 B₁₂；在治療期間和投予最後一劑 ALIMTA 後 21 天，繼續補充維生素以降低 ALIMTA 血液學和胃腸道毒性的嚴重性[請參閱劑量與給藥方式(2.4)]。每個週期開始時取得全血球數。在 ANC 至少達到 1500 cells/mm³ 及血小板數至少達 100,000 cells/mm³ 前，請勿投予 ALIMTA。若病人之前週期的 ANC 低於 500 cells/mm³ 或血小板數低於 50,000 cells/mm³，永久降低 ALIMTA 的劑量[請參閱劑量與給藥方式(2.5)]。

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，ALIMTA 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(6.1)]。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%。

5.2 腎臟功能不良

Pemetrexed 主要以原型經腎臟排出。肌酸酐清除率 \geq 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 ALIMTA [參閱劑量與給藥方式(2.5)]。

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 B₁₂，因藥物相關毒性而死亡。

5.3 腎衰竭

ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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(6.1)]。每

次給藥前確定肌酸酐清除率，ALIMTA 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 ALIMTA [請參閱劑量與給藥方式(2.5)]。

5.4 大疱性和脫落性皮膚毒性

使用 ALIMTA 可能發生嚴重、有時致命的大疱性、水疱和脫落性皮膚毒性，包括疑似史蒂芬強生症候群 (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疱性、水疱或脫落性皮膚毒性，須永久停用 ALIMTA。

5.5 間質性肺炎

ALIMTA 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 ALIMTA。如果確診為肺炎，則永久停用 ALIMTA。

5.6 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 ALIMTA 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疱。若出現放射記憶反應的徵兆，永久停用 ALIMTA。

5.7 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 ALIMTA 的暴露量會增加，導致 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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(2.5)、藥物交互作用(7)和臨床藥理學(12.3)]。

5.8 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 \geq 1500 cells/mm³、血小板數 \geq 100,000 cells/mm³、肌酸酐清除率 \geq 45 mL/min，否則不得開始新療程[參閱劑量與給藥方式(2.5)]。

5.9 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 ALIMTA 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/m² 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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(8.1、8.3)和臨床藥理學(12.1)]。

6 不良反應

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(5.1)]

- 腎衰竭[請參閱警語與注意事項(5.3)]
- 大疱性和脫落性皮膚毒性[請參閱警語與注意事項(5.4)]
- 間質性肺炎[請參閱警語與注意事項(5.5)]
- 放射記憶反應[請參閱警語與注意事項(5.6)]

6.1 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，ALIMTA 單一藥物治療時，最常見的不良反應(發生率 $\geq 20\%$)為疲勞、噁心和食慾缺乏。ALIMTA 與 cisplatin 併用時，最常見的不良反應(發生率 $\geq 20\%$)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。ALIMTA 與 pembrolizumab 及含鉑化學療法併用時，最常見的不良反應(發生率 $\geq 20\%$)為疲勞/無力、噁心、軟便、腹瀉、食慾缺乏、紅疹、嘔吐、咳嗽、呼吸困難和發燒。

非鱗狀細胞非小細胞肺癌

併用 Cisplatin 作為第一線治療

ALIMTA 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 ALIMTA 500 mg/m² 和靜脈注射給予 cisplatin 75 mg/m² (n=839)，或在第 1 天和第 8 天靜脈注射給予 gemcitabine 1250 mg/m² 和在每個 21 天週期的第 1 天靜脈注射給予 cisplatin 75 mg/m² (n=830)。所有病人均充分補充葉酸和維生素 B₁₂。

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 B₁₂ 或皮質類固醇的病人參加試驗。

下述資料反映試驗 JMDB 中 ALIMTA 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 ALIMTA 週期中位數為 5。

表四提供試驗 JMDB 接受 ALIMTA 併用 cisplatin 的 839 位病人通報發生率 $\geq 5\%$ 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 ALIMTA 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 ALIMTA 併用 Cisplatin 化學治療並充分補充維生素病人發生率 $\geq 5\%$ 的不良反應

不良反應 ^a	ALIMTA/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 ALIMTA 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 ALIMTA 之含鉑藥物化學治療後的維持療法

ALIMTA 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 ALIMTA 500 mg/m² 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 B₁₂。

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 B₁₂ 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 ALIMTA 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 ALIMTA 週期中位數為 5，ALIMTA 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 ALIMTA 治療。

表五提供試驗 JMEN 中接受 ALIMTA 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 ALIMTA 治療病人發生率≥ 5%的不良反應

不良反應 ^a	ALIMTA (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，ALIMTA 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 ALIMTA 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— 便秘

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 ALIMTA 併用含鉑藥物化學治療後之維持療法

ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 500 mg/m² 或對應的安慰劑，直到疾病惡化或發生不可接受的毒性。兩個試驗組的病人都接受葉酸和維生素 B₁₂ 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 B₁₂ 或皮質類固醇的病人參加試驗。

下述資料反映 PARAMOUNT 中接受 ALIMTA 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。ALIMTA 組和安慰劑組的維持療法週期中位數均為 4。ALIMTA 組有 3.3% 的病人因不良反應而降低劑量，安慰劑組有 0.6%。ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 治療病人發生率 ≥ 5% 的不良反應

不良反應 ^a	ALIMTA (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，ALIMTA 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 ALIMTA 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

ALIMTA 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 ALIMTA 500 mg/m² 或以靜脈輸注給予 docetaxel 75 mg/m²。ALIMTA 組的所有病人均補充受葉酸和維生素 B₁₂。

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 B₁₂ 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 治療並充分補充葉酸和維他命 B₁₂ 的病人發生率≥ 5% 的不良反應

不良反應 ^a	ALIMTA (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 ALIMTA 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

先前未接受治療的非鱗狀非小細胞肺癌，與 pembrolizumab 及含鉑化學療法併用

有一項隨機分組(2:1)的活性藥物對照性雙盲多中心試驗(KEYNOTE-189)曾針對先前未接受治療的轉移性非鱗狀 NSCLC，未具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的病人評估 ALIMTA 與 pembrolizumab 及含鉑化學療法(carboplatin 或 cisplatin)併用的安全性。病人分別接受 pembrolizumab 每三週 200 毫克、合併

ALIMTA 加含鉑藥物治療(n=405) , 或是接受安慰劑、ALIMTA 加含鉑藥物治療(n=202)。在 2 年內罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病；或在先前 26 週內曾接受 30 Gy 以上之胸部放射治療的病人都被排除於試驗之外[參見臨床研究(14.1)]。

Pembrolizumab 每三週 200 毫克的中位曝藥時間為 7.2 個月(範圍：1 天至 20.1 個月)。在 pembrolizumab 組中，有 60%之病人使用 pembrolizumab 200 毫克治療的時間 \geq 6 個月。在 pembrolizumab 組的病人中，ALIMTA 的中位曝藥時間為 9 個週期，並有 78%之病人使用 ALIMTA 治療的時間 \geq 5 個週期。研究對象的特性為：年齡中位數為 64 歲(範圍：34 至 84 歲)，有 49%為 65 歲(含)以上，59%男性，94%白人，3%亞洲人，並有 18%在基礎期時患有經過治療或未經治療的腦轉移。有 72%的病人接受 carboplatin 治療。

有 20%的病人因發生不良反應而停止 pembrolizumab。最常見的導致永久停用 pembrolizumab 的不良反應為肺炎(pneumonitis)(3%)與急性腎損傷(2%)。有 53%的病人因發生不良反應而中斷 pembrolizumab；其中最常見(\geq 2%)的不良反應或實驗室數據異常導致中斷 pembrolizumab 的為嗜中性白血球減少(13%)、無力/疲倦(7%)、貧血(7%)、血小板減少(5%)、腹瀉(4%)、肺炎(pneumonia)(4%)、血液肌肝酸上升(3%)、呼吸困難(2%)、嗜中性白血球低下發燒(2%)、上呼吸道感染(2%)、ALT 上升(2%)以及發燒(2%)。

表八 和表九分別摘列了有至少 20%使用 pembrolizumab 治療之病人發生的不良反應，以及有至少 20%使用 pembrolizumab 治療之病人出現惡化現象的實驗室檢驗異常。

表八：在 KEYNOTE-189 中，有 \geq 20%之病人發生的不良反應

	Pembrolizumab ALIMTA 含鉑化學療法 n=405		安慰劑 ALIMTA 含鉑化學療法 n=202	
不良反應	所有等級* (%)	第 3 - 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 - 4 級 (%)
胃腸道異常				
噁心	56	3.5	52	3.5
便秘	35	1.0	32	0.5
腹瀉	31	5	21	3.0
嘔吐	24	3.7	23	3.0
全身性疾患與投藥部位症狀				
疲倦†	56	12	58	6
發燒	20	0.2	15	0
代謝與營養異常				
食慾降低	28	1.5	30	0.5
皮膚與皮下組織異常				
皮疹‡	25	2.0	17	2.5
呼吸道、胸腔與縱膈異常				
咳嗽	21	0	28	0
呼吸困難	21	3.7	26	5

* 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級

† 包括無力及疲倦

‡ 包括生殖器皮疹、皮疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹、以及膿疱疹。

表九：在 KEYNOTE-189 中，有 ≥20% 之病人較基礎期惡化的實驗室檢驗異常

	Pembrolizumab ALIMTA 含鉑化學療法		安慰劑 ALIMTA 含鉑化學療法	
	所有等級 [†] (%)	第 3 - 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 - 4 級 (%)
實驗室檢驗*				
化學				
高血糖	63	9	60	7
丙胺酸轉胺酶升高	47	3.8	42	2.6
天冬胺酸轉胺酶升高	47	2.8	40	1.0
低白蛋白血症	39	2.8	39	1.1
肌酸酐升高	37	4.2	25	1.0
低血鈉	32	7	23	6
低血磷	30	10	28	14
鹼性磷酸酶升高	26	1.8	29	2.1
低血鈣	24	2.8	17	0.5
高血鉀	24	2.8	19	3.1
低血鉀	21	5	20	5
血液學				
血紅素減少	85	17	81	18
淋巴球減少	64	22	64	25
白血球減少	53	12	50	10
嗜中性白血球減少	48	20	41	19
血小板減少	30	12	29	8

* 各項檢驗中之發生率的計算是以有基礎期檢驗值及至少一次研究中實驗室檢驗值的病人人數為基礎：Pembrolizumab/ALIMTA/含鉑化學療法組(範圍：381 至 401 位病人)，安慰劑/ALIMTA/含鉑化學療法組(範圍：184 至 197 位病人)。

† 依據 NCI CTCAE v4.03 進行分級

惡性肋膜間質細胞瘤(Mesothelioma)

ALIMTA 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 ALIMTA 500 mg/m² 及 cisplatin 75 mg/m²，或在每個 21 天週期的第 1 天靜脈輸注給予 cisplatin 75 mg/m²，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 ALIMTA 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 ALIMTA 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 B₁₂，14% (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 B₁₂ 病人的 ALIMTA 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。ALIMTA/cisplatin 充分補充維生素組的治療週期中位數為 6，ALIMTA/cisplatin 從未補充維生素組則為 2。充分補充組中，病人接受 ALIMTA 的相對劑量強度為試驗計畫書原定 ALIMTA 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。

表十提供試驗 JMCH 中接受 ALIMTA 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 ALIMTA 組相較於對照組具有統計顯著較低的不良反應發生率。

表十：試驗 JMCH 中接受 ALIMTA/Cisplatin 治療並充分補充葉酸和維生素 B₁₂ 病人次族群發生率≥5% 的不良反應^a

不良反應 ^b	ALIMTA/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 ALIMTA 併用 cisplatin，222 位病人接受至少一劑 cisplatin。表八提供接受 ALIMTA 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 B₁₂ 次族群的不良藥物反應。

^b NCI CTCAE 第 2.0 版

下列為接受 ALIMTA 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

表十一提供 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 ALIMTA 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 B₁₂ 之病人(充分補充)。

表十一：試驗 JMCH 中接受 ALIMTA 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

	充分補充的病人 N=168 (%)	從未補充的病人 N=32 (%)
第 3 - 4 級不良反應		
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%

6.2 上市後經驗

下列不良反應為 ALIMTA 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，史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)與毒性表皮壞死溶解症(toxic epidermal necrolysis)。

7 藥物交互作用

Ibuprofen 對 Pemetrexed 的影響

Ibuprofen 增加 pemetrexed 的暴露量(AUC)[請參閱臨床藥理學(12.3)]。肌酸酐清除率為 45 mL/min 到 79 mL/min 病人：

- 避免在投予 ALIMTA 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(2.5)]。
- 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。

8 特殊族群用藥

8.1 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 ALIMTA，可能造成胎兒傷害[請參閱臨床藥理學(12.1)]。目前沒有 ALIMTA 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/m²，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(8.3)]。

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/m²，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/m² 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)。

8.2 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 ALIMTA 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 ALIMTA 治療期間及接受最後一劑治療後 1 週內不要授乳。

8.3 具有生育能力的男性與女性

避孕

女性

懷孕女性使用 ALIMTA 會對胎兒造成傷害[請參閱特殊族群用藥(8.1)]。由於可能的遺傳毒性，建議具有生育能力的女性在接受 ALIMTA 治療期間到最後一劑 ALIMTA 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 ALIMTA 治療期間到最後一劑 ALIMTA 後至少 3 個月，使用有效的避孕措施[請參閱非臨床毒理學(13.1)]。

不孕

男性

ALIMTA 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(13.1)]。

8.4 孩童用藥

ALIMTA 於兒童病人的安全性與療效尚未建立。ALIMTA 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 ALIMTA 劑量 400 至 2480 mg/m² 約 10 分鐘。最大耐受劑量(MTD)已確定為 1910 mg/m² (<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 ALIMTA 最大耐受劑量。兩項試驗的病人均併用維生素 B₁₂，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。

ALIMTA 單一劑量藥物動力學是給予劑量 400 至 2480 mg/m² 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/m²)和半衰期(2.3 小時)與成人相似。

8.5 老年人用藥

參加 ALIMTA 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(6.1)和臨床試驗(14.1、14.2)]。

8.6 腎功能不全病人

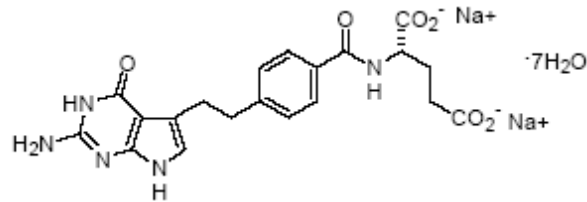
ALIMTA 主要由腎臟排出。與腎功能正常病人相比，腎功能下降導致清除率降低及 ALIMTA 的暴露量(AUC)增加[請參閱警語與注意事項(5.3、5.7)和臨床藥理學(12.3)]。不建議肌酸酐清除率低於 45 mL/min 的病人使用[請參閱劑量與給藥方式(2.5)]。

10 藥物過量

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

11 概說

ALIMTA (pemetrexed for injection) 是葉酸類似物代謝物抑制劑。原料藥 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，分子式為 C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆·7H₂O，分子量為 597.49。結構如下：



ALIMTA 為白色接近淡黃或黃綠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 ALIMTA 含 100 mg pemetrexed(相當於 139.8 mg pemetrexed disodium heptahydrate)及 106 mg mannitol；每 500 mg 瓶裝 ALIMTA 含 500 mg pemetrexed(相當於 699 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。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

ALIMTA 為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)，這些酵素皆為葉酸依賴性酵素，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 酵素轉化為 polyglutamate 型。Polyglutamate 型可留存於細胞中，且為 TS 和 GARFT 的抑制劑。

12.2 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 B₁₂ 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。

12.3 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/m² 的 ALIMTA 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 穩定狀態分佈體積為 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 全身清除率為 91.8 mL/min，pemetrexed 的排除半衰期為 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。與肌酸酐清除率為 100 mL/min 的病人相比，肌酸酐清除率為 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(2.5)和警語與注意事項(5.3)]*。

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 $[I_{50}]/IC_{50}$ 比為 0.38。體外數據預測，在臨床相關濃度下，其他 NSAIDs(naproxen、diclofenac、celecoxib)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(7)]*。

Pemetrexed 是 OAT4 的受質。體外試驗中，ibuprofen 和其他 NSAIDs(naproxen、diclofenac、celecoxib)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 B₁₂ 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。

13 非臨床毒理學

13.1 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。

腹腔注射給予雄性小鼠 $\geq 0.1\text{mg/kg/天}$ 劑量的 pemetrexed(依據 BSA，約為人類建議劑量的 0.006 倍)，導致生育力降低、精液減少症和睪丸萎縮。

14 臨床試驗

14.1 非鱗狀細胞非小細胞肺癌

併用 Cisplatin 作為第一線治療

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 ALIMTA 的療效。病人隨機分配接受 ALIMTA 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 ALIMTA 劑量 500 mg/m^2 10 分鐘。每個週期的第 1 天投予 ALIMTA 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；兩治療組的病人都接受葉酸、維生素 B₁₂ 和 dexamethasone [請參閱劑量與給藥方式(2.4)]。主要療效指標為整體存活期。

共收納 1725 位病人，其中 862 位病人隨機分配接受 ALIMTA 併用 cisplatin 治療，863 位病人接受 gemcitabine 併用 cisplatin 治療。年齡中位數為 61 歲(範圍 26-83 歲)；70%為男性；78%為白人、17%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。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%為吸菸者。關於腫瘤特徵，73%為非鱗狀細胞非小細胞肺癌，27%為鱗狀細胞非小細胞肺癌；76%為 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%診斷為腺癌，12%有大細胞組織學，20%為其他組織學亞型。

試驗 JMDB 的療效如表十二與圖 1。

表十二：試驗 JMDB 的療效

療效參數	ALIMTA 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。

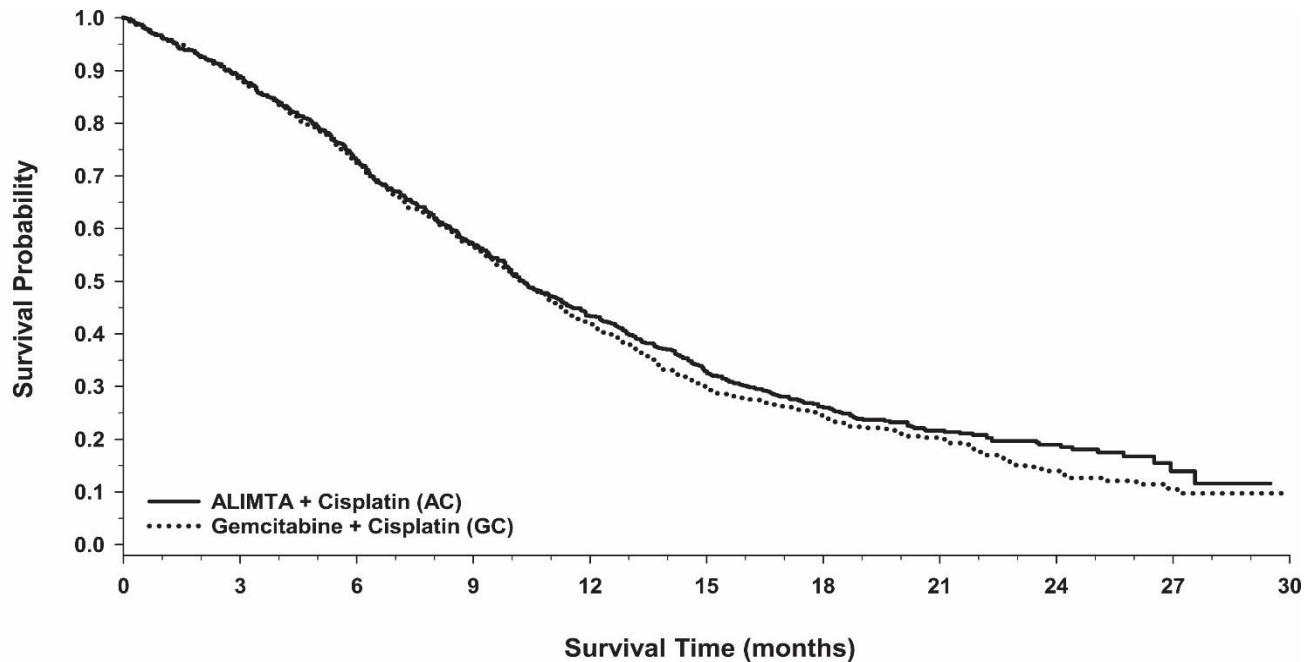


圖 1：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示試驗 JMDB 的整體存活期

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。次族群分析如表十三與圖 2 及圖 3。試驗 JMEN 和 JMEI 也觀察到 ALIMTA 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。

表十三：試驗 JMDB 的非小細胞肺癌組織型態次族群的整體存活期

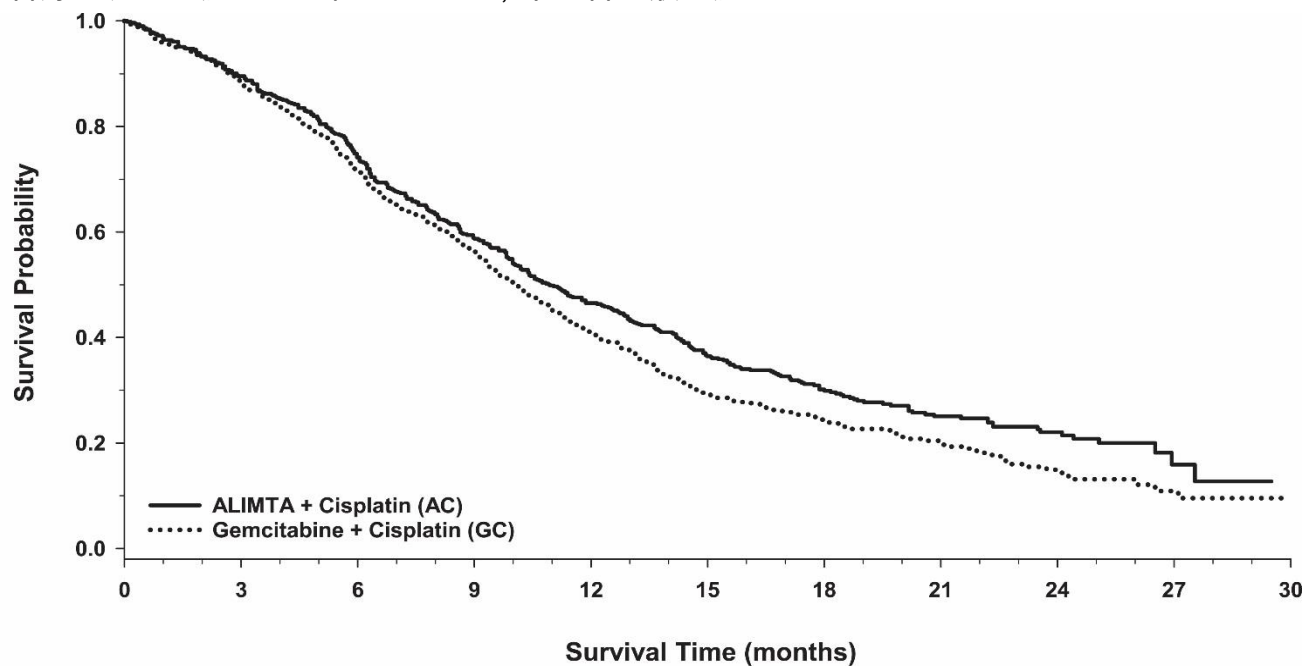
組織學次族群	ALIMTA 併用 Cisplatin (N=862)	Gemcitabine 併用 Cisplatin (N=863)
非鱗狀細胞非小細胞肺癌 (N=1252)		
中位數(月) (95% 信賴區間)	11.0 (10.1-12.5)	10.1 (9.3-10.9)
危險比(HR) ^{a,b} (95%信賴區間)	0.84 (0.74-0.96)	
腺癌(N=847)		
中位數(月) (95%信賴區間)	12.6 (10.7-13.6)	10.9 (10.2-11.9)
危險比(HR) ^{a,b} (95%信賴區間)	0.84 (0.71-0.99)	
大細胞(N=153)		
中位數(月)	10.4	6.7

(95%信賴區間)	(8.6-14.1)	(5.5-9.0)
危險比(HR) ^{a,b}	0.67	
(95%信賴區間)	(0.48-0.96)	
非鱗狀、其他 ^c (N=252)		
中位數(月)	8.6	9.2
(95%信賴區間)	(6.8-10.2)	(8.1-10.6)
危險比(HR) ^{a,b}	1.08	
(95%信賴區間)	(0.81-1.45)	
鱗狀細胞 ^c (N=473)		
中位數(月)	9.4	10.8
(95%信賴區間)	(8.4-10.2)	(9.5-12.1)
危險比(HR) ^{a,b}	1.23	
(95%信賴區間)	(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。

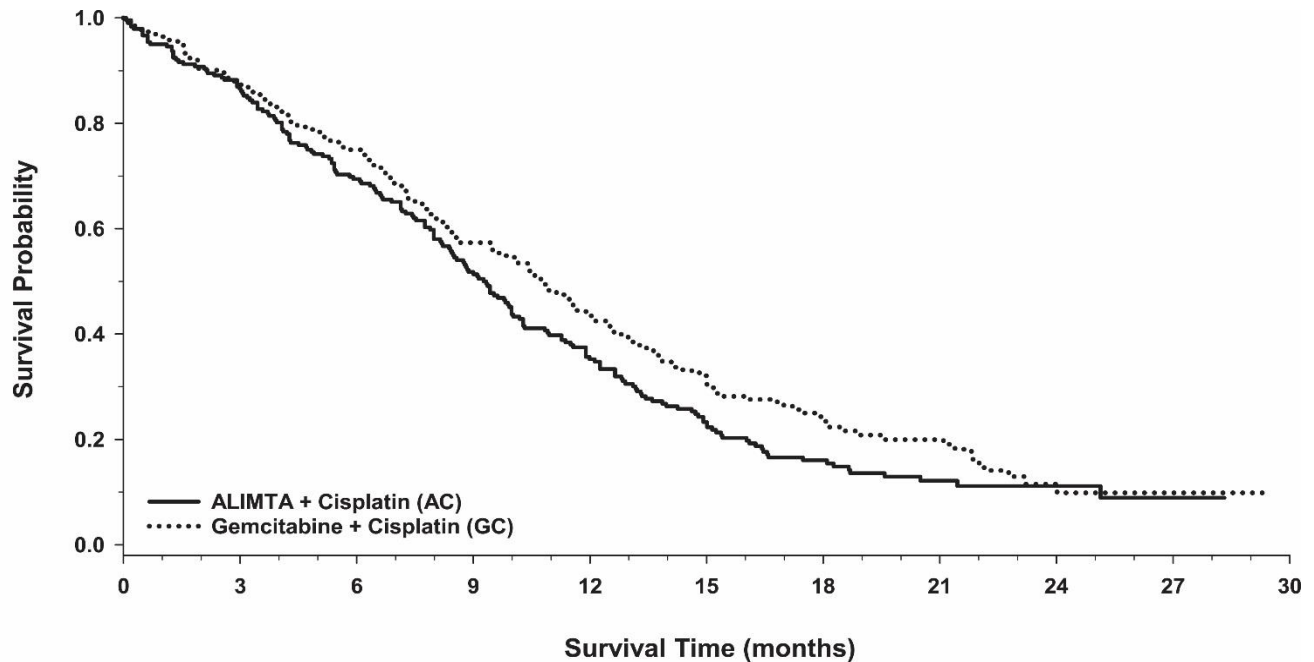
c 包含腺癌、大細胞癌及其他組織型態，不包含鱗狀細胞癌。



Patients at Risk

AC	618	533	437	341	264	188	118	72	37	8	0
GC	634	542	435	339	240	151	101	55	26	10	0

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



Patients at Risk		Survival Time (months)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
AC	244	204	161	117	77	47	28	16	8	2	0	
GC	229	189	155	117	87	58	38	23	8	4	0	

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 ALIMTA 之含鉑藥物化學治療後的維持療法

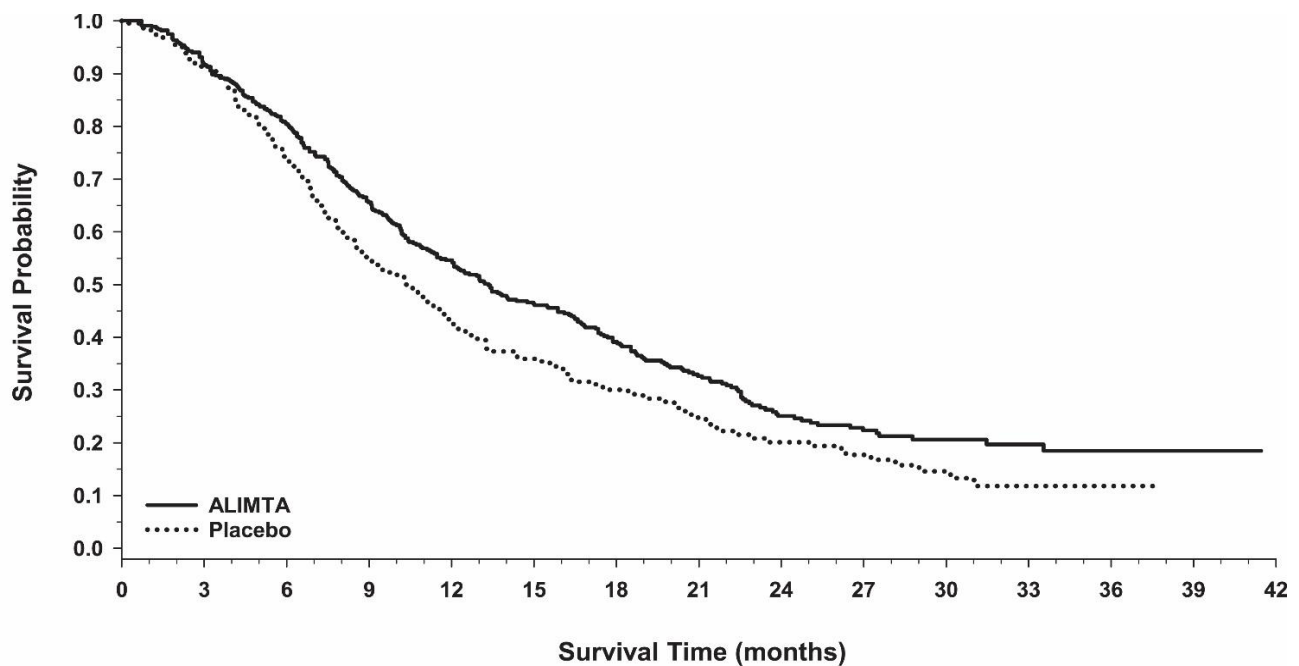
試驗 JMEN (NCT00102804) 是一項多中心、隨機分配(2 : 1)、雙盲、安慰劑對照試驗，於 663 位第 IIIb/IV 期非小細胞肺癌接受 4 個週期含鉑藥物的化學治療後疾病未惡化的病人進行，以評估 ALIMTA 在第一線含鉑化學治療後維持療法的療效。病人隨機分配每 21 天靜脈輸注給予 ALIMTA 500 mg/m² 或安慰劑，直到疾病惡化或發生不可耐受的毒性。兩治療組的病人都接受葉酸、維生素 B₁₂ 和 dexamethasone [請參閱劑量與給藥方式(2.4)]。採用最小化方法[Pocock and Simon (1975)]依據下列因子進行隨機分配：性別、ECOG 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 ALIMTA，222 位病人隨機分配接受安慰劑。年齡中位數為 61 歲(範圍 26-83 歲)；73%為男性；65%為白人、32%為亞裔、2.9%為西班牙裔或拉丁裔、<2%為其他族裔；60% ECOG PS 1；73%現在或曾為吸菸者。從開始含鉑化學治療至隨機分配的時間中位數為 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%為第 IV 期疾病，73%為非鱗狀細胞非小細胞肺癌，27%為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%為腺癌，4%為大細胞癌，28%為其他組織形態。療效如表十四與圖 4。

表十四：試驗 JMEN 的療效

療效參數	ALIMTA	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。



Patients at Risk

ALIMTA	441	396	340	274	221	179	141	97	63	45	29	19	11	2	0
Placebo	222	200	160	119	93	76	60	40	29	20	13	6	4	0	0

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十五和圖 5 和 6。

表十五：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	
	ALIMTA (N=441)	安慰劑 (N=222)	ALIMTA (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為腺癌、大細胞癌或鱗狀細胞癌。

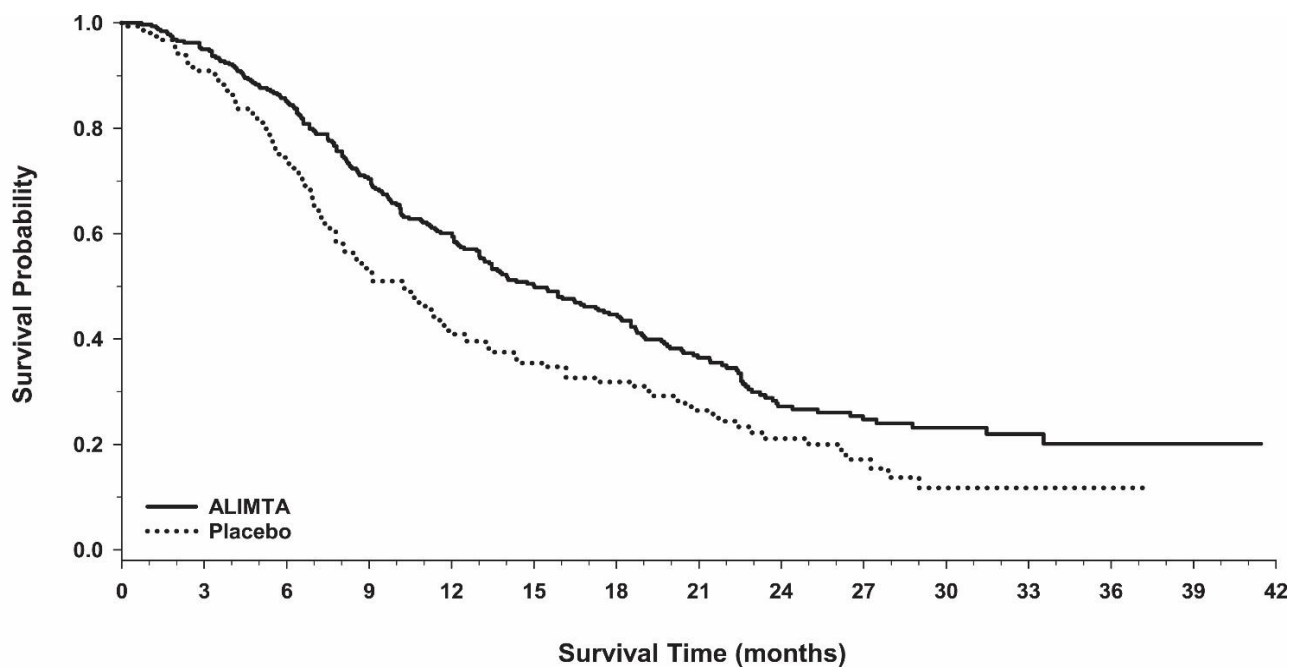


圖 5：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示試驗 JMEN 中非鱗狀細胞非小細胞肺癌的整體存活期

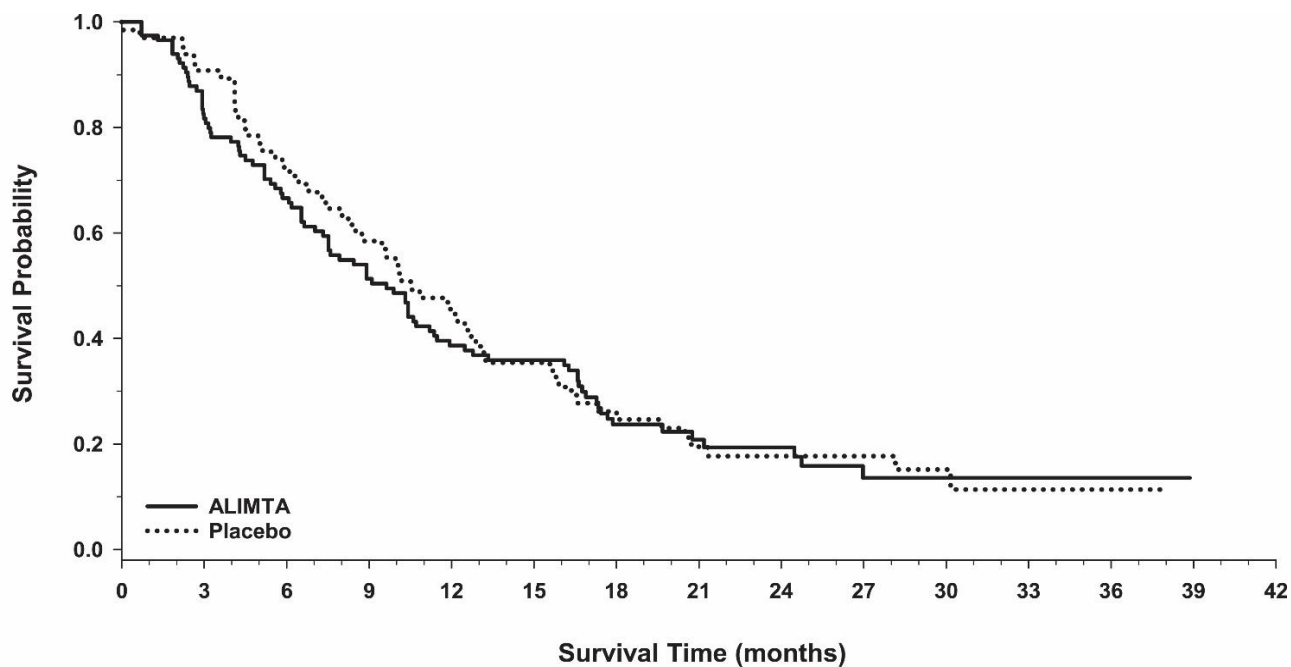


圖 6：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示試驗 JMEN 中鱗狀細胞非小細胞肺癌的整體存活期

第一線 ALIMTA 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 ALIMTA 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 ALIMTA 在第一線含鉑藥物化學治療後維持療法的療效。病人 ECOG PS 必須為 0 或 1。病人隨機分配每 21 天靜脈注射給予 ALIMTA 500 mg/m² 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 ALIMTA 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)。兩治療組的病人都接受葉酸、維生素 B₁₂ 和 dexamethasone。主要療效指標為試驗主持人評估的無惡化存活期(PFS)，另一項療效指標為整體存活期(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 ALIMTA，180 位病人隨機分配接受安慰劑。年齡中位數為 61 歲(範圍 32-83 歲)；58%為男性；95%為白人、4.5%為亞裔、<1%為黑人或非裔美國人；67% ECOG PS 1；78%現在或曾為吸菸者；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%為第 IV 期疾病，87%為腺癌，7%為大細胞癌，6%為其他組織形態。

PARAMOUNT 的療效如表十六與圖 7。

表十六：PARAMOUNT 的療效

療效參數	ALIMTA (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。

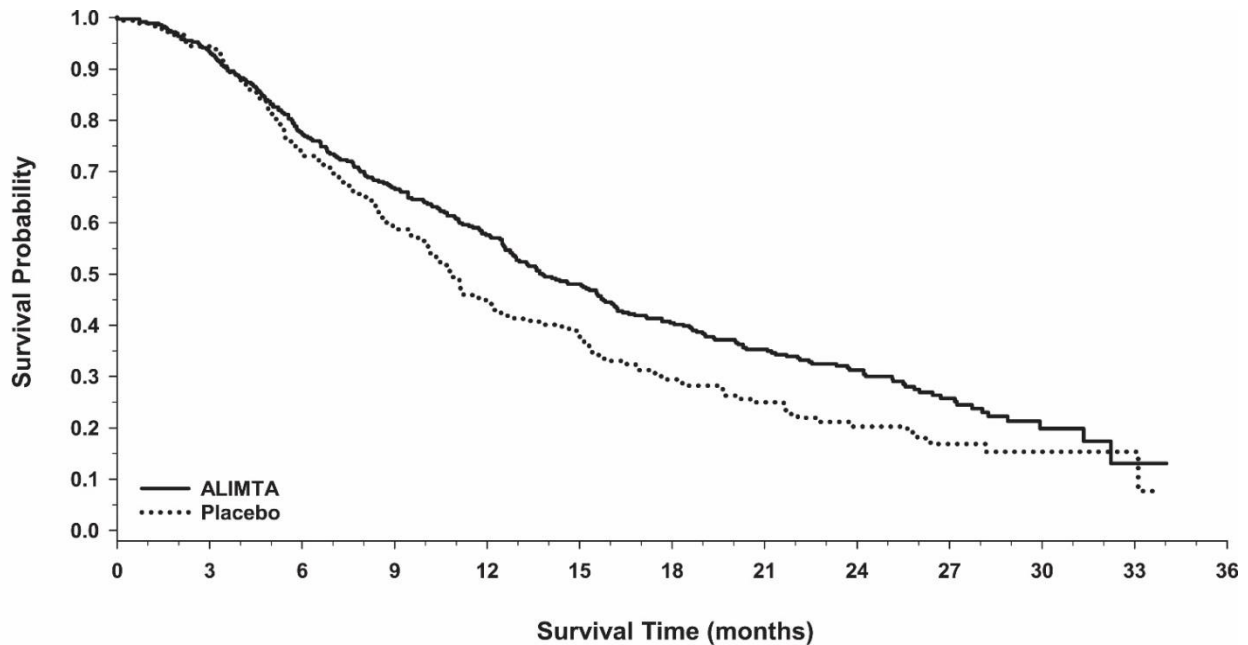


圖 7：以 Kaplan-Meier 曲線圖表示 PARAMOUNT 的整體存活期

治療曾經接受化學治療後復發之病人

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 IV 期非小細胞肺癌的病人進行，以評估 ALIMTA 的療效。病人隨機分配每 21 天靜脈輸注給予 ALIMTA 500 mg/m² 或靜脈輸注 docetaxel 75 mg/m² 1 小時。隨機分配到 ALIMTA 組的病人皆補充葉酸和維生素 B₁₂。本試驗設計來證實 ALIMTA 的整體存活期未劣於 docetaxel(主要療效結果指標)及隨機接受 ALIMTA 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 ALIMTA，288 位病人隨機分配接受 docetaxel。年齡中位數為 58 歲(範圍 22-87 歲)；72% 為男性；71% 為白人、24% 為亞裔、2.8% 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；88% ECOG PS 0 或 1。關於腫瘤特徵，75% 為第 IV 期疾病；53% 為腺癌，30% 為鱗狀組織癌，8% 為大細胞癌；9% 為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十七和十八。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 (14.1)]。

表十七：試驗 JMEI 的療效

療效參數	ALIMTA (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。

表十八：試驗 JMEI 中組織學次族群的探索性療效分析

組織學次族群	ALIMTA (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)	12.8	4.5

(95%信賴區間)	(5.8-14.0)	(2.3-9.1)
危險比(HR) ^a	0.38	
(95%信賴區間)	(0.18-0.78)	
其他 ^b (N=51)		
中位數(月)	9.4	7.9
(95%信賴區間)	(6.0-10.1)	(4.0-8.9)
危險比(HR) ^a	0.62	
(95%信賴區間)	(0.32-1.23)	
鱗狀細胞非小細胞肺癌 (N=172)		
中位數(月)	6.2	7.4
(95%信賴區間)	(4.9-8.0)	(5.6-9.5)
危險比(HR) ^a	1.32	
(95%信賴區間)	(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為腺癌、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 III B 期或第 IV 期非小細胞肺癌且曾接受化學治療的台灣病人為研究對象。本試驗之主要療效指標(primary endpoint)是單獨給予 ALIMTA 的客觀反應率(response rate)，ALIMTA 劑量依病人治療情形做適當選擇。第一個週期的 ALIMTA 劑量為 500 mg/m²，於 21 天週期的第 1 天，以靜脈輸注投與 10 分鐘以上，病人皆補充葉酸和維生素 B₁₂。從第二週期開始，ALIMTA 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)病人的資料如表十九。

表十九：台灣之非小細胞肺癌臨床試驗病人特性摘要

病人特性	ALIMTA (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/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^{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 ALIMTA 的建議劑量為 500 mg/m²。

與 pembrolizumab 及含鉑化學療法併用，第一線治療轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人

有一項隨機分組的活性藥物對照性多中心雙盲試驗(研究 KEYNOTE-189(NCT02578680))曾針對先前未使用全身性療法治療轉移性疾病且未帶有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性非鱗狀 NSCLC 病人(不論腫瘤的 PD-L1 表現狀態為何)評估 ALIMTA 合併 pembrolizumab 及含鉑化學療法的療效。在 2 年內

罹患必須接受全身性療法治療之自體免疫疾病；患有必須使用免疫抑制藥物治療之疾病；或在先前 26 週內曾接受 30 Gy 以上之胸部放射治療的病人都被排除於試驗之外。隨機分組時並依據吸菸狀態、使用 cisplatin 或 carboplatin、以及腫瘤的 PD-L1 表現狀態(TPS <1% [陰性] vs. TPS ≥1%)進行分層。病人於隨機分組(2:1)後分別接受下列其中一種治療：

- 每 21 天週期的第一天靜脈輸注 pembrolizumab 200 毫克、ALIMTA 500 毫克/米² 及 cisplatin 75 毫克/米² 或 carboplatin AUC 5 毫克/毫升/分鐘(視研究人員的選擇而定)，連續治療 4 個週期，然後每 3 週一次靜脈輸注 pembrolizumab 200 毫克及 ALIMTA 500 毫克/米²。第一天係於進行化學治療之前先投予 pembrolizumab；
- 於每 21 天週期的第一天靜脈輸注安慰劑、ALIMTA 500 毫克/米² 及 cisplatin 75 毫克/米² 或 carboplatin AUC 5 毫克/毫升/分鐘(視研究人員的選擇而定)，連續治療 4 個週期，然後每 3 週一次靜脈輸注安慰劑及 ALIMTA 500 毫克/米²。

Pembrolizumab 的治療都持續進行至出現經研究人員判定符合 RECIST 1.1(修改為遵循最多總共 10 個標的病變及每個器官最多 5 個標的病變)定義的疾病惡化現象、無法接受的毒性反應、或達到 24 個月的最長治療時間為止。在出現經 BICR 判定符合 RECIST 定義的疾病惡化現象之後，或停用 ALIMTA 之後，如果病人的臨床表現穩定，且研究人員判定仍可獲得臨床效益，則允許繼續使用 pembrolizumab。

接受安慰劑加化學治療的病人如果出現疾病惡化的現象，則提供 pembrolizumab 單一藥物治療。於第 6 週與第 12 週進行腫瘤狀態評估，然後每 9 週評估一次。主要的療效指標為 OS 與 PFS (由 BICR 依據 RECIST 1.1 進行評估)。次要的療效指標為由 BICR 依據 RECIST 1.1 進行評估的 ORR 與療效反應持續時間。

共有 616 位病人接受隨機分組：410 位病人進入 pembrolizumab 加化學治療組，206 位進入安慰劑加化學治療組。研究對象的特性為：年齡中位數為 64 歲(範圍：34 至 84 歲)；49%為 65 歲(含)以上；59%男性；94%白人，3%亞洲人；分別有 43%及 56%病人的 ECOG 日常體能狀態為 0 和 1；並有 18%在基礎期時患有經過治療或未經治療的腦轉移。31%的腫瘤 PD-L1 表現狀態 TPS <1% [陰性]。有 72%的病人接受 carboplatin 治療，並有 12%從未吸菸。在安慰劑加化學治療組中，共有 67 位病人於出現疾病惡化現象時交叉轉換為接受 pembrolizumab 單一藥物治療，另有 18 位病人使用檢查點抑制劑(checkpoint inhibitor)進行後續的治療。

在 KEYNOTE-189 中，和安慰劑、ALIMTA 加含鉑化學療法相比較，隨機分配進入 pembrolizumab 合併 ALIMTA 及含鉑化學療法組之病人中的 OS 與 PFS 有具統計意義的改善(參見表二十一及圖 8、9) 中位追蹤時間為 10.5 個月(範圍：0.2 至 20.4 個月)。

表二十一：KEYNOTE-189 的療效結果

評估指標	Pembrolizumab ALIMTA 含鉑化學療法 n=410	安慰劑 ALIMTA 含鉑化學療法 n=206
OS		
發生事件的病人人數(%)	127 (31%)	108 (52%)
中位數(月) (95% CI)	NR (NR, NR)	11.3 (8.7, 15.1)
風險比* (95% CI)	0.49 (0.38, 0.64)	
p值†	<0.00001	
PFS		
發生事件的病人人數(%)	244 (60%)	166 (81%)
中位數(月) (95% CI)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
風險比* (95% CI)	0.52 (0.43, 0.64)	
p值†	<0.00001	
ORR		
整體療效反應率‡ (95% CI)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
完全反應率	0.5%	0.5%
部份反應率	47%	18%
p值§	<0.0001	
療效反應持續時間		
中位數(月) (範圍)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)
持續時間≥6個月的病人比例(%) ¶	81%	63%
持續時間≥9個月的病人比例(%) ¶	60%	44%
* 依據分層Cox比例風險模型 † 依據分層對數等級檢定 ‡ 療效反應：最佳客觀療效反應確定為完全反應或部份反應 § 依據依PD-L1狀態、含鉑化學療法及吸菸狀態進行分層的Miettinen-Nurminen法 ¶ 依據Kaplan-Meier估算法 NR =未達到		

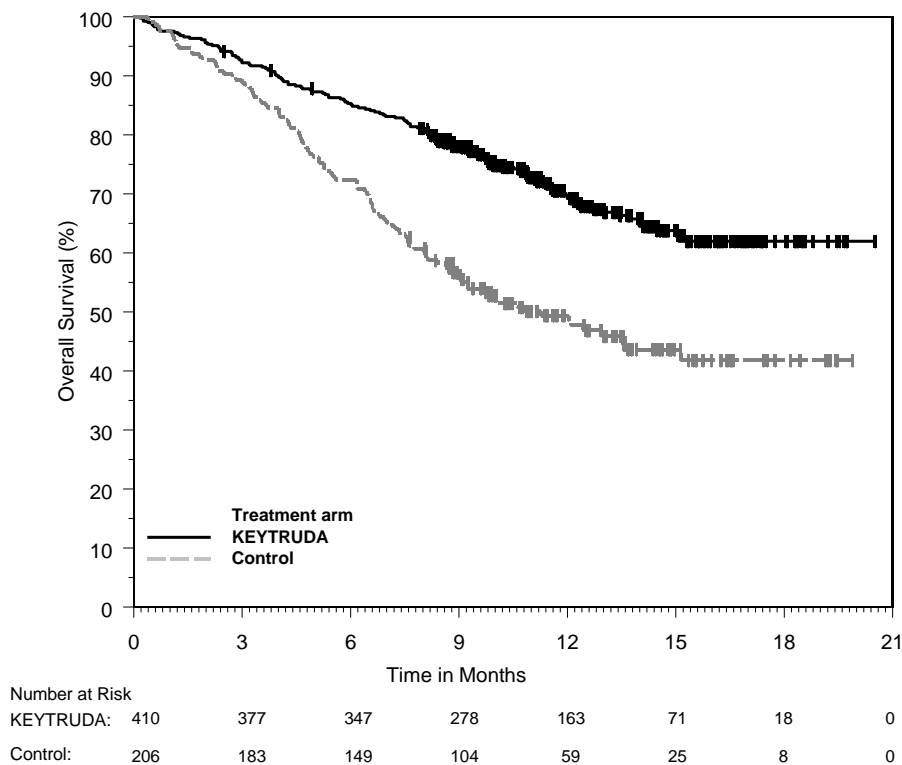


圖 8 : KEYNOTE-189 中之整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線

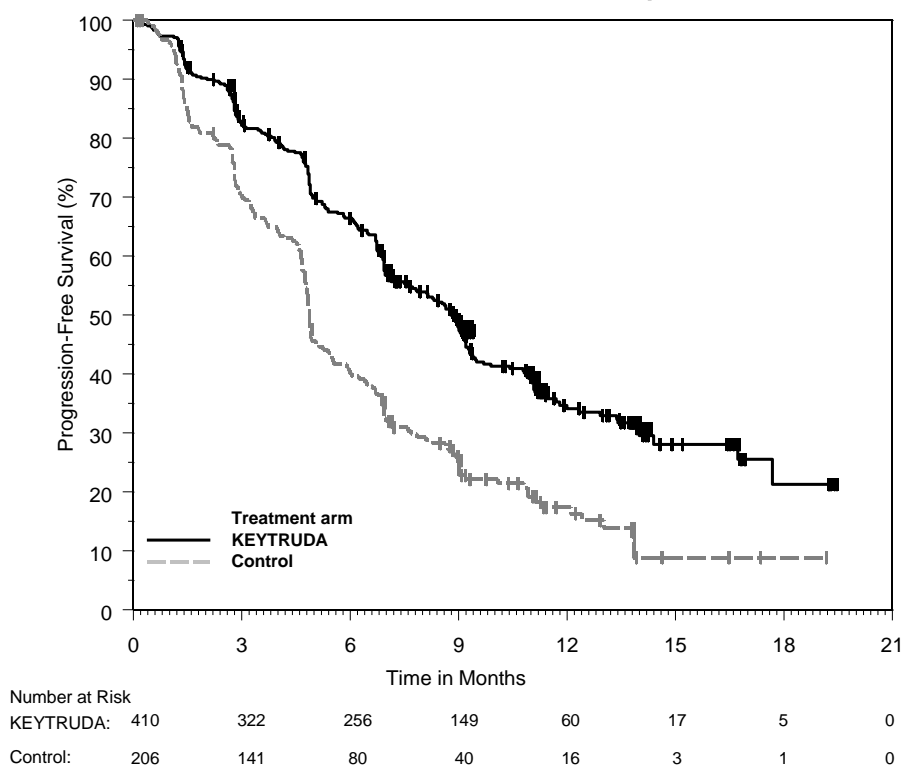


圖 9 : KEYNOTE-189 中之無惡化存活期的 Kaplan-Meier 曲線

14.2 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 ALIMTA 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 ALIMTA 500 mg/m² 10 分鐘，輸注結束後 30 分鐘再靜脈輸注 cisplatin 75 mg/m² 2 小時或在每 21 天週期的第 1 天靜脈輸注 cisplatin 75 mg/m² 2 小時；治療持續到疾病惡化或發生不可耐受的毒性。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 ALIMTA 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 ALIMTA 之前 1 至 3 週及之後每 9 週肌肉注射維生素 B₁₂ 1000 mcg，在每次 ALIMTA 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。主要療效指標為整體存活期，額外的療效指標為疾病惡化時間、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 ALIMTA 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 ALIMTA 的病人中，有 74%在試驗期間充分補充葉酸和維生素 B₁₂，14%從未補充及 12%部分補充。試驗族群中，年齡中位數為 61 歲(範圍：20 至 86 歲)；81%為男性；92%為白人、5%為西班牙裔或拉丁裔、3.1%為亞裔、<1%為其他族裔；54%的基準期 KPS 分數為 90-100%，46%的 KPS 為 70-80%。關於腫瘤特徵，基準期時 46%為第 IV 期疾病、31%為第 III 期、15%為第 II 期及 7%為第 I 期疾病；間質細胞瘤的組織學亞型為上皮佔 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。

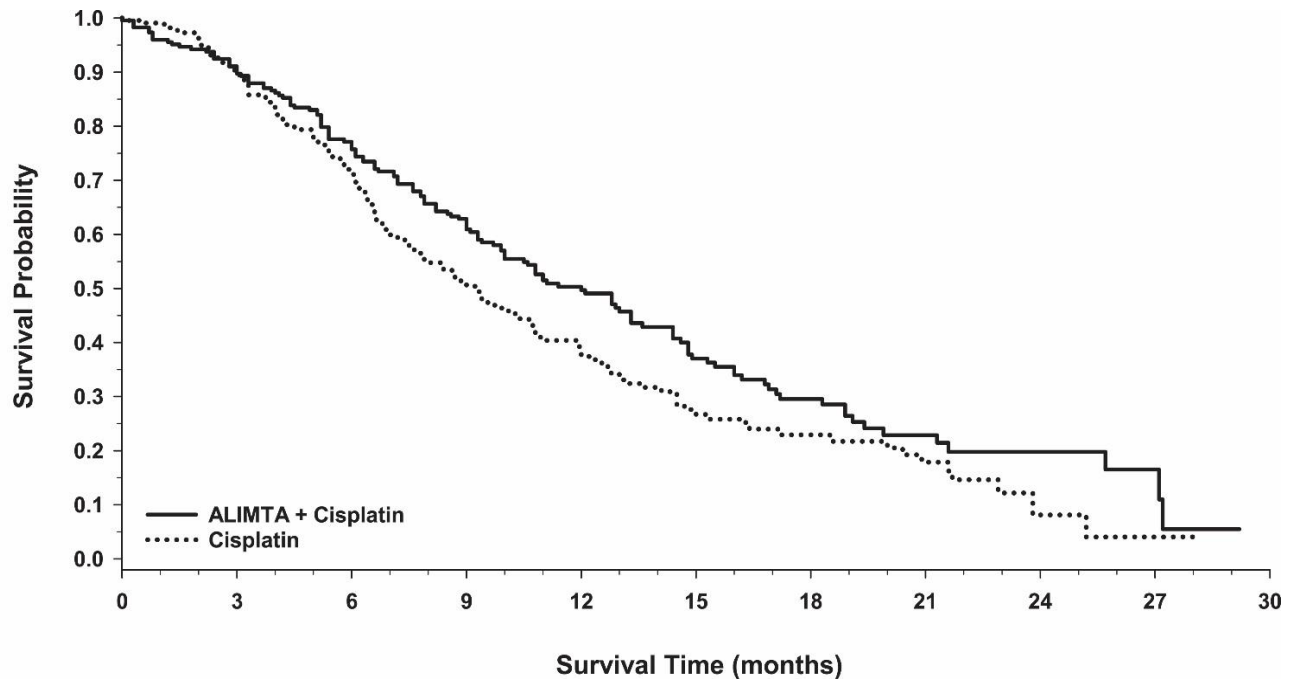
試驗 JMCH 的療效彙整如表二十二與圖 10。

表二十二：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)	
	ALIMTA/Cisplatin (N=226)	Cisplatin (N=222)	ALIMTA/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。



Patients at Risk

ALIMTA + Cisplatin	226	201	166	128	84	50	32	17	8	4	0
Cisplatin	222	195	153	104	63	31	21	14	3	1	0

圖 10：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)，ALIMTA 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，ALIMTA 併用 cisplatin 組的肺功能(最大肺活量, forced vital capacity)也有改善。

15 參考文獻

1. “OSHA Hazardous Drugs.” OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 包裝/儲存與處理

包裝

ALIMTA，pemetrexed 注射劑，為白色接近淡黃或黃綠色之凍晶粉末單劑量瓶裝，配置後供靜脈輸注使用。100 毫克或 500 毫克小瓶裝。

儲存與處理

儲存於 25°C 以下，一般儲存溫度允許至 30°C。

ALIMTA 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(15)]。

17 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 B₁₂，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(2.4) 和警語與注意事項(5.1)]。

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(5.1)]。

胃腸道反應：應告訴病人，若發生持續的嘔吐、腹瀉或脫水的徵狀，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(5.3)]。

大疱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疱性病灶和脫落，應立即聯絡他們的醫療人員[請參閱警語與注意事項(5.4)]。

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(5.5)]。

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(5.6)]。

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 ALIMTA 前兩天、當天及後兩天避免使用所有含 ibuprofen 的產品[請參閱劑量與給藥方式(2.5)、警語與注意事項(5.7)以及交互作用(7)]。

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(5.9)和特殊族群用藥(8.1)]。告知具有生育能力的女性在接受 ALIMTA 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 ALIMTA 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(5.9)和特殊族群用藥(8.3)]。

哺乳：告知女性於 ALIMTA 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(8.2)]。

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(7)]。

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

愛寧達注射劑 100 毫克小瓶裝 衛署藥輸字第 024874 號

製造廠：Vianex S.A. (Plant C)

廠址：16th km Marathonos Avenue, Pallini Attiki, 15351, Greece

包裝廠：Lilly France

廠址：2, Rue Du Colonel Lilly, 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 01Oct, 2019