

## 普来乐（ 注射用培美曲塞二钠 ）



### 【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

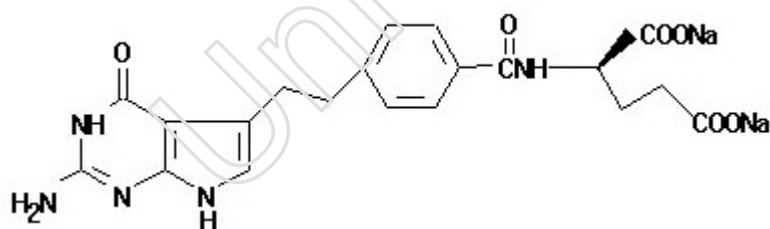
汉语拼音：Zhusheyong Peimeiqusaierna

### 【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-1H-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】

本品为类白色或淡黄色疏松块状物或粉末。

### 【适应症】

适用于与顺铂联合治疗无法手术的恶性胸膜间皮瘤。

### 【规格】

0.2g。

### 【用法用量】

培美曲塞应在有抗肿瘤化应用经验的合格医师指导下使用，只能用于静脉滴注，其溶液配制必须依照“静脉滴注溶液配制”的说明进行。

培美曲塞联合顺铂用于治疗恶性胸膜间皮瘤的推荐剂量为每21天500mg/m<sup>2</sup>，滴注10分钟，顺铂的推荐剂量为75mg/m<sup>2</sup>滴注超过2小时，应在培美曲塞给药结束30分钟后再给予顺铂滴注，接受顺铂治疗要有水化方案。具体可参见顺铂说明书。

预服药物：

皮质类固醇—未预服皮质类固醇药物的患者，应用培美曲塞皮疹发生率较高。

预服地塞米松（或相似药物）可以降低皮肤反应的发生率及其严重程度。给药方法：地塞米松4mg 口服每日2次，培美曲塞给药前1天、给药当天和给药后1天连服3天。

维生素补充—为了减少毒性反应，培美曲塞治疗必须同时服用低剂量叶酸或其他含有叶酸的复合维生素制剂。服用时间：第一次给予培美曲塞治疗开始前7天至少服用5次日剂量的叶酸，一直服用整个治疗周期，在最后1次培美曲塞给药后21天可停药。患者还需在第一次培美曲塞给药前7天内肌肉注射维生素B12一次，以后每3个周期肌注一次，以后的维生素B12给药可与培美曲塞用药在同一天进行。叶酸给药剂量：350~1000μg，常用剂量是400μg；维生素B12剂量1000μg（参见【注意事项】项下的“警告”部分）。

实验室检查监测和推荐的剂量调整方法：

监测—所有准备接受培美曲塞治疗的患者，用药前需完成包括血小板计数在内的血细胞检查，给药后需监测血细胞最低点及恢复情况，临床研究时每周期的开始、第8天和第15天需检查上述项目。患者必须在中性粒细胞≥1500/mm<sup>3</sup>、血小板≥100,000cells/mm<sup>3</sup>、肌酐清除率≥45ml/min时，才能开始培美曲塞治疗。每周期治疗需进行肝功能和肾功能的生化检查。

推荐剂量调整方法—根据既往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。患者如果21天周期仍未从不良反应中恢复，治疗应延迟进行。等待患者恢复后，按照表1、表2、表3的要求进行治疗。

表1：出现血液学毒性时培美曲塞（单药或联合用药）顺铂的剂量调整

中性粒细胞最低值 <500/mm <sup>3</sup> 和血小板最低值 ≥50,000/mm <sup>3</sup>	原剂量的75%（两药）
血小板最低值 <50,000/mm <sup>3</sup> 无论中性粒细胞最低值如何	原剂量的50%（两药）

如果患者发生≥3度的非血液学毒性（不包括神经毒性）时（不包括3度转氨酶上升），应停止培美曲塞治疗，直至恢复到疗前水平或稍低于疗前水平。再次开始治疗。按照表2的要求进行治疗。

表2：出现非血液学毒性时培美曲塞（单药或联合用药）和顺铂的剂量调整 a b

	培美曲塞剂量 (mg/m <sup>2</sup> )	顺铂剂量 (mg/m <sup>2</sup> )
除粘膜炎之外的3度或4度非血液学毒性	原剂量75%	原剂量75%
需要住院的腹泻（不分级别）或3度、4度腹泻	原剂量75%	原剂量75%
3度或4度粘膜炎	原剂量50%	原剂量100%

a NCI 的 CTC 标准

b 不包括神经毒性

c 不包括3度转氨酶升高

出现神经毒性：培美曲塞和顺铂的剂量调整见表3。如果出现3度或4度神经毒性，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

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

如果患者经历2次剂量调整后，再次出现3/4血液学或非血液学毒性（不包括3度转氨酶升高），应停止培美曲塞治疗，如果出现3度或4度神经毒性，应立即停止治疗。

老年患者一年龄≥65岁的患者除上述的剂量调整方案外无需特殊调整。

儿童 不推荐儿童应用培美曲塞，儿童用药的安全性和有效性尚未确定。

肾功能不全患者一只要患者肌酐清除率≥45ml/min，按照所有患者的剂量调整方法进行，无特殊剂量调整方法。肌酐清除率低于45ml/min 的剂量调整方法尚未确定。因此，当按照 Cockcroft-Gault 公式计算或用 Tc99m-DPTA 血清清除方法计算肾小球滤过率后算得的肌酐清除率<45ml/min 时，不应给予培美曲塞治疗。

$[140 - \text{年龄}] \times \text{实际体重 (kg)}$

男性： = ml/min

$72 \times \text{血清肌酐 (mg/dL)}$

女性：男性肌酐清除率×0.85

肌酐清除率<80ml/min 的患者，如果培美曲塞同时合并非甾体类抗炎药应用应提高警惕密切监测。（参见【药物相互作用】）。

肝功能不全患者一培美曲塞不经肝脏代谢。肝功能不全的剂量调整参见表2。（参见【注意事项】项下“肝功能不全的患者”部分）。

#### 【配药及给药注意事项】

1、培美曲塞是一种抗肿瘤药物，与其它有潜在毒性的抗肿瘤药一样，处置与配置培美曲塞时需特别小心，建议使用手套。如果培美曲塞注射液接触到皮肤，立即用肥皂和水彻底清洗。如果培美曲塞注射液接触到粘膜，用水彻底清洗。处置抗癌药目前没有统一的推荐标准。

2、培美曲塞无特效解毒剂。到目前为止，有几例培美曲塞注射液外渗的报告，但研究者均认为并不严重。培美曲塞外渗处理可按照对非糜烂剂处理的常规方法进行。

#### 【静脉滴注溶液的配制】

1. 配制过程应无菌操作。

2. 计算本品用药剂量及用药支数。每支药含有200mg 培美曲塞。

3. 用适量0.9%氯化钠注射液（不含防腐剂）溶解本品，形成浓度为25mg/ml 的溶液，慢慢旋转直至粉末完全溶解，得到的溶液应为澄清，颜色为无色至黄色或黄绿色的溶液，pH 值为6.6~7.8。

4. 静脉滴注前观察药液有无沉淀及颜色变化；如果有异样，不应滴注。

5. 复溶的培美曲塞二钠溶液应该用0.9%氯化钠溶液（不含防腐剂）进一步稀释至100ml，输液时间应该超过10分钟。

6. 复溶后的培美曲塞二钠溶液储存在冰箱或室温（15~30℃），无需避光，其物理及化学特性24小时内保持稳定。按照上述方法配制的本品溶液，不含防腐剂。不用部分丢弃。

只建议用0.9%氯化钠溶液（不含防腐剂）稀释本品。培美曲塞不能溶于含有钙的稀释剂，包括林格氏乳酸盐注射液和林格氏注射液。其他稀释液和其他药物能否混合尚未确定，因此不推荐使用。

## 【不良反应】

本品不良反应资料均来自于国外临床研究中所获得的数据。

下表列出了在临床研究中随机接受培美曲塞和顺铂联合治疗的168例恶性胸膜间皮瘤患者及接受顺铂单药治疗的163名恶性胸膜间皮瘤患者中大于5%的不良反应的发生频率和严重程度的统计结果，在这两个试验组中之前未经化疗的患者均补充了充足的叶酸和维生素 B12。

系统器官	发生频率	事件*	培美曲塞/顺铂 (n=168)		顺铂 (n=163)	
			所有%	3-4度%	所有%	3-4度%
血液和淋巴系统	非常常见	中性粒细胞	56.0	23.2	13.5	3.1
		白细胞	53.0	14.9	16.6	0.6
		血红蛋白	26.2	4.2	10.4	0.0
		血小板	23.2	5.4	8.6	0.0
眼睛异常	常见	结膜炎	5.4	0.0	0.6	0.0
胃肠道异常	非常常见	恶心	82.1	11.9	76.7	5.5
		呕吐	56.5	10.7	49.7	4.3
		口炎/咽炎	23.2	3.0	6.1	0.0
		厌食	20.2	1.2	14.1	0.6
		腹泻	16.7	3.6	8.0	0.0
		便秘	11.9	0.6	7.4	0.6
	常见	消化不良	5.4	0.6	0.6	0.0
一般异常	非常常见	疲劳	47.6	10.1	42.3	9.2
新陈代谢营养异常	常见	脱水	6.5	4.2	0.6	0.6
神经系统异常	非常常见	神经/感觉	10.1	0.0	9.8	0.6
	常见	味觉障碍	7.7	0.0	6.1	0.0
肾脏异常	非常常见	肌酐清除率降低	10.7	0.6	9.8	1.2
		肾脏/泌尿系统障碍	16.7	0.6	18.4	2.5
皮肤及皮下组织异常	非常常见	皮疹	16.1	0.6	4.9	0.0
		脱发	11.3	0.0	5.5	0.0

\*不良反应分级参见 NCICTC 2.0 版。

“非常常见”指≥10%；“常见”指>5%和<10%。(本表中列出的所有不良反应发生率均被减少 5%以排除研究者主观认为可能与培美曲塞和顺铂相关)。

随机接受培美曲塞和顺铂治疗的患者，发生率在 1%和 5%之间（包括 5%）的临床相关的毒性反应包括：AST, ALT 和 GGT 升高，感染，发热。中性粒细胞减少性发热，肾衰竭，胸痛和荨麻疹；发生率≤1%的临床相关的毒性反应包括心率失常和运动神经元病。

下表列出了在临床研究中随机接受培美曲塞单药治疗并且补充叶酸和维生素 B12 的 265 名患者及接受多烯紫杉醇单药治疗的 276 名患者中大于 5%的不良反应的发生频率和严重程度的统计结果，在这两个试验组中患者均被诊断为局部晚期或转移性非小细胞肺癌，并经过前期化疗。

系统 器官	发生 频率	事件	培美曲塞/顺铂		顺铂	
			N=265		N=276	
			所有%	3-4度%	所有%	3-4度%
血液和淋巴系统异常	非常	血红蛋白	19.2	4.2	22.1	4.3
		白细胞	12.1	4.2	34.1	27.2
	常见	中性粒细胞/粒细胞	10.9	5.3	45.3	40.2
		血小板	8.3	1.9	1.1	0.4
胃肠道异常	非常	恶心	30.9	2.6	16.7	1.8
		厌食	21.9	1.9	23.9	2.5
		呕吐	16.2	1.5	12.0	1.1
		口炎/咽炎	14.7	1.1	17.4	1.1
	常见	腹泻	12.8	0.4	24.3	2.5
		便秘	5.7	0.0	4.0	0.0
一般异常	非常常见	疲劳	34.0	5.3	35.9	5.4
	常见	发热	8.3	0.0	7.6	0.0
肝胆异常	常见	SGPT (ALT)	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST)	6.8	1.1	0.7	0.0
皮肤及皮下组织异常	非常常见	皮疹/脱屑	14.0	0.0	6.2	0.0
	常见	瘙痒	6.8	0.4	1.8	0.0
		脱发	6.4	0.4	37.7	2.2

\*不良反应分级参见 NCICTC 2.0 版。

“非常常见”指 $\geq 10\%$ ；“常见”指 $>5\%$ 和 $<10\%$ 。（本表中列出的所有不良反应发生率均被减少 5% 以排除研究者主观认为可能与培美曲塞相关）。

随机接受培美曲塞治疗的患者，发生率在 1% 和 5% 之间（包括 5%）的临床相关的毒性反应包括：神经障碍，运动神经元病，腹痛，肌酐升高，中性粒细胞减少性发热，无中性粒细胞减少性感染，变态反应/过敏和多型红斑；发生率 $\leq 1\%$ 的临床相关的毒性反应包括室上性心律失常。

三个经整合的培美曲塞单独给药的 II 期临床研究（n=164）中 3 度和 4 度实验室毒性反应的发生率与上面所列出的培美曲塞单独给药的 III 期临床研究基本相似，除了中性粒细胞减少的发生率（分别为 12.8% 和 5.3%）和丙氨酸转氨酶升高的发生率（分别为 15.2% 和 1.9%）不同，主要是由受试人群不同造成的，因为在 II 期临床研究中包含那些有肝脏转移和/或异常肝功能基线异常的乳腺癌患者，这些患者中有些之前未经过化疗而有些已经过多次化疗。

上市后临床应用中，罕见有结肠炎的报告。

#### 【禁忌】

禁用于对培美曲塞或药品其他成份有严重过敏史的患者。

#### 【注意事项】

##### 警告

**肾功能减低的患者** 培美曲塞主要通过尿路以原药形式排出体外。如果患者肌酐清除率 $\geq 45\text{ml/min}$ ，培美曲塞无需剂量调整。对于肌酐清除率 $<45\text{ml/min}$  的患者，无足够患者的研究资料来给予推荐剂量。因此，对于肌酐清除率 $<45\text{ml/min}$  的患者，不应给予培美曲塞治疗。（参见【用法用量】中的“推荐剂量调整方法”）。

国外临床研究中，曾有一位严重肾功能不全（肌酐清除率  $19\text{ml/min}$ ）的患者，未接受叶酸和维生素 B12 补充治疗，接受单药培美曲塞治疗后，死于药物相关毒性。

**骨髓抑制** 培美曲塞可以引起骨髓抑制，包括中性粒细胞、血小板减少和贫血（参见【不良反应】）。骨髓抑制是常见的剂量限制性毒性，应根据既往治疗周期中出现的最低中性粒细胞、血小板值和最严重非血液学毒性来进行剂量调整。（参见【用法用量】中的“推荐剂量调整方法”）。

**叶酸及维生素 B12 的补充治疗** 接受培美曲塞治疗时应接受叶酸和维生素 B12 的补充治疗，可以预防或减少治疗相关的血液学或胃肠道不良反应。（参见【用法用量】部分）。临床研究显示，给予叶酸和维生素 B12 的补充治疗的患者，接受培美曲塞治疗时总的不良反应发生率降低，包括 3/4 度的血液学毒性以及非血液学毒性，例如中性粒细胞减少、粒细胞减少发热和 3/4 度粒细胞减少性感染。

## 注意事项

### 一般注意事项

培美曲塞应在有抗肿瘤药物应用经验的合格师指导下使用。应在有足够诊断与治疗技术的医疗机构进行培美曲塞治疗，这也可以保证并发症的及时处理。临床研究中看到的治疗相关不良反应均是可以恢复的。给药前未给予类皮质激素预处理的患者出现皮疹。地塞米松（或相似药物）预处理可以降低皮肤反应的发生率及严重程度。（参见【用法用量】部分）

培美曲塞是否导致体液潴留例如胸水或腹水还不清楚。对于临床有明显症状的体液潴留患者，可以考虑培美曲塞用药前进行体腔积液引流。

### 实验室检查

所有准备接受培美曲塞治疗的患者，用药前需完成包括血小板计数在内的血细胞检查和血生化检查，给药后需监测血细胞最低点及恢复情况，临床研究时每周期的开始、第 8 天和第 15 天需检查上述项目。患者需在中性粒细胞 $\geq 1500/\text{mm}^3$ ，血小板 $\geq 100,000\text{cells}/\text{mm}^3$ 、肌酐清除率 $\geq$