

核准日期：2017年09月29日

修改日期：2017年12月22日

修改日期：2018年05月23日

修改日期：2019年08月08日

修改日期：2020年04月26日

修改日期：2020年12月23日

修改日期：

## 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

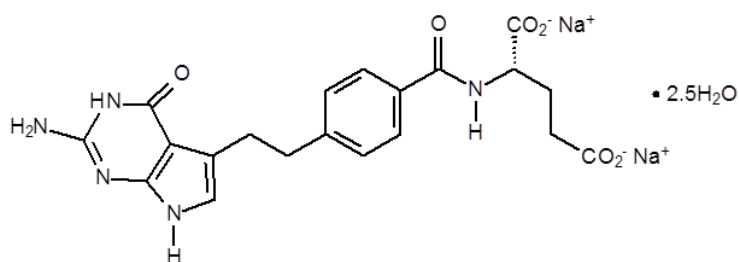
英文名称：Pemetrexed Disodium for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Peimeiqusai Erna

### 【成份】培美曲塞二钠

化学名称：L-谷氨酸，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]-,二钠盐，2.5 水合物

化学结构式：



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>•2.5H<sub>2</sub>O

分子量：516.43

辅料包括：甘露醇、盐酸、氢氧化钠

【性状】本品为白色至淡黄色或微黄绿色的冷冻干燥固体。

### 【适应症】

非小细胞肺癌

本品联合信迪利单抗和铂类用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。

本品联合帕博利珠单抗和铂类用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性的转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）的一线治疗。

本品与顺铂联合，适用于局部晚期或者转移性非鳞状非小细胞肺癌患者的一线化疗。

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的非鳞状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】**

以  $C_{20}H_{21}N_5O_6$  计，（1）100mg（2）500mg

#### **【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。

#### **本品与信迪利单抗和铂类联用：**

##### **非鳞状非小细胞肺癌**

本品的推荐剂量为  $500\text{mg}/\text{m}^2$  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。信迪利单抗给药后、卡铂或顺铂化疗前给予培美曲塞，共四个周期。完成含铂治疗后，给予培美曲塞联合或不联合信迪利单抗治疗，直至疾病进展或毒性不可耐受。请参阅信迪利单抗和卡铂或顺铂的完整说明书信息。

#### **本品与帕博利珠单抗和铂类联用：**

##### **非鳞状非小细胞肺癌**

本品的推荐剂量为  $500\text{mg}/\text{m}^2$  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。帕博利珠单抗给药后、卡铂或顺铂化疗前给予培美曲塞，共四个周期。完成含铂治疗后，给予培美曲塞联合或不联合帕博利珠单抗治疗，直至疾病进展或毒性不可耐受。请参阅帕博利珠单抗和卡铂或顺铂的完整说明书信息。

## 本品与顺铂联用：

### 非鳞状非小细胞肺癌和恶性胸膜间皮瘤

本品的推荐剂量为 500mg/m<sup>2</sup> 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 75mg/m<sup>2</sup> 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/或之后必须接受充分的止吐和适宜的水化治疗（具体给药建议可参见顺铂说明书）。

## 本品单独用药：

### 非鳞状非小细胞肺癌

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 mg/m<sup>2</sup> 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。

## 预防毒性用药

### 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叶酸制剂或含叶酸的复合维生素（350~1000μg）。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直至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<sub>12</sub>（1000μg）肌肉注射，此后每3个周期注射一次。在以后的维生素B<sub>12</sub>注射时，可以与培美曲塞安排在同一天。

### 补充皮质类固醇

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。在培美曲塞给药前一天、给药当天和给药后一天进行地塞米松 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，包括白细胞分类计数（WCC）和血小板计数。每次化疗给药前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）≥1500 个细胞/mm<sup>3</sup>、血小板计数≥100,000 个细胞/mm<sup>3</sup>，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） $\leq 3$  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 $\leq 5$  倍正常值上限是可接受的（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时的剂量调整。顺铂、卡铂、帕博利珠单抗或信迪利单抗剂量调整请参见各药品的说明书信息。

**表 1: 血液学毒性所致培美曲塞（单药或联合用药）和顺铂的剂量调整**

绝对中性粒细胞最低值 $< 500/\text{mm}^3$ 和血小板最低值 $\geq 50,000/\text{mm}^3$	前次剂量的 75% (培美曲塞和顺铂)
血小板最低值 $< 50,000/\text{mm}^3$ ，无论绝对中性粒细胞最低值如何	前次剂量的 75% (培美曲塞和顺铂)
血小板最低值 $< 50,000/\text{mm}^3$ 伴出血 <sup>a</sup> ，无论绝对中性粒细胞最低值如何	前次剂量的 50% (培美曲塞和顺铂)

<sup>a</sup> NCI 的 CTCAE 标准（CTCAE v2.0; NCI, 1998） $\geq$ CTCAE 2 级出血的定义。CTCAE=不良事件通用术语标准。

如果患者发生 $\geq 3$  级的非血液学毒性（不包括神经毒性），应暂停培美曲塞治疗，直至恢复到治疗前水平或低于治疗前水平。应按照表 2 的要求恢复治疗。

**表 2: 非血液学毒性所致培美曲塞（单药或联合用药）和顺铂的剂量调整<sup>a,b</sup>**

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

<sup>a</sup> NCI 的 CTCAE 标准（CTCAE v2.0; NCI, 1998）

<sup>b</sup> 不包括神经毒性

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（单药或联合用药）和顺铂的剂量调整**

CTCAE 分级	培美曲塞剂量 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )	顺铂剂量 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )
0-1	前次剂量的 100%	前次剂量的 100%
2	前次剂量的 100%	前次剂量的 50%

<sup>a</sup> NCI 的 CTCAE 标准（CTCAE 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，应终止培美曲塞治疗，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**

培美曲塞主要是以原药形式通过肾脏排泄消除。在临床试验中，除对所有患者给予的剂量调整建议外，肌酐清除率 $\geq 45\text{mL/min}$  的患者不需要额外剂量调整。肌酐清除率低于  $45\text{mL/min}$  的患者使用培美曲塞治疗的数据不足，因此不推荐这类患者使用培美曲塞（见【药代动力学】）。根据标准 Cockcroft 和 Gault 公式（见下面）计算肌酐清除率，如果患者的肌酐清除率 $<45\text{mL/min}$ ，不推荐培美曲塞给药。

$$\begin{aligned} \text{男:} & \quad \frac{[140 - \text{年龄}] \times \text{实际体重 (kg)}}{72 \times \text{血清肌酐 (mg/dL)}} = \text{mL/min} \\ \text{女:} & \quad \text{男性肌酐清除率估计值} \times 0.85 \end{aligned}$$

### **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。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，未进行特别的研究。

### **配药及给药注意事项**

如同其它有潜在毒性的抗癌药物，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配制静脉输注溶液。
2. 计算培美曲塞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 100mg 培美曲塞用 4.2mL 不含防腐剂的 9mg/mL(0.9%)氯化钠注射液溶解成浓度为 25mg/mL 的培美曲塞溶液。每瓶 500mg 培美曲塞用 20mL 不含防腐剂的 9mg/mL (0.9%) 的氯化钠注射液溶解成浓度为 25mg/mL 的培美曲塞溶液。轻轻旋转药瓶直至粉末完全溶

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. 重新溶解的培美曲塞溶液必须用不含防腐剂的 9 mg/mL (0.9%) 氯化钠注射液进一步稀释至 100 mL，静脉输注 10 分钟以上。
5. 按上述要求配制的培美曲塞溶液适用于聚氯乙烯(PVC)和聚烯烃内里的给药装置和静脉输液袋。
6. 静脉输注前必须观察药液有无颗粒物及颜色变化；如果观察到颗粒物，不能输注。
7. 培美曲塞溶液仅供一次使用。未使用的药品或废弃材料必须按照当地要求进行处理。

### **重新溶解和输注溶液**

按照规定方法配制的培美曲塞重新溶解和输注溶液不含抗菌防腐剂。在冷藏温度下，培美曲塞重新溶解和输注溶液的物理和化学性质可在 24 小时内保持稳定。从微生物生长角度考虑应立即使用。如果没有立即使用，使用者应对使用前的储存时间和条件负责：2°C-8°C 的条件下不超过 24 小时。

### **不相容性**

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和林格氏注射液，因此不应使用这些溶液。因缺少与其它药物的相容性研究，培美曲塞不可与其它药物混合使用。

### **【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的常见不良反应（发生率≥20%）包括呕吐、嗜中性粒细胞减少症、贫血、口腔炎/咽炎、血小板减少症和便秘。

### **国外不良反应信息：**

### **非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）**

### **联合帕博利珠单抗和铂类用于一线治疗**

在 KEYNOTE-189 研究中，培美曲塞联合帕博利珠单抗和铂类未额外增加培美曲塞的不良反应，具体请参阅帕博利珠单抗说明书中【不良反应】项下帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类相关

的不良反应信息。

### 与顺铂联合用于一线治疗

JMDB 研究是一项在未曾接受过化疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中开展的随机(1:1)、开放式的多中心试验，对培美曲塞的安全性进行了评价。患者在每 21 天周期的第 1 日接受了培美曲塞 500mg/m<sup>2</sup> 静脉给药和顺铂 75mg/m<sup>2</sup> 静脉给药 (n=839)，或者在每 21 天周期的第 1 日和第 8 日接受了吉西他滨 1250mg/m<sup>2</sup> 静脉给药以及在第 1 日接受了顺铂 75mg/m<sup>2</sup> 静脉给药 (n=830)。所有患者均充分补充了叶酸和维生素 B<sub>12</sub>。

JMDB 研究排除了东部肿瘤协作组体能状态 (ECOG PS) 2 或以上、存在控制不佳的第三间隙积液潴留、存在不充足的骨髓储备或器官功能，或者计算的肌酐清除率低于 45mL/min 的患者。不能停止使用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药，或者不能使用叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 或糖皮质激素的患者也被从研究中排除。

以下数据反映了 JMDB 研究中 839 名患者的培美曲塞联合顺铂的暴露情况。中位年龄为 61 岁 (范围 26-83 岁)；70% 的患者为男性；78% 为白人，16% 为亚洲人，2.9% 为西班牙裔或拉丁裔，2.1% 为黑人或非裔美国人，<1% 为其他种族；36% 的 ECOG PS 为 0。患者接受的培美曲塞治疗周期中位数为 5。

表 4 提供了 JMDB 研究中 839 名接受培美曲塞联合顺铂治疗的受试者中发生率 ≥5% 的不良反应的频率和严重程度。JMDB 研究未设计用于证实表 4 中列出的培美曲塞组与对照组相比发生具有统计学意义的不良反应率的降低。

**表 4：JMDB 研究中接受培美曲塞联合顺铂化疗且充分接受维生素补充治疗的患者中发生率 ≥5% 的不良反应**

不良反应 <sup>a</sup>	培美曲塞+顺铂(N=839)		吉西他滨+顺铂(N=830)	
	所有级别(%)	3-4 级(%)	所有级别(%)	3-4 级(%)
所有不良反应	90	37	91	53
<b>实验室</b>				
<b>血液学</b>				
贫血	33	6	46	10
嗜中性粒细胞减少症	29	15	38	27
白细胞减少症	18	5	21	8
血小板减少症	10	4	27	13
<b>肾脏</b>				
肌酐升高	10	1	7	1
<b>临床</b>				
<b>全身性症状</b>				

疲劳	43	7	45	5
<b>胃肠道</b>				
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
<b>神经</b>				
感觉神经病变	9	0	12	1
味觉障碍	8	0	9	0
<b>皮肤病学/皮肤</b>				
脱发	12	0	21	1
皮疹/脱屑	7	0	8	1

<sup>a</sup>NCI CTCAE 第 2.0 版。

观察到培美曲塞以下其他不良反应。

#### 发生率 1% ~ 5%

全身性 — 发热性嗜中性粒细胞减少症、感染、发热

一般性紊乱 — 脱水

代谢和营养 — AST 升高、ALT 升高

肾脏 — 肾功能衰竭

眼部疾病 — 结膜炎

#### 发生率 <1%

心血管 — 心律失常

一般性紊乱 — 胸部疼痛

代谢和营养 — 谷氨酰转氨酶（GGT）升高

神经系统 — 运动神经病变

### 以铂类为基础不含培美曲塞的一线化疗后的维持治疗

JMEN 研究是一项在经一线、以铂类为基础的 4 个周期化疗后未出现进展的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中开展的随机（2:1）、安慰剂对照的多中心试验，对培美曲塞的安全性进行了评价。患者每 21 天接受培美曲塞 500mg/m<sup>2</sup> 或匹配的安慰剂静脉给药，直至疾病进展或毒性不可耐受。两个研究组中的患者均充分接受了叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 补充治疗。

JMEN 研究排除了 ECOG PS 为 2 或以上、存在控制不佳的第三间隙积液滞留、存在不充足的骨髓储备和器官功能，或者计算的肌酐清除率低于 45mL/min 的患者。不能停止使用阿司匹林



或其他非甾体类抗炎药,或者不能使用叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 或糖皮质激素的患者也被从研究中排除。

以下数据反映了 JMEN 研究中 438 名患者的培美曲塞暴露情况。中位年龄为 61 岁 (范围 26-83 岁); 73% 的患者为男性; 65% 为白人, 31% 为亚洲人, 2.9% 为西班牙裔或拉丁裔, <2% 为其他种族; 39% 的 ECOG PS 为 0。患者的培美曲塞治疗周期中位数为 5, 培美曲塞的相对剂量强度为 96%。大约一半的患者 (48%) 完成了至少 6 个周期 (21 天为一周期) 的培美曲塞治疗, 23% 患者完成了 10 个或以上周期 (21 天为一周期) 的培美曲塞治疗。

表 5 提供了 JMEN 研究中 438 名接受培美曲塞治疗的患者中发生率≥5% 的不良反应的频率和严重程度。

**表 5: JMEN 研究中接受培美曲塞治疗的患者中发生率≥5% 的不良反应**

不良反应 <sup>a</sup>	培美曲塞(N=438)		安慰剂(N=218)	
	所有级别(%)	3-4 级(%)	所有级别(%)	3-4 级(%)
所有不良反应	66	16	37	4
<b>实验室</b>				
<b>血液学</b>				
贫血	15	3	6	1
嗜中性粒细胞减少症	6	3	0	0
<b>肝脏</b>				
ALT 升高	10	0	4	0
AST 升高	8	0	4	0
<b>临床</b>				
<b>全身性症状</b>				
疲劳	25	5	11	1
<b>胃肠道</b>				
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
<b>感染</b>	5	2	2	0
<b>神经</b>				
感觉神经病变	9	1	4	0
<b>皮肤</b>				
皮疹/脱屑	10	0	3	0

<sup>a</sup> NCI CTCAE 第 3.0 版。

培美曲塞组中对输血 (9.5% vs. 3.2%; 主要为红细胞输注) 和红细胞刺激因子 (5.9% vs. 1.8%) 的需求高于安慰剂组。

在接受培美曲塞治疗的患者中观察到了以下其他不良反应。

#### 发生率 1%~5%

皮肤病学/皮肤 — 脱发、皮肤瘙痒/搔痒

胃肠道 — 便秘

一般性紊乱 — 水肿、发热

血液学 — 血小板减少症

眼部疾病 — 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症、过敏反应/超敏反应

神经 — 运动神经病变

肾脏 — 肾功能衰竭

#### 培美曲塞联合铂类药物一线化疗后的维持治疗

PARAMOUNT 研究是一项在经一线培美曲塞联合顺铂化疗 4 个周期后未出现进展的（病情稳定或缓解）局部晚期或转移性 NSCLC 患者中开展的随机（2:1）、安慰剂对照研究，对培美曲塞的安全性进行了评价。在每 21 天周期的第 1 日，患者被随机静脉给予培美曲塞 500mg/m<sup>2</sup> 或匹配的安慰剂，直至疾病进展或毒性不可耐受。两个研究组中的患者均接受了叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 补充治疗。

PARAMOUNT 研究排除了 ECOG PS 为 2 或以上、存在控制不佳的第三间隙积液潴留、存在不充足的骨髓储备和器官功能，或者计算的肌酐清除率低于 45mL/min 的患者。不能停止使用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药，或者不能使用叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 或糖皮质激素的患者也被从研究中排除。

以下数据反映了 PARAMOUNT 研究中 333 名患者的培美曲塞暴露情况。中位年龄为 61 岁（范围 32 至 83 岁）；58% 的患者为男性；94% 为白人，4.8% 为亚洲人，<1% 为黑人或非裔美国人；36% 的 ECOG PS 为 0。培美曲塞组和安慰剂组的维持治疗周期中位数为 4。培美曲塞组中 3.3% 的患者和安慰剂组中 0.6% 的患者因不良反应而降低剂量。培美曲塞组中 22% 的患者和安慰剂组中 16% 的患者因不良反应而推迟给药。

表 6 提供了 PARAMOUNT 研究中 333 名接受培美曲塞治疗的患者中发生率 ≥5% 的不良反应的频率和严重程度。

**表 6: PARAMOUNT 研究中接受培美曲塞治疗的患者中发生率≥5%的不良反应**

不良反应 <sup>a</sup>	培美曲塞 (N=333)		安慰剂 (N=167)	
	所有级别(%)	3-4 级(%)	所有级别(%)	3-4 级(%)
所有不良反应	53	17	34	4.8
<b>实验室</b>				
<b>血液学</b>				
贫血	15	4.8	4.8	0.6
嗜中性粒细胞减少症	9	3.9	0.6	0
<b>临床</b>				
<b>全身症状</b>				
疲劳	18	4.5	11	0.6
<b>胃肠道</b>				
恶心	12	0.3	2.4	0
呕吐	6	0	1.8	0
粘膜炎/口腔炎	5	0.3	2.4	0
<b>一般性紊乱</b>				
水肿	5	0	3.6	0

<sup>a</sup> NCI CTCAE 第 3.0 版。

培美曲塞组中对红细胞（13% vs. 4.8%）和血小板（1.5% vs. 0.6%）输注以及红细胞刺激因子（12% vs. 7%）和粒细胞集落刺激因子（6% vs. 0%）的需求高于安慰剂组。

观察到以下其他 3 级或 4 级不良反应在培美曲塞组中发生的更频繁。

#### 发生率 1%至<5%

血液/骨髓 — 血小板减少症

一般性紊乱 — 发热性嗜中性粒细胞减少症

#### 发生率<1%

心血管 — 室性心动过速、晕厥

一般性紊乱 — 疼痛

胃肠道 — 胃肠道梗阻

神经系统 — 抑郁症

肾脏 — 肾功能衰竭

血管 — 肺栓塞

#### 既往化疗后复发性的二线治疗

JMEI 研究是一项在以铂类为基础的化疗后发生疾病进展的患者中开展的随机（1:1）、开放式的活性对照试验，对培美曲塞的安全性进行了评价。患者在每 21 天周期的第 1 日接受了培美曲塞 500mg/m<sup>2</sup> 静脉给药或多西他赛 75mg/m<sup>2</sup> 静脉给药。培美曲塞组中所有患者均接受了叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 补充治疗。

JMEI 研究排除了 ECOG PS 为 3 或以上、存在控制不佳的第三间隙积液滞留、存在不充足的骨髓储备和器官功能，或者计算的肌酐清除率低于 45mL/min 的患者。不能停止使用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药，或者不能使用叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 或糖皮质激素的患者也被从研究中排除。

以下数据反映了 JMEI 研究中 265 名患者的培美曲塞暴露情况。中位年龄为 58 岁（范围 22 至 87 岁）；73% 的患者为男性；70% 为白人，24% 为亚洲人，2.6% 为黑人或非裔美国人，1.8% 为西班牙裔或拉丁裔，<2% 为其他种族；19% 的 ECOG PS 为 0。

表 7 提供了 JMEI 研究中 265 名接受培美曲塞治疗的患者中发生率≥5% 的不良反应的频率和严重程度。JMEI 研究未设计用于证实表 7 中列出的培美曲塞组与对照组相比发生具有统计学意义的不良反应率的降低。

**表 7: JMEI 研究中接受培美曲塞并充分接受补充治疗的患者中发生率≥5% 的不良反应**

不良反应 <sup>a</sup>	培美曲塞(N=265)		多西他赛(N=276)	
	所有级别(%)	3-4 级(%)	所有级别(%)	3-4 级(%)
<b>实验室</b>				
<b>血液学</b>				
贫血	19	4	22	4
白细胞减少症	12	4	34	27
嗜中性粒细胞减少症	11	5	45	40
血小板减少症	8	2	1	0
<b>肝脏</b>				
ALT 升高	8	2	1	0
AST 升高	7	1	1	0
<b>临床</b>				
<b>胃肠道</b>				
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
<b>全身性症状</b>				
疲劳	34	5	36	5

发热	8	0	8	0
<b>皮肤病学/皮肤</b>				
皮疹/脱屑	14	0	6	0
皮肤瘙痒	7	0	2	0
脱发	6	1	38	2

<sup>a</sup> NCI CTCAE 第 2.0 版。

在随机接受培美曲塞治疗的患者中观察到了以下其他不良反应。

#### 发生率 1%~5%

全身性 — 腹痛、过敏反应/超敏反应、发热性嗜中性粒细胞减少症、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

#### 发生率 <1%

心血管 — 室上性心律失常

肾脏 — 肾功能衰竭

### 间皮瘤

JMCH 研究是一项在既往未接受过化疗的恶性胸膜间皮瘤患者中开展的随机 (1:1)、单盲研究，对培美曲塞的安全性进行了评价。患者在每 21 天周期的第 1 日接受了培美曲塞 500mg/m<sup>2</sup> 联合顺铂 75mg/m<sup>2</sup> 静脉给药，或者在每 21 天周期的第 1 日接受了顺铂 75mg/m<sup>2</sup> 静脉给药，直至疾病进展或毒性不可耐受。在 226 名接受了至少 1 剂培美曲塞联合顺铂治疗的患者和 222 名接受了至少 1 剂顺铂单药治疗的患者中对安全性进行了评估。在 226 名接受了培美曲塞联合顺铂治疗的患者中，74% (n=168) 在研究治疗期间充分接受了叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 补充治疗，14% (n=32) 从未接受补充治疗，12% (n=26) 部分接受了补充治疗。

JMCH 研究排除了卡氏评分 (KPS) 低于 70、存在不充足的骨髓储备和器官功能，或者计算的肌酐清除率低于 45mL/min 的患者。不能停止使用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药的患者也被从研究中排除。

以下数据反映了充分接受叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 补充治疗的 168 名患者的培美曲塞暴露情况。中位年龄为 60 岁 (范围 19 至 85 岁)；82% 为男性；92% 为白人，5% 为西班牙裔或拉丁裔，3.0% 为亚洲人，<1% 为其他种族；54% 的 KPS 为 90-100。培美曲塞/顺铂充分维生素补充组的治疗周期中位数为 6，培美曲塞/顺铂从未使用维生素补充组治疗周期中位数为 2。充分补充组中接受培美曲塞治疗的患者相对剂量强度为研究方案规定的剂量强度的 93%。导致推迟给药的最常见不良反应为嗜中性粒细胞减少症。

表 8 提供了 JMCH 研究中充分补充维生素的培美曲塞治疗患者亚组中发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应的频率和严重程度。JMCH 研究未设计用于证实表 8 中列出的培美曲塞组与对照组相比发生具有统计学意义的不良反应率的降低。

**表 8: JMCH 研究中接受培美曲塞/顺铂治疗的患者中充分补充亚组中发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应<sup>a</sup>**

不良反应 <sup>b</sup>	培美曲塞+顺铂(N=168)		顺铂(N=163)	
	所有级别(%)	3-4 级(%)	所有级别(%)	3-4 级(%)
<b>实验室</b>				
<b>血液学</b>				
嗜中性粒细胞减少症	56	23	13	3
白细胞减少症	53	15	17	1
贫血	26	4	10	0
血小板减少症	23	5	9	0
<b>肾脏</b>				
肌酐升高	11	1	10	1
肌酐清除率降低	16	1	18	2
<b>临床</b>				
<b>眼部异常</b>				
结膜炎	5	0	1	0
<b>胃肠道</b>				
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
<b>全身性症状</b>				
乏力	48	10	42	9
<b>代谢和营养病症</b>				
脱水	7	4	1	1
<b>神经</b>				
感觉神经病变	10	0	10	1
味觉障碍	8	0	6	0
<b>皮肤病学/皮肤</b>				
皮疹	16	1	5	0
脱发	11	0	6	0

<sup>a</sup> 在 JMCH 研究中，226 名患者接受了至少 1 剂培美曲塞联合顺铂治疗，222 名患者接受了至少 1 剂顺铂治疗。表 8 提供了在研究治疗期间充分接受叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 补充治疗并接受培美曲塞联合顺铂治疗（168 名患者）或单独使用顺铂治疗（163 名患者）的患者亚组的 ADR。

<sup>b</sup> NCI CTCAE 第 2.0 版。

在接受培美曲塞联合顺铂治疗的患者中观察到了以下其他不良反应：

#### 发生率 1%~5%

全身性 — 发热性嗜中性粒细胞减少症、感染、发热

皮肤病学/皮肤 — 荨麻疹

一般性紊乱 — 胸部疼痛

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

#### 基于维生素补充治疗的探索性亚组分析

表 9 提供了 JMCH 研究中未补充维生素（从未补充）的培美曲塞治疗患者的 NCI CTCAE 3 级或 4 级不良反应的频率和严重程度高于从入组开始每日补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的培美曲塞治疗患者（充分补充）的探索性分析的结果。

表 9：JMCH 研究中接受培美曲塞加顺铂联合或不联合充分补充维生素的患者中发生的特定 3/4 级不良反应的探索性亚组分析<sup>a</sup>

3-4 级不良反应	充分补充治疗的患者 N=168(%)	未接受补充治疗的患者 N=32(%)
嗜中性粒细胞减少症/粒细胞减少症	23	38
血小板减少症	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症	0	6
腹泻	4	9

<sup>a</sup> NCI CTCAE 第 2.0 版。

以下不良反应在充分补充维生素患者中比从未补充维生素患者中发生的更频繁：

- 高血压（11% vs. 3%），
- 胸部疼痛（8% vs. 6%），
- 血栓形成/栓塞（6% vs. 3%）。

#### 其它临床试验不良反应信息

败血症，伴或不伴中性粒细胞减少症，包括致死性病例：1%

重度食管炎，导致住院：<1%

## 国外上市后不良反应信息

在培美曲塞上市使用中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，也无法明确与药物暴露之间的因果关系。

血液和淋巴系统 — 免疫介导性溶血性贫血

胃肠道 — 结肠炎、胰腺炎

一般性紊乱和给药部位异常 — 水肿

创伤、中毒和手术并发症 — 放疗回忆反应

呼吸系统 — 间质性肺炎

皮肤 — 严重和致死性大疱性皮肤疾病、Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症

## 中国患者不良反应总结：

培美曲塞与信迪利单抗和铂类联合用于非鳞状非小细胞肺癌患者一线治疗（ORIENT-11 研究）时，最常见的不良反应（发生率 $\geq 20\%$ ）为贫血、中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、血小板计数降低、恶心、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、食欲下降、乏力、呕吐。

表 10 报告了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 $\geq 2\%$ 的可能与试验药物相关的患者最高 CTCAE 3 级或 4 级毒性。

表 10：JMID 研究发生率 $\geq 2\%$ 的可能与试验药物相关的患者最高 CTCAE 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 <sup>a</sup>
所有不良事件	22(20.8)	41 (40.2)	0.003
<b>实验室</b>			
贫血	7 (6.6%)	3 (2.9%)	0.333
白细胞减少症	4 (3.8%)	21 (20.6%)	<0.001
嗜中性粒细胞/粒细胞减少症	5 (4.7%)	29 (28.4%)	<0.001
血小板减少症	7 (6.6%)	0 (0.0%)	0.014
<b>非实验室</b>			
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；CTCAE=不良事件通用术语标准

<sup>a</sup> 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。

在中国开展的既往未接受化疗的非鳞状非小细胞肺癌患者一线治疗研究（JMIL）中，共有 252



例接受至少一剂试验药物治疗。培美曲塞联合顺铂（AC）组 125 例，吉西他滨联合顺铂（GC）组 127 例。总体上，AC 耐受性较好。两治疗组的患者接受的治疗周期数相似（两组的中位数为 6 个周期），而 AC 组所需要的剂量调整较少。AC 组发生至少一起 3 或 4 级不良事件的患者数显著性少于 GC 组（63 [50.4%] vs. 84 [66.1%]； $p=0.015$ ）。而且，AC 组（43.2%）中  $\geq 1$  起可能与药物相关的 3 或 4 级不良事件的患者比例显著性低于 GC 组（55.9%）（ $p=0.045$ ）。尤其是，AC 组中患者贫血（50 [40.0%] vs. 76 [59.8%]； $p=0.002$ ）、血小板减少症（50 [40.0%] vs. 76 [59.8%]； $p=0.002$ ）和皮疹（4 [3.2%] vs. 15 [11.8%]； $p=0.015$ ）的发生率显著低于 GC 组中患者。

表 11 列出了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%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 11: JMEN 研究中所有中国随机患者培美曲塞组中大于 5%的患者发生的药物相关不良事件的发生频率

频率 <sup>a</sup>	事件 <sup>b</sup>	培美曲塞 (N=62)		安慰剂 (N=37)	
		所有级别(%)	3和4级(%)	所有级别(%)	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
	白细胞减少症	14.5	0.0	2.7	0.0
	嗜中性粒细胞/粒细胞减少症	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症）	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=不良事件通用术语标准（CTCAE）分级（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；WBC=白细胞。

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 毒性各个分级可参照 CTCAE 标准（3.0 版本，NCI2003）。

## 【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。

禁忌母乳喂养（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

禁忌同时接种黄热病疫苗（参见【药物相互作用】）。

## 【注意事项】

### 需要补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub>

为减少与治疗相关的毒性，必须指导接受培美曲塞治疗的患者补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 作为预防措施（见【用法用量】）。预先给予叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 后的患者，报告的毒性较低，3/4 级血液学毒性和非血液学毒性降低如嗜中性粒细胞减少症、发热性嗜中性粒细胞减少症和伴 3/4 级嗜中性粒细胞减少性感染。

### 补充皮质类固醇

未接受皮质类固醇前驱治疗的患者中曾经报告皮肤反应。地塞米松（或同等药物）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症、血小板减少症和贫血（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。治疗期间应当监测患者是否发生骨髓抑制，在绝对嗜中性粒细胞计数（ANC）恢复到 $\geq 1500$  个细胞/mm<sup>3</sup> 和血小板恢复到 $\geq 100,000$  个细胞/mm<sup>3</sup> 之前，不应当给予患者培美曲塞治疗。应根据前一个周期中的最低绝对中性粒细胞（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

因试验中肌酐清除率 $< 45\text{mL/min}$  的患者数量有限，无法得出剂量建议。因此，肌酐清除率 $< 45\text{mL/min}$  的患者不推荐接受培美曲塞（见【用法用量】）。

使用培美曲塞单药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。在上市后使用培美曲塞单药或与其他化疗药物联用的患者中，同样有报告肾源性尿崩症和肾小管坏死。大部分在停止培美曲塞给药后得到控制。应定期监测患者是否出现急性肾小管坏死、肾功能减退和肾源性尿崩症的体征和症状（如高钠血症）。

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），在培美曲塞给药前 2 天内、给药当天和给药后 2 天，应当避免服用非甾体抗炎药（NSAIDs）如布洛芬和阿司匹林（>1.3g/天）。轻至中度肾功能不全患者在培美曲塞给药前至少 5 天内、给药当天和给药后至少 2 天应当避免服用消除半衰期长的 NSAIDs（见【药物相互作用】）。

## 生育

有生育可能性的女性患者在培美曲塞治疗期间必须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。

## 其它

第三间隙积液，例如胸水或腹水，对培美曲塞的影响还不完全清楚。采用培美曲塞治疗伴有稳定第三间隙积液的 31 位实体瘤患者的一项 2 期研究显示，与无第三间隙积液收集的患者相比，培美曲塞剂量标准化的血浆浓度或清除率没有差异。因此培美曲塞治疗前应当考虑引流第三间隙积液，但也可能并不需要。

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止吐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药物联合给药时出现。报告这些事件的大多数患者存在已有的心血管风险因素。

癌症患者中免疫抑制状态很常见。因此，不建议同时接种减毒活疫苗（见【禁忌】和【药物相互作用】）。

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，使用其他放疗增敏药物时应当谨慎。在几周或几年前接受放射治疗的患者中曾经报告过放射治疗回忆反应的病例。

本品 100mg 每瓶含不少于 1mmol（23mg，以游离钠计算）的钠，本品 500mg 每瓶含约 54mg 钠，限钠饮食患者应该注意这点。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

妊娠

没有关于妊娠女性使用培美曲塞的数据，但怀疑培美曲塞与其它抗代谢药物一样，在妊娠期给药能导致严重的新生儿缺陷。动物试验证明有生殖毒性（见【药理毒理】）。培美曲塞不应当在妊娠期间使用，除非在慎重考虑母亲的需要和对胎儿的风险后明确需要（见【注意事项】）。

哺乳期妇女

尚不清楚培美曲塞是否能从乳汁中分泌，不排除可能会对哺乳婴儿产生不良反应。在培美曲塞治疗期间和末次给药后一周内必须停止哺乳。（见【禁忌】）

### 【儿童用药】

尚未确定培美曲塞在恶性胸膜间皮瘤和非小细胞肺癌儿科患者中的安全性和有效性。

### 【老年用药】

在临床试验中，与年龄小于 65 岁的患者相比，没有迹象表明 65 岁或 65 岁以上的患者发生不良事件的风险增加。除对所有患者给予的减量建议外，不需要在 65 岁或以上患者中减少剂量（见【用法用量】）。

### 【药物相互作用】

#### 非甾体类抗炎药 (NSAIDs)

在肾功能正常的患者中（肌酐清除率 $\geq 80$  mL/min），高剂量的非甾体抗炎药（NSAIDs，例如布洛芬 $> 1600$ mg/天）和较高剂量的阿司匹林（ $\geq 1.3$ g/天）可能降低培美曲塞的清除，增加培美曲塞不良事件的发生率。因而，在肾功能正常的患者中（肌酐清除率 $\geq 80$  mL/min），较高剂量的 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（肌酐清除率 $\geq 45-79$  mL/min），在接受培美曲塞给药前 2 天、给药当天和给药后 2 天中，应当避免培美曲塞与较高剂量的 NSAIDs（例如布洛芬）或阿司匹林同时给药。

因为没有培美曲塞与半衰期较长的 NSAIDs（如吡罗昔康或罗非昔布）潜在相互作用的数据，正在使用此类 NSAIDs 的轻中度肾功能不全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 NSAIDs 伴随给药，应对患者进行密切的毒性监测，尤其是骨髓抑制和胃肠道毒性。

#### 肾毒性药物

培美曲塞主要以原形药物经肾脏清除，主要通过肾小管分泌清除，较小程度上通过肾小球过滤。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。同时给予由肾小管排泄的其它药物（例如丙磺舒、青霉素）也可能导致培美曲塞的清除延迟。当这些药物与培美曲塞联合给药时应当谨慎。如有必要，应当密切监测肌酐清除率。

### **经细胞色素 P450 酶代谢的药物**

培美曲塞的肝脏代谢有限。来自体外人肝脏微粒体试验的结果表明，培美曲塞对通过 CYP3A、CYP2D6、CYP2C9 和 CYP1A2 代谢药物的代谢清除不会产生有临床意义的抑制。

### **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的患者，由于疾病期间个体的抗凝状态可变性很高，并且口服抗凝药和抗癌化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，不建议同时接种减毒活疫苗，可能有致命的全身性疾病风险。在潜在疾病已引起免疫抑制的患者中，风险会增加。如有灭活疫苗应使用灭活疫苗（如脊髓灰质炎）。

### **【药物过量】**

培美曲塞过量报告的症状包括嗜中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、粘膜炎、多发性感觉神经病变和皮疹。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症、血小板减少症和贫血。此外，也可见到伴或不伴发热的感染、腹泻和/或粘膜炎。发生疑似药物过量时，患者应进行血细胞计数监测，必要时接受支持治疗。在处理培美曲塞用药过量时应考虑使用亚叶酸钙 / 叶酸。

### **【药理毒理】**

#### **药理作用**

培美曲塞是一种多靶点抗癌叶酸拮抗剂，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）和甘氨酸核糖核苷酸甲酰转移酶（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。培美曲塞进入细胞后，在叶酰聚谷氨酸合成酶的作用下转化为聚谷氨酸形式。聚谷氨酸形式存留于细胞内成为 TS 和 GARFT 的更有效的抑制剂。

聚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。聚谷氨酸化代谢物在肿瘤细胞内的半衰期延长，从而延长药物在肿瘤细胞内的作用时间。

### **毒理研究**

**遗传毒性：**培美曲塞小鼠体内微核试验结果为阳性，Ames 试验和中国仓鼠卵细胞体外染色体畸变试验的结果为阴性。

### **生殖毒性：**

雄性小鼠腹腔注射培美曲塞 $\geq 0.1\text{mg/kg/天}$ （按体表面积计算，约为临床推荐剂量的 0.006 倍）可导致生育力下降、精子减少和睾丸萎缩。比格犬进静脉推注培美曲塞 9 个月后，可观察到睾丸变化（生精上皮变性/坏死），提示培美曲塞可能损害雄性生育能力。尚未研究对雌性生育能力的影响。

培美曲塞对小鼠具有致畸性。妊娠小鼠于器官形成期每日静脉注射培美曲塞（按体表面积计算，约为人用剂量  $500\text{mg/m}^2$  的 0.03 倍）可增加胎仔畸形的发生率（腭裂、吐舌、肾脏增大或畸形、腰椎融合）。按体表面积计算，相当于或高于人用剂量（ $500\text{mg/m}^2$ ）的 0.0012 倍剂量的培美曲塞可导致剂量依赖性的发育延迟增加（踝骨和头盖骨不完全骨化及胎仔重量降低）。

**致癌性：**尚未进行培美曲塞致癌性研究。

### **【药代动力学】**

培美曲塞药代动力学评价在 426 例多种实体瘤的患者中进行，采用单药治疗，剂量为  $0.2\text{-}838\text{mg/m}^2$ ，静脉滴注 10 分钟以上。培美曲塞的稳态分布容积为  $9\text{L/m}^2$ 。体外研究显示，培美曲塞的血浆蛋白结合率约为 81%。不同程度的肾功能损害对结合率没有明显影响。培美曲塞的肝脏代谢有限。培美曲塞主要通过尿路排泄，在给药后的 24 小时内，70%-90%的培美曲塞以原药形式从尿中排出。体外研究表明，培美曲塞由 OAT3（有机阴离子转运蛋白 3）主动分泌。对于肾功能正常的患者（肌酐清除率为  $90\text{mL/min}$ ），培美曲塞总系统清除率为  $91.8\text{mL/min}$ ，血浆中的消除半衰期为 3.5 小时。患者间的清除率变异性不大，为 19.3%。随着剂量的增加，培美曲塞总全身暴露水平（AUC）和最大血浆浓度会成比例增加。在多个治疗周期中，培美曲塞的药代动力学保持一致。

根据群体药代动力学分析，年龄（26 至 80 岁）和性别对培美曲塞的全身暴露量无具有临床意义的影响。

培美曲塞的药代动力学性质不受顺铂同时给药的影响。口服叶酸和肌肉注射维生素 B<sub>12</sub> 补充治疗不影响培美曲塞的药代动力学。

在 22 名年龄 4 至 18 岁（平均年龄 12 岁）的患者中（13 名男性和 9 名女性）对剂量范围 400 至 2480mg/m<sup>2</sup> 的培美曲塞的单次给药药代动力学进行了评价。培美曲塞暴露量（AUC 和 C<sub>max</sub>）似乎随着剂量的升高而成比例升高。儿科患者中平均清除率（2.30L/h/m<sup>2</sup>）和半衰期（2.3 小时）与成年患者相似。

**【贮藏】** 密闭，室温保存。

**【包装】** 玻璃瓶包装，1 瓶/盒

**【有效期】** 24 个月

**【执行标准】** YBH02202017

**【批准文号】** 100mg 国药准字 H20173302；500mg 国药准字 H20173301

**【药品上市许可持有人】**

名 称：四川汇宇制药股份有限公司

地 址：四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢

邮政编码：641000

电话号码：028-86021875

传真号码：028-83150922

药物警戒：0832-8808022

网 址：<http://www.huiyupharma.com>

如有问题可与上市持有人联系

**【生产企业】**

生产企业：四川汇宇制药股份有限公司

生产地址：四川省内江市市中区汉阳路 333 号 3 幢

电 话：0832-8808045