核准日期：2012年01月17日
修订日期：2013年12月05日 2020年11月04日

万邦医药 FOSUN PHARMA 复星医药成员企业

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

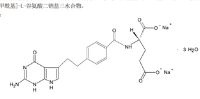
【药品名称】

通用名称：注射用培美曲塞二钠
汉语拼音：Zhusheyong Peimeiqusaierna
商品名：怡罗泽
英文名：Pemetrexed disodium for Injection

【成份】

本品主要成份是培美曲塞二钠，其化学名称为：N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-烷基)乙基]苯甲酰基]-L-谷氨酸二钠盐三水合物。

其结构式为：



分子式：$C_{20}H_{18}N_5Na_2O_6 \cdot 3H_2O$
分子量：525.43
辅料名称：甘露醇

【性状】

本品为类白色或微黄色至黄绿色疏松块状物，有引湿性。

【适应症】

非小细胞肺癌

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。不推荐本品在以组织学为鳞状细胞癌为主的患者中使用。

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】

（1）100mg（2）500mg （以培美曲塞计）

【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。

本品与顺铂联用：

恶性胸膜间皮瘤

本品的推荐剂量为500mg/m^{2}体表面积（BSA），静脉输注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 mg/m^{2}BSA，静脉输注时间应超过2小时，应在21天周期的第1天培美曲塞给药结束约30分钟后再给予顺铂。接受顺铂治疗之前和/或之后要有适宜的水化方案（具体给药建议可参见顺铂说明书）。

本品单独用药：

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，本品推荐剂量为500mg/m^{2}BSA，静脉输注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一周中，患者还必须接受一次维生素B_{12}肌肉注射，以后每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350～1000μg，维生素B_{12}的剂量为1000μg。临床试验中最常使用的叶酸口服剂量是400μg（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4mg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。只有当绝对嗜中性粒细胞计数（ANC）≥1500cells/mm^3、血小板计数≥100,000cells/mm^3，肌酐清除率≥45mL/min，总胆红素≤1.5倍正常值上限，碱性磷酸酶（AP）、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，需根据既往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中的指南对患者再次治疗，表1-3中的指南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和顺铂的剂量调整

绝对中性粒细胞最低值<500/mm^{3}和血小板最低值≥50，000/mm^3	原剂量的75%（培美曲塞和顺铂）
血小板最低值<50，000/mm^3，无论绝对中性粒细胞最低值如何	原剂量的75%（培美曲塞和顺铂）
血小板最低值<50，000/mm^{3}伴出血[a]，无论绝对中性粒细胞最低值如何	原剂量的50%（培美曲塞和顺铂）

[a] NCI的CTC标准（CTC v2.0；NCI，1998）≥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指南的要求恢复治疗。

表2：非血液学毒性所致培美曲塞和顺铂的剂量调整 [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%

[a] NCI的CTC标准
[b] 不包括神经毒性（见表3）

出现神经毒性，本品和顺铂的剂量调整见表3。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%

[a] NCI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。

肾损害的患者

在临床试验中，除对所有患者给予的剂量调整建议以外，肌酐清除率≥45mL/min的患者不需要剂量调整。因为肌酐清除率低于45mL/min的治疗患者数量不足，无法为该组患者提供剂量调整建议（见【药代动力学】）。因此，根据标准Cockcroft和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<45mL/min，不应进行培美曲塞给药。

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

女： 男性肌酐清除率估计值×0.85

在肌酐清除率<80mL/min的患者中进行培美曲塞与非甾体类抗炎药（NSAID）合并给药时，应予以谨慎（见【药物相互作用】）。

肝损害的患者

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。没有对肝损害的患者，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）的患者进行特别的研究。

配药及给药注意事项

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。如果培美曲塞溶液与皮肤接触，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。对培美曲塞外渗无特别解毒剂。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当地对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. 规格为0.1g时：每瓶100mg药品用4mL不含防腐剂的9mg/mL（0.9%）氯化钠注射液溶解成浓度为25mg/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。且溶液需要进一步稀释。

   规格为0.5g时：每瓶500mg药品用20mL不含防腐剂的9mg/mL（0.9%）氯化钠注射液溶解成浓度为25mg/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。且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，不能输注。
5. 重新溶解的培美曲塞溶液必须用不含防腐剂的9mg/mL（0.9%）氯化钠注射液进一步稀释至100mL，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及输注溶液的化学和物理特性可在重新溶解后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，仅供一次使用，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）用于重新溶解及静脉输注前的进一步稀释。培美曲塞与含钙稀释剂物理性质不相容，包括乳酸林格氏注射液（USP）和林格氏注射液（USP），因此，不应使用这些溶液。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】

由于各临床试验条件差异很大，不良反应率不能直接用于与其他临床试验的不良反应率相比，也不可能反映出临床实践中观察到的不良反应率。

在临床试验中，采用培美曲塞单药治疗时的最常见不良反应（发生率≥20%）有乏力、恶心和食欲减退。当培美曲塞与顺铂联用时，增加的常见不良反应（发生率≥20%）包括呕吐、嗜中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血、口腔炎/咽炎、血小板减少和便秘。

国外不良反应信息：

非小细胞肺癌（NSCLC）— 与顺铂联用

表4 报告了试验中随机接受了培美曲塞加顺铂治疗的839 例初治的非小细胞肺癌患者中，以及随机接受了吉西他滨加顺铂治疗的830例初治的非小细胞肺癌患者中，大于5%的患者报告的不良反应的发生率及严重程度。所有患者均接受了试验治疗作为局部晚期或转移性非小细胞肺癌的初始治疗，且两组患者均接受了足量的叶酸和维生素B_{12}的补充治疗。

表4：接受培美曲塞加顺铂治疗并接受了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				
血液学				
贫血	33	6	46	10
嗜中性粒细胞减少	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				
全身性症状				
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	2
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培美曲塞有关的发生率≥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，该不良事件术语只能报告1级或2级。

没有发现在不同组织学类型亚组间具有临床意义的差异。

与吉西他滨加顺铂组相比，培美曲塞加顺铂组除血液学毒性的发生率较低外，该组对输血（红细胞和血小板）及造血生长因子的使用也少于吉西他滨加顺铂组。

在随机接受培美曲塞加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 — 发热性嗜中性粒细胞减少、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 — 心律失常
一般性紊乱 — 胸痛
代谢和营养 — 谷氨酰转肽酶（GGT）升高
神经 — 运动神经病变

非小细胞肺癌（NSCLC）—维持治疗

表5 报告了在接受了培美曲塞治疗的438例非小细胞肺癌患者中以及接受了安慰剂的218例非小细胞肺癌患者中，大于5%的患者报告的不良反应的发生率及严重程度。所有患者在接受了4个周期的含铂治疗方案后立即接受了试验药物。两组患者均接受了叶酸和维生素B_{12}补充治疗。

表5：接受培美曲塞的非小细胞肺癌患者发生的不良反应及与安慰剂比较 [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				
血液学				
贫血	15	3	6	1
嗜中性粒细胞减少	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				
全身性症状				
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培美曲塞有关的发生率≥5%的所有事件。
[b] 所有毒性级别均参照NCI CTC 2.0 标准。

3/4 级不良反应发生率在年龄、性别、种族或组织学各亚组间，没有发现具有临床意义的差异，仅高加索人患者的3 /4 级乏力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培美曲塞至少一个剂量的患者（N=438）进行了安全性评估。在接受了≤6个周期培美曲塞的患者中，评估了不良反应发生率，并与接受培美曲塞>6个周期的患者进行了比较。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3/4 级不良反应的差异具有临床意义。

与培美曲塞组的贫血发生率较高（所有级别）相一致的是，培美曲塞组中的输血（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% vs3.2%，ESAs分别为5.9%vs1.8%）。

在随机接受培美曲塞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（不伴嗜中性粒细胞减少）
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）、泪液增多

发生率< 1%
心血管 — 室上性心律失常
皮肤病学/皮肤 — 多形性红斑
一般性紊乱 — 发热性嗜中性粒细胞减少、过敏反应/超敏反应
神经 — 运动神经病变
肾脏 — 肾功能衰竭

非小细胞肺癌（NSCLC）- 二线治疗

表6报告了在随机接受培美曲塞单药治疗及叶酸和维生素B_{12}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，大于5%的患者报告的不良反应的发生率及严重程度。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：接受培美曲塞及足量补充治疗的非小细胞肺癌患者及接受多西他赛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				
血液学				
贫血	19	4	22	4
白细胞减少	12	4	34	27
嗜中性粒细胞减少	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≥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。

没有发现在不同组织学类型亚组间存在具有临床意义的差异。

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%的、具有临床意义的不良反应包括CTC 3 /4 级发热性嗜中性粒细胞减少（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、发热性嗜中性粒细胞减少、感染
皮肤病学/皮肤 — 多形性红斑
神经 — 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 报告了在随机接受培美曲塞加顺铂治疗的168例恶性胸膜间皮瘤患者中及随机接受顺铂单药治疗的163例恶性胸膜间皮瘤患者中，大于5%的患者报告的不良反应的发生率及严重程度。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B_{12}补充治疗。

表7：接受培美曲塞加顺铂并接受了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				
血液学				
嗜中性粒细胞减少	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				
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≥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1级或2级。

在随机接受培美曲塞加顺铂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 — 发热性嗜中性粒细胞减少、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 — 运动神经病变

维生素补充的影响

表8报告了在培美曲塞加顺铂治疗组中，对从试验入选开始每日接受了叶酸和维生素B_{12}补充治疗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：培美曲塞加顺铂组接受足量补充治疗患者与未接受补充治疗患者中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（N=168）	未接受补充治疗的患者（N=32）
嗜中性粒细胞减少/粒细胞减少	23	38
血小板减少	5	9
呕吐	11	31
嗜中性粒细胞减少性发热	1	9
感染伴3/4 级嗜中性粒细胞减少	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。

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

亚组人群

没有发现性别或种族相关因素对培美曲塞的安全性所造成的影响， 仅发现男性（24%）的皮疹发生率大于女性（16%）。

其它临床试验不良反应信息

在临床试验中，大约1%的患者发生了脓血症，其中包括一些致命病例。

国外上市后不良反应信息

在培美曲塞上市使用后发现了下列不良反应。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，无法可靠估计发生率，也无法可靠确定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 — 大肠炎
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，已有放射回忆性损伤报告。
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，其中包括一些致命病例。

中国患者不良反应总结：

表9 报告了礼来公司生产培美曲塞（ALIMTA®）在中国进行的晚期非小细胞肺癌患者二线治疗研究（JMID）中，入组的106例培美曲塞组患者和102例多西他赛组患者，发生率≥2%的可能与试验药物相关的患者CTC 3级或4级毒性。

表9：JMID研究发生率≥2%的可能与试验药物相关的患者CTC 3级或4级毒性总结

不良事件	培美曲塞（N=106）n（%）	多西他赛（N=102）n（%）	P值[a]
所有不良事件	22（20.8）	41（40.2）	0.003
实验室			
贫血	7（6.6%）	3（2.9%）	0.333
白细胞减少	4（3.8%）	21（20.6%）	<0.001
嗜中性粒细胞/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			
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
嗜中性粒细胞减少性发热	2（1.9%）	4（3.9%）	0.439

缩写：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级或4级毒性进行比较后得到。

表10列出了礼来公司生产培美曲塞（ALIMTA®）在非小细胞肺癌维持治疗全球注册临床研究（JMEN）中，入组的中国患者中发生率大于5%的、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度。

表10：JMEN研究中所有中国患者中大于5%的患者发生的药物相关不良事件的发生频率

频率[a]	事件[b]	培美曲塞（N=62）		安慰剂（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
	嗜中性粒细胞/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	色素沉着过多	9.7	0.0	0.0	0.0
	发热（无嗜中性粒细胞减少）	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

缩写：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，NCI 2003）；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；WBC=白细胞。

[a] 发生频率的定义：非常常见=≥10%，常见=≥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，NCI 2003）。

【禁忌】

对培美曲塞或该制剂中的任何其它成份有重度过敏史的患者，禁忌使用培美曲塞。

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B_{12}

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B_{12}，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B_{12}后，3/4 级血液学毒性和非血液学毒性如嗜中性粒细胞减少、发热性嗜中性粒细胞减少和伴3/4 级嗜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

在临床试验中没有接受皮质类固醇前驱治疗的患者中， 皮疹发生率更高。地塞米松（或同类药物）预服给药可以降低皮肤反应发生率和严重程度（见【用法用量】）。

骨髓抑制

培美曲塞可以抑制骨髓，表现为嗜中性粒细胞减少、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确定后续周期的剂量调整（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，无法得出剂量建议。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B_{12}的重度肾功能损害患者（肌酐清除率19mL/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出现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。也应慎用其他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，剂量调整的相关指南见表2（见【用法用量】）。

需要的实验室监测

只有当绝对嗜中性粒细胞计数（ANC）≥1500 cell s /mm^3、血小板计数≥100，000 cells /mm^{3}并且肌酐清除率≥45 mL/min时，患者才能开始下一个周期的治疗。（见【用法用量】）。

妊娠类别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导致对胎儿的伤害。处于器官形成期间的小鼠接受大于人类推荐剂量1/833的培美曲塞腹腔给药时，可导致胚胎毒性、胎儿毒性和致畸性。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发生妊娠，应告知患者对胎儿的潜在危险。应告知有生育可能的女性避免妊娠。应告知女性患者在培美曲塞治疗期间需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。

第三间隙液体

尚不清楚培美曲塞对第三间隙液体的影响，如胸腔积液和腹水。在出现具有临床意义的第三间隙积液的患者中，应考虑在培美曲塞给药前进行积液引流。

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，总生存时间的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，总生存时间的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，总生存时间的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，总生存时间的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%为其他种族来源。在意向治疗人群的高加索人中，总生存时间的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）。

在非小细胞肺癌维持治疗的临床试验中，65%的患者为高加索人，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，总生存时间的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%的患者为高加索人，29%为其他种族来源。在意向治疗人群的高加索人中，总生存时间的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，总生存时间的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，通常是在与另一种细胞毒性药物联合给药时。报告这些事件的大多数患者已知存在心血管风险因素。

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放射回忆性损伤病例。

【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、胎儿毒性和致畸性。在器官发生过程中，小鼠接受培美曲塞重复腹腔给药，可导致鼠胎畸形（距骨和颅骨骨化不全；以mg/m^{2}计，大约为推荐人静脉给药剂量的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。如果在妊娠期间使用培美曲塞，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。应建议有生育可能的女性在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

尚不清楚培美曲塞是否能从乳汁中分泌。由于许多药物会从乳汁中分泌，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，在充分考虑药物对母亲的重要性后，应决定中止哺乳或中止药物。

【儿童用药】

尚未确定培美曲塞在儿科患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

已知培美曲塞通过肾脏大量排泄，因此在肾功能损害患者中，发生不良药物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，应谨慎选择剂量。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，不需要在65 岁或以上患者中降低剂量（见【用法用量】）。

在非小细胞肺癌的一线治疗的临床试验中，37.7% 的培美曲塞加顺铂治疗患者的年龄≥65岁，这些患者中的3/4 级嗜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%）。在意向治疗人群中的<65岁患者中，总生存时间的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%的培美曲塞治疗患者的年龄≥65岁，3/4 级不良反应与<65岁的患者之间没有差异。在意向治疗人群的<65岁的患者中，总生存时间的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，29.7%的培美曲塞治疗患者的年龄≥65岁，3/4 级高血压多于<65岁的患者。在意向治疗人群的<65岁的患者中，总生存时间的HR为0. 95（95% CI：0.76，1.19），65岁或以上患者的HR为1.15（95% C I：0.79，1.68）。

在间皮瘤的临床试验中，36.7%接受培美曲塞加顺铂治疗的患者的年龄≥65岁，3 / 4级乏力、白细胞减少、嗜中性粒细胞减少和血小板减少多于<65岁的患者。在意向治疗人群的<65岁患者中，总生存时间的HR为0.71（95%C I ：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，在肾功能正常（肌酐清除率≥80mL/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天应中断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、髓袢利尿剂、铂类化合物、环孢菌素）可能会导致培美曲塞清除延迟。伴随使用经肾小管排泄的物质（如丙磺舒）也可能会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。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可变性很高，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】

培美曲塞过量的报告很少。报告的毒性包括嗜中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少、粘膜炎和皮疹。药物过量的预期并发症包括骨髓抑制，可表现为嗜中性粒细胞减少、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级嗜中性粒细胞减少，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/m^2 静脉给药一次，然后为亚叶酸50mg/m^{2}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。

【临床试验】

非小细胞肺癌二线治疗

国外临床研究数据：

为比较培美曲塞治疗与多西他赛治疗的总生存期，在既往化疗之后的III或IV期NSCLC 患者中开展了一项多中心、随机、开放试验。培美曲塞剂量为500 mg/m^2，静脉给药10分钟以上，多西他赛剂量为75 mg/m^2，1小时静脉输注。两种药物均是在每21天周期的第1天给药。接受培美曲塞治疗的所有患者还接受了叶酸和维生素B_{12}补充治疗。该试验的目的是为了证明培美曲塞在总生存期方面优于或非劣效于多西他赛。意向治疗人群（ITT）的患者人口统计特征总结见表11。

表11 ：二线治疗：NSCLC 试验中的患者特征总结

患者特征	培美曲塞（N=283）	多西他赛（N=288）
年龄（岁）		
中位数（范围）	59（22-81）	57（28-87）
性别（%）		
男/女	68.6/31.4	75.3/24.7
入组时的分期（%）		
III/IV	25.1/74.9	25.3/74.7
诊断/组织学（%）		
腺癌	154（54.4）	142（49.3）
鳞状细胞癌	78（27.6）	94（32.6）
支气管肺泡细胞	4（1.4）	1（0.3）
其它	47（16.6）	51（17.7）
体力状况评分（%）[a]		
0-1	234（88.6）	240（87.6）
2	30（11.4）	34（12.4）

[a] 没有报告所有随机受试者的体力状况评分。在计算百分比时，培美曲塞组的N=264 ，多西他赛组的N=274。

该试验的主要终点是总生存期。培美曲塞组的中位总生存期为8.3个月，多西他赛组为7.9个月，风险比为0.99（见表12）。该试验显示在总生存期方面培美曲塞非劣效于多西他赛， 但未得出优效性结论。

表12：培美曲塞与多西他赛在非小细胞肺癌中的有效性比较 – ITT人群

	培美曲塞（N=283）	多西他赛（N=288）
中位总生存期（95% CI）	8.3个月（7.0-9.4）	7.9个月（6.3-9.2）
风险比（HR）（95% CI）	0.99（0.82-1.20）	
中位无进展生存期（95% CI）	2.9个月（2.4-3.1）	2.9个月（2.7-3.4）
风险比（HR）（95% CI）	0.97（0.82-1.16）	
总缓解率（95% CI）	8.5%（5.2-11.7）	8.3%（5.1-11.5）

一项回顾性分析考察了非小细胞肺癌组织学类型对总生存期的影响。观察到在不同的组织学类型间总生存具有临床意义的差异，结果显示在表13。不同组织学类型间培美曲塞的疗效差异表明培美曲塞对鳞状细胞癌缺乏疗效，在一线联合治疗及维持治疗的临床研究中也观察到了这一疗效差异。

表13：二线治疗：按不同组织学类型比较培美曲塞与多西他赛治疗NSCLC 的总生存期

组织学亚组	中位总生存期（月）（95% CI）				未校正的风险比（HR）[a, b]（95% CI）	校正风险比（HR）[a, b, c]（95% CI）
	培美曲塞		多西他赛			
非鳞状细胞NSCLC[d]（N=399）	9.3（7.8-9.7）	N=205	8.0（6.3-9.3）	N=194	0.89（0.71-1.13）	0.78（0.61-1.00）
腺癌（N=301）	9.0（7.6-9.6）	N=158	9.2（7.5-11.3）	N=143	1.09（0.83-1.44）	0.92（0.69-1.22）
大细胞癌（N=47）	12.8（5.8-14.0）	N=18	4.5（2.3-9.1）	N=29	0.38（0.18-0.78）	0.27（0.11-0.63）
其他[e]（N=51）	9.4（6.0-10.1）	N=29	7.9（4.0-8.9）	N=22	0.62（0.32-1.23）	0.57（0.27-1.20）
鳞状细胞（N=172）	6.2（4.9-8.0）	N=78	7.4（5.6-9.5）	N=94	1.32（0.93-1.86）	1.56（1.08-2.26）

[a] 如果HR小于1.0表明培美曲塞组的生存时间优于多西他赛组。反之，如果HR大于1.0表明多西他赛组的生存时间优于培美曲塞组。
[b] 未根据多重比较校正。
[c] 根据ECOG PS、既往化疗后时间、疾病分期和性别，对HR进行了校正。
[d] 包括腺癌、大细胞癌和其它组织学类型，不包括鳞状细胞癌。
[e] "其它"亚组指的是主要诊断为NSCLC、但疾病不能明确符合腺癌、鳞状细胞癌或大细胞癌的患者。

中国临床研究数据：

在既往接受过化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌中国患者中开展了一项III期临床研究（JMID），以比较礼来公司生产的培美曲塞（ALIMTA®）和多西他赛的疗效和安全性。总计211名既往接受过化疗的患者随机入组接受培美曲塞（500mg/m^2）或多西他赛（75mg/m^2）治疗。治疗组之间的基线患者和疾病特征没有统计学显著性差异。结果见表14：

表14：JMID研究中培美曲塞与多西他赛对局部晚期或转移性非小细胞肺癌-ITT人群的疗效

	JMIDN=211（ITT）	
	培美曲塞（n=107）	多西他赛（n=104）
总生存期（月） 中位值（CI） 截尾率（%）	11.4（8.6-13.4） 30/107（28.0）	11.5（8.9-15.2） 32/104（30.8）
log rank p值	0.9172	
无进展生存期（月） 中位值（CI） 截尾率（%）	2.8（1.8-3.1） 25/107（23.4）	3.1（2.8-3.7） 39/104（37.5）
log rank p值	0.770	

全球临床研究（JMEI）和中国临床研究（JMID）的数据综合分析表明在RT（随机并治疗）患者人群中培美曲塞保留多西他赛活性比例为100.9%（95% CI：54.2- 150.5，p= 0.0215）。

JMID研究中，对培美曲塞组总体生存时间进行的亚组分析显示，组织学类型以非鳞状细胞癌为主的患者的中位总生存期（11.7个月）比以鳞状细胞癌为主的患者的中位总生存期（9.7个月）长（HR=0.74，95% CI:0.45- 1.21）。在中国患者分析结果应与全球临床试验中趋势一致。

在药物暴露和安全性上，培美曲塞组与多西他赛组相比需要剂量调整的患者人数较少，与药物相关的CTC 3级或4级不良事件的发生率培美曲塞组显著低于多西他赛组（p=0.003）。培美曲塞组（5例）较多西他赛组（8例）发生与研究药物相关的严重不良反应的人数要少。因严重不良反应而中止研究的患者培美曲塞组1例，多西他赛组2例。8例因不良事件而停药的患者中，培美曲塞组2例，多西他赛组6例。生活质量采用肺癌症状评分量表（LCSS）进行评价，显示培美曲塞组与多西他赛组相比有更多的患者感觉其症状稳定或改善。

恶性胸膜间皮瘤

国外临床研究数据：

为了在接受培美曲塞加顺铂联合治疗的患者与单纯接受顺铂治疗的患者之间比较生存时间，在448例未接受过化疗的恶性胸膜间皮瘤（MPM）患者中开展了一项多中心、随机、单盲试验。培美曲塞的剂量为500mg/m^2，采用10分钟以上静脉给药，在培美曲塞给药结束后大约30分钟开始顺铂给药，剂量为75mg/m^2，采用2小时静脉给药。两药均是在每21天周期的第1天给药。在117例患者接受治疗后，因白细胞和胃肠道毒性而变更了试验方案，此后，所有患者均接受叶酸和维生素B_{12}补充治疗。

在随机入组并接受了试验药物治疗（接受随机化及治疗）的所有患者人群中进行了该试验的主要分析。对根据推荐的补充方案在整个试验治疗过程中接受了叶酸和维生素B_{12}补充治疗（足量补充）的患者中也进行了一项分析。所有患者人群和足量补充患者人群中的结果是相似的。患者的人口统计学特征总结见表15。

表15：MPM试验中的患者特点总结

患者特征	接受随机化及治疗的患者		接受足量补充治疗的患者	
	培美曲塞/顺铂（N=226）	顺铂（N=222）	培美曲塞/顺铂（N=168）	顺铂（N=163）
年龄（岁）				
中位数（范围）	61（29-85）	60（19-84）	60（29-85）	60（19-82）
性别（%）				
男	184（81.4）	181（81.5）	136（81.0）	134（82.2）
女	42（18.6）	41（18.5）	32（19.0）	29（17.8）
种族（%）				
高加索人	204（90.3）	206（92.8）	150（89.3）	153（93.9）
西班牙裔	11（4.9）	12（5.4）	10（6.0）	7（4.3）
亚洲裔	10（4.4）	4（1.9）	7（4.2）	3（1.8）
非洲裔	1（0.4）	0	1（0.6）	0
入组时的分期（%）				
Ⅰ	16（7.1）	14（6.3）	15（8.9）	12（7.4）
Ⅱ	35（15.6）	33（15.0）	27（16.2）	27（16.8）
Ⅲ	73（32.4）	68（30.6）	51（30.5）	49（30.4）
Ⅳ	101（44.9）	105（47.2）	74（44.3）	73（45.3）
未指明	1（0.4）	2（0.9）	1（0.6）	2（1.2）
诊断/组织学[a]（%）				
上皮	154（68.1）	152（68.5）	117（69.6）	113（69.3）
混合型	37（16.4）	36（16.2）	25（14.9）	25（15.3）
肉瘤	18（8.0）	25（11.3）	14（8.3）	17（10.4）
其他	17（7.5）	9（4.1）	12（7.1）	8（4.9）
基线KPS[b]（%）				
70-80	109（48.2）	97（43.7）	83（49.4）	69（42.3）
90-100	117（51.8）	125（56.3）	85（50.6）	94（57.7）

[a] 独立分析证实仅67%患者的组织学诊断为恶性间皮细胞瘤。
[b] Karnof sky 体力状况评分。

表16和图1总结了所有随机化并治疗的患者人群（无论维生素补充治疗状态如何）以及从入组试验开始就接受维生素补充治疗的患者人群的生存时间结果。

表16：在恶性胸膜间皮瘤患者中培美曲塞加顺铂与顺铂的有效性比较

有效性参数	接受随机化及治疗的患者		接受足量补充治疗患者	
	培美曲塞/顺铂（N=226）	顺铂（N=222）	培美曲塞/顺铂（N=168）	顺铂（N=163）
中位总生存期（95% CI）	12.1个月（10.0-14.4）	9.3个月（7.8-10.7）	13.3个月（11.4-14.9）	10.0个月（8.4-11.9）
HR log rank p-值[a]	0.77 0.020		0.75 0.051	

[a] p-值指的是两组之间的比较。

在证实有恶性胸膜间皮瘤组织学诊断的患者（N=303）人群进行的分析中，也得出了相似结果。因为非白人患者数量太少，而无法评估可能的种族差异。然而，女性患者中的疗效（联合治疗组的中位总生存期为15.7个月，顺铂单药治疗组为7.5月）大于男性患者（中位生存时间分别为11个月和9.4个月）。作为探索性分析，尚不清楚该差异是实际存在的或是偶然性结果。

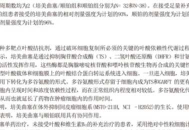


图1：培美曲塞加顺铂组及单纯顺铂组生存时间的Kaplan-Meier 估计值-接受了治疗的所有随机化患者

恶性胸膜间皮瘤的客观肿瘤缓解难以测量，并且也没有普遍接受的缓解标准。但是，根据预先定义的标准，培美曲塞加顺铂组的客观肿瘤缓解率大于顺铂单药治疗组。与对照组相比，培美曲塞加顺铂组的肺功能（用力肺活量）也有改善。

在试验治疗过程中接受了叶酸和维生素B_{12}足量补充的患者人群中，培美曲塞/顺铂组（N= 168）接受治疗的中位周期数为6，顺铂组为4个周期（N= 163）。在试验治疗过程中没有接受过任何叶酸和维生素B_{12}补充治疗的患者人群中，两个治疗组的中位周期数均为2（培美曲塞/顺铂组和顺铂组分别为N= 32和N=38）。在接受足量补充治疗的患者人群中，培美曲塞/顺铂组患者接受的培美曲塞的相对剂量强度为计划的93%，顺铂的剂量强度为计划的94%。顺铂单药治疗组患者接受的剂量强度为计划的96%。

【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）和甘氨酰胺核苷酸甲酰转移酶（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B_{12}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相关。研究中也发现，如果患者基线时的胱硫醚或高半胱氨酸浓度高，那么ANC最低值更低。补充叶酸和维生素B_{12}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- 316.8μg•hr/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≥0.1mg/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结果。

吸收

在426例不同实体瘤癌症患者中，评估了培美曲塞单药剂量范围为0.2~838mg/m^{2}10分钟以上静脉输注后的药代动力学。培美曲塞的总全身暴露量（AUC）和血浆峰浓度（Cmax）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%的剂量以原形回收。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、女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组间的药代动力学。

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100mL/min的患者相比，肌酐清除率为45、50和80mL/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400mg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（325mg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B_{12}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，对于经CYP3A、CYP2D6、CYP2C9和CYP1A2代谢的药物的代谢性清除，培美曲塞不会产生具有临床意义的抑制作用。

【贮藏】

遮光，密闭，在干燥处保存。

【包装】

管制玻璃瓶装，1支/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

YBH00092012

【批准文号】

国药准字H20123010（100mg）
国药准字H20080210（500mg）

【药品上市许可持有人】

企业名称：上海凯茂生物医药有限公司
注册地址：上海市金山工业区月工路1098号

【生产企业】

企业名称：上海凯茂生物医药有限公司
生产地址：上海市金山工业区月工路1098号
邮政编码：201506
联系电话：021-60128558
企业网址：www.chemowanbang.com