

# Alimta

## 愛寧達注射劑

## Pemetrexed

500 mg , 100 mg/vial

專業人員版 | 陳伯鑫撰寫

洪維宏藥師方麗華藥師審閱

### 發展歷史

Pemetrexed (Alimta®)為抗葉酸藥品的一種，其結構與methotrexate較不同，能夠抑制許多葉酸循環中的酵素。主要用於治療局部晚期或轉移性的非鱗狀細胞病變型非小細胞肺癌，和惡性肋膜間質細胞瘤。2004年FDA根據藥物動力學及安全性試驗(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00005636)通過Pemetrexed與cisplatin併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤的適應症，再依據四年後的臨床試驗(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00087711)通過與cisplatin併用於治療非鱗狀細胞病變型非小細胞肺癌，在後續的臨床試驗中，Pemetrexed也成為化療後維持治療的藥物選擇之一。近年來，隨著免疫療法藥物的興起，Pemetrexed於2023年結束的臨床試驗和Pembrolizumab與含鉑化學療法併用的藥物療法，成為轉移性、不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。

ref: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/214657s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214657s000lbl.pdf) Accessed on May 7, 2024

### 常見適應症 (藥物於 2004 年 FDA 允許上市)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量/評論
Metastatic non-squamous NSCLC initial treatment <b>Pemetrexed/ Cisplatin</b> + <b>Pembrolizumab</b> (KEYNOTE-189) 2016-01-15~ 2023-06-22	Phase 3, double-blind, active controlled, RCT n=616(410+216) Pembro- (+/-) With Pemetrexed/ Platinum-chemotherapy	Pembro(+) vs. Pembro(-) *mOS: NR vs. 11.3 (month) HR: 0.49, p-value < 0.0001 *mPFS: 8.8 vs. 4.9 (month) HR: 0.52, p-value < 0.0001 *ORR: 48% vs. 19% CR: 0.5% vs. 0.5% *PR: 47% vs. 18%	(給藥順序) Pembro- 200 mg Pemetrexed 500 mg/m2 Cisplatin 75 mg/m2 or Carboplatin AUC = 5 Q21 days as cycle Followed by Pemetrexed +

			Pembro- IV Q21D 化療加上免疫治療將成為非鱗狀非小細胞肺癌的首選。
Locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC initial treatment <b>Pemetrexed</b> + <b>Cisplatin</b> Scagliotti GV et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(21):3543-3551.	Phase 3, open labelled, RCT, n=1725(862+863) Pemetrexed + cisplatin (AC) vs. Gemcitabine + cisplatin (GC)  Patients: Diagnosed with NSCLC Stage IIIB or Stage IV, without serious cardiac condition.	ORR: 27.1% vs. 24.7% OS: AC was noninferior to GC (mOS, 10.3 v 10.3 months, HR = 0.94; CI, 0.84 to 1.05). <b>mOS in subgroups (months)</b> <b>Adenocarcinoma</b> AC vs GC 12.6 vs 10.9 months <b>large-cell carcinoma</b> 10.4 vs 6.7 months, <b>non-squamous</b> 11.0 vs. 10.1 <b>In contrast,</b> <b>Squamous cell</b> AC vs GC 9.4 vs 10.8 months ADR: grade 3 or 4 nausea more common	Pemetrexed: 500 mg/m <sup>2</sup> IV over 10 minutes + Cisplatin: IV 75 mg/m <sup>2</sup> after Pemetrexed  On Day1 of each 21-day cycle AC對鱗狀非小細胞肺癌不建議。
Treatment of recurrent, metastatic non-squamous NSCLC after prior chemotherapy Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22(9):1589-1597.	Phase 3, open-labelled, RCT, n= 571(283+288) Pemetrexed vs. Docetaxel Patients with stage III or IV NSCLC. Eligible patients: treatment with only one prior chemotherapy regimen for advanced disease. Ineligible pts: Prior docetaxel or pemetrexed treatment, CTC ≥ grade 3 peripheral neuropathy,	Pemetrexed vs. Docetaxel ORR: 8.5% vs. 8.3% mOS in subgroups (months): non-squamous: 9.3 vs. 8.0 HR = 0.89 adenocarcinoma: 9.0 vs. 9.2 HR = 1.09 Large cell: 12.8 vs. 4.5 HR = 0.38 Other: 9.4 vs. 7.9 HR = 0.62	Pemetrexed: 500 mg/m <sup>2</sup> IV as a 10-min infusion on Day1 of each 21-day cycle  Cycles were repeated until disease progression. Pemetrexed 與 Docetaxel 的效果在肺腺癌相當。非鱗狀非小細胞癌、大細胞肺癌的效果要好於Docetaxel

	inability to interrupt NSAIDs, symptomatic or uncontrolled brain metastases		
Initial treatment of malignant pleural mesothelioma <b>Pemetrexed + Cisplatin</b> Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2003;21(14):2636-2644.	Phase 3, single-blinded RCT, n=779(448+331) Pemetrexed + Cisplatin (AC) vs. Cisplatin (P) not amenable to curative surgery. Must be measurable and no brain metastases  <b>Performance status:</b> Karnofsky 70-100% <b>Hematopoietic:</b> ANC > 1,500/mm <sup>3</sup> PLT > 100,000/mm <sup>3</sup> <b>Hepatic:</b> T-bil < 1.5*ULN ALP, AST & ALT < 3*ULN Alb > 3.0 g/dL <b>Renal:</b> CrCl > 45 mL/min	mOS AC vs C 13.3. vs. 10 (months) HR: 0.75	Pemetrexed: 500 mg/m <sup>2</sup> IV over 10 minutes + Cisplatin: IV 75 mg/m <sup>2</sup> over 2 hours after Pemetrexed  On Day1 of each 21-day cycle 確立在肋膜間質細胞瘤的標準聯合治療。

Pembro-: Pembrolizumab, mOS: median Overall Survival, NR: not reached, \*: statistical significance

mPFS: median Progression Free Survival, HR: Hazard Ratio, ORR: Overall response rate, CR: complete response, PR: partial response, ULN: Upper limit of normal

## 作用機轉

利用和葉酸結構相像的特性，干擾葉酸在 DNA 合成過程中的關鍵功能，同時藉由抑制細胞中合成嘌呤和嘧啶的酵素來干擾 DNA 和 RNA 的合成，造成細胞死亡。

## 致吐性及骨髓方面副作用(Alimta 單一藥物使用時)

- 致吐性：低度致吐(有10-30%的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：中度抑制，白血球減少(6-11%)、血小板減少(8% ; 3/4 級 :2%)、貧血(< 20%)、嗜中性球低下合併發燒(1-5%)。

治療前與治療中定期施打維他命B12，治療期間每日服用葉酸，都可以大幅降低藥物引起骨髓抑制與其他的副作用，請務必遵守醫生的指示。

## 注意事項及常見副作用(Alimta 單一藥物使用時)

1. 因免疫力降低，可能增加感染的風險。(5%)
2. 通常白血球的數量會在給藥後8-10天之內達到最低，如果有任何感染的症狀如發燒、冷顫、咳嗽或喉嚨痛等，請盡速就醫。此外，藥物也可能會造成血小板減少及貧血的症狀，請注意身上是否出現小紫斑，或小出血點，可能會比較容易感到疲勞。
3. 心血管方面副作用：胸痛(<5%)、水腫(1-5%)。
4. 皮膚系統副作用：脫屑 (≤14%)、皮疹 (≤14%)、脫髮 (6%)、多形性紅斑 (<5%)、皮癢 (7%)。口服類固醇dexamethasone 4 毫克，每天 2 次，連續 3 天，從治療前一天開始，以減少皮膚反應。
5. 胃腸系統副作用：食慾不振 ( 19%至 22% )、腹瀉 ( 5%至 13%; 3/4 級 : 1% )、噁心 ( 12%至 31%; 3/4 級 : ≤3% )、口腔黏膜破損 ( ≤15%; 3/4 級 : ≤1% )、嘔吐 ( 6%至 16%; 3/4 級 : 2% )、味覺改變(1-10%)、腹痛 (1% 到 5%)、便秘 (6%)。
6. 肝臟方面副作用：肝功能指數升高(8-10%)，停藥後可恢復。
7. 神經系統副作用：疲勞 ( 18%至 34% )、感覺神經病變(1-10%)。
8. 眼睛方面副作用：結膜炎 ( ≤5% )、淚液增加 ( 1%至 < 5% )。
9. 腎臟方面副作用：腎功能指數升高(1-11%)，多補充水分，可降低腎功能的指數升高

10. 其他方面副作用：發燒(1-8%)，發燒時如有身體不適，請馬上就醫。

### 劑量調整

- 常用劑量：500 mg/m<sup>2</sup> 靜脈輸注10分鐘，以21天為一周期，於第1天給藥。接受治療的所有病患皆須補充維生素，包括葉酸和維生素B12。
- 腎功能不全劑量調整：
  - CrCl < 60 mL/min：無須劑量調整
  - CrCl > 45 mL/min：無須劑量調整，但會增加腸胃道、腎臟、和血液毒性等副作用
  - CrCl < 45 mL/min：不建議使用，持續的低劑量使用會增加血液毒性
- 肝功能不全劑量調整: 無須劑量調整
- 肥胖病人：若BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>，使用病人的真實體重做劑量的計算，並密切監測副作用

### 警告/注意事項與不良反應有關的處理(Alimta 單一藥物使用時)

骨髓抑制	
ANC < 500 / mm <sup>3</sup> 和 血小板 > 50,000 / mm <sup>3</sup> 或 血小板 < 50,000 但沒有出血情形	減少 75%前次給藥劑量
血小板數量 < 50,000 / mm <sup>3</sup> 伴隨出血	減少 50%前次給藥劑量
減少兩次劑量後仍出現等級三以上的骨髓抑制副作用	暫停給藥
非血液毒性的副作用	
除了黏膜炎和神經毒性以外任何等級三以上的副作用 或 需要住院治療程度的腹瀉	減少 75%前次給藥劑量
等級三以上的黏膜發炎	減少 50%前次給藥劑量
腎毒性	暫停給藥直到 CrCl 回到 45 mL / min 以上
等級三以上的神經毒性	暫停給藥

減少兩次劑量後仍出現等級三以上的非血液毒性副作用	暫停給藥
嚴重到足以威脅生命的皮膚毒性	暫停給藥
間質性肺炎	暫停給藥

- 骨髓抑制：Pemetrexed可能引起嚴重的骨髓抑制，包括貧血、嗜中性白血球減少、血小板減少和/或全血細胞減少；是一種劑量限制性的副作用。嚴重的骨髓抑制可能需要輸血，或導致感染。預防性給予葉酸和維生素B12補充劑是為了減少血液毒性和嗜中性白血球低下合併發燒；在第一次給予Pemetrexed的一周前開始補充，並在最後一次Pemetrexed劑量給予後繼續補充21天（沒有接受維生素補充的患者發生骨髓抑制的風險更高）
- 皮膚反應：可能發生嚴重且會致命的水泡性、起泡性、和脫皮型皮膚毒性，必須預防性的給予類固醇(如：Dexamethasone)來減少發生率和嚴重程度。Pemetrexed也有極低的可能發生史蒂芬強生症候群(Stevens Johnson Syndrome, SJS)或表皮壞死。
- 胃腸道毒性：可能發生胃腸道毒性；必須預防性的葉酸和維生素B12補充劑減少胃腸道毒性。在第一次給予Pemetrexed的一周前開始補充，並在最後一次Pemetrexed劑量給予後繼續補充21天。
- 過敏：Pemetrexed可能引起過敏反應。
- 腎毒性：Pemetrexed主要通過腎臟排除，可能引起嚴重（並可能致命的）腎毒性（單獨給予Pemetrexed或與其他化療藥物聯合使用時可能發生腎毒性），同時使用腎毒性藥物可能導致Pemetrexed清除延遲。
- 肺毒性：曾監測到嚴重/致命的間質性肺炎，可能的症狀包括新發作的呼吸困難、咳嗽或發燒。
- Radiation recall:：曾接受過放射線治療的患者接受pemetrexed治療後可能導致過去放射線治療照射過的皮膚再次紅腫。

## 藥物交互作用

存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

- 併用 Ibuprofen：Ibuprofen 可能減少 Pemetrexed 的清除，在 CrCl 在 45~79 mL/min 的患者中，應該在接受 Pemetrexed 治療前兩天到治療後兩天停止給予 Ibuprofen。如果無法避免同時使用，應監測骨髓抑制、腎功能和腸胃道毒性。

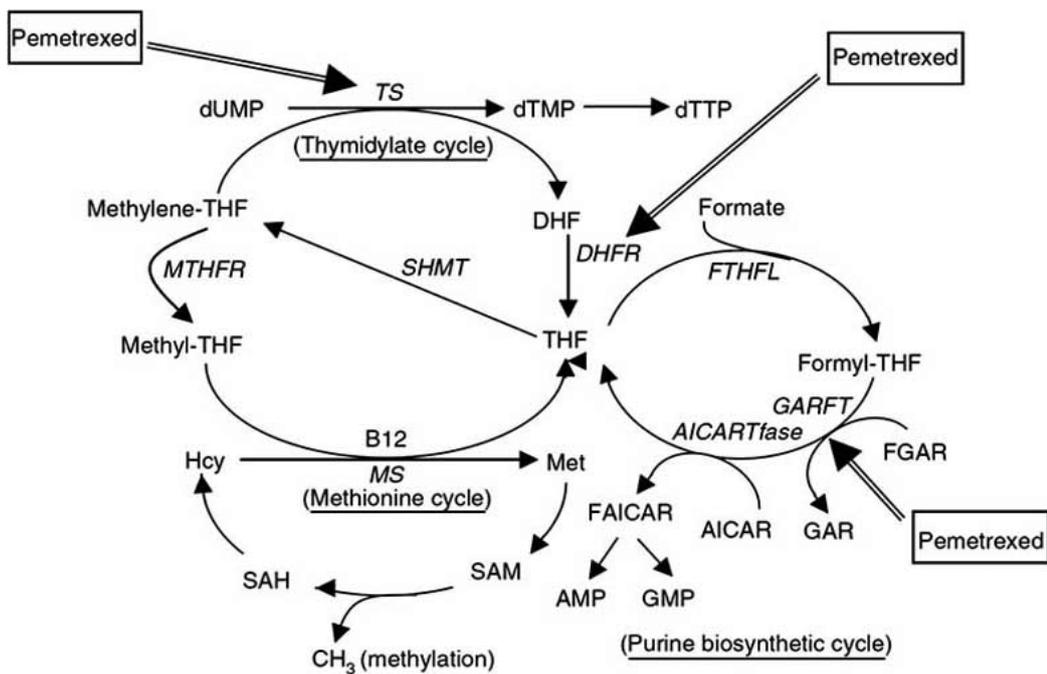
(*Lung Cancer* 166 (2022): 114-121.)

## 臨床監測項目

- 確定病人有進行 Vitamin 12 與 B12 補充。
- 每周期治療前需進行 CBC 血球計數、白血球分類計數和血小板計數，腎功能相關指數的評估，如：尿素氮(BUN)、肌酸酐(Scr)、肌酸酐清除率(CrCl)。
- 定時追蹤肝功能指數，如：ALT，AST 等。
- 監測黏膜發炎、腹瀉、肺部和呼吸系統相關副作用、皮膚毒性等相關症狀
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs) 與抗體。有慢性或過去有 HBV 感染的檢驗後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

## 機轉

Pemetrexed 是一種葉酸類似物代謝抑制劑，可破壞細胞複製所必需的依賴性葉酸代謝過程。體外研究表明，Pemetrexed 可抑制胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)、二氫葉酸還原酶(dihydrofolate reductase, DHFR) 和甘氨酸核糖核苷酸甲酰基轉移酶(glycinamide ribonucleotide formyltransferase, GARFT)，這些葉酸依賴性酶，會參與胸苷(thymidine)和嘌呤核苷酸(purine nucleotides)的生物合成。Pemetrexed 透過膜載體 (例如還原葉酸載體和膜葉酸結合蛋白轉運系統) 進入細胞。一旦進入細胞，Pemetrexed 就會被 folylpolyglutamate synthetase 轉化為聚谷氨酸形式(polyglutamate forms)。然後以多聚谷氨酸鹽形式會保留在細胞中，是 TS 和 GARFT 的抑制劑。



ref: Li KM, Rivory LP, Clarke SJ. Pemetrexed pharmacokinetics and pharmacodynamics in a phase I/II study of doublet chemotherapy with vinorelbine: implications for further optimisation of pemetrexed schedules. *Br J Cancer*. 2007;97(8):1071-1076. doi:10.1038/sj.bjc.6603995

## 藥師小叮嚀

1. 口腔黏膜破損、腹瀉的自我照護，請參照副作用症狀解釋與自我照護中《口腔黏膜破損》《腹瀉》的章節。
2. 治療前 1 週開始維生素補充：治療期間，葉酸口服每日 400 至 1,000 微克；最後一次Pemetrexed停藥後繼續服用 21 天)。維生素 B 12 每次肌肉注射 1,000 微克，治療開始前 7 天開始，然後每 3 個治療週期一次。後續維生素 B 12 劑量可與Pemetrexed治療同日給予。對於沒有貧血的病人，一些數據證明Pemetrexed和維生素 B 12可以同時開始，以避免延遲Pemetrexed的開始治療。
3. 注射藥物中，如有胸悶，馬上告知醫護人員，需馬上停藥。
4. 給藥前後建議避免不需要的非類固醇止痛藥或可能造成腎毒性的藥品。
5. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
6. 此藥可能會影響胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後期間3個月，應採有效避孕措施並避免哺乳。
7. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人。
8. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
9. 臨床監測: CBC 血球計數和血小板 (每週期治療之前)、腎功能