

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2009 년 3월 5일

담당자	연구관	과 장
승호선	박창원	서경원

종류: ()

① 회 사 명	한국릴리(유)	② 문서번호	20080269496(08.10.31)
③ 제 품 명	알림타주500mg(페메트렉시드)	④ 구분	수입, 전문(421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1바이알 중 페메트렉시드이나트륨염칠수화물(별규) 698.95 밀리그램 (페메트렉시드로서 500mg)		
⑥ 성 상	<기허가 동일> 흰색 내지 연황색 또는 황녹색의 주사용 동결건조 분말이 충전된 바이알		
⑦ 신청효능·효과	<ul style="list-style-type: none"> - 화학 요법을 받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에게 시스플라틴과 병용하여 사용 - 주로 편평세포 조직학을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포 폐암 환자에게 일차치료제로서 시스플라틴과 병용하여 사용 - 이전 화학요법 실시 후, 주로 편평세포 조직학을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 단독요법으로 사용 		
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약은 항암 화학 요법에 대한 자격을 갖춘 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 이 약은 사용상의 주의사항의 8. 용상의 주의 항에 따라 준비하여야 한다</p> <p>1. 시스플라틴과 병용요법 <u>비소세포폐암 및 악성 흉막 중피종 :</u> 500 mg/m² () 21 일 주기 중 제1 10 75 mg/m² () 21 1 , 30 2 간 에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. / :는 후에 적절한 항구 토 치료와 수액 보충(hydration)</p> <p>2. 단독요법 <u>비소세포폐암 :</u> 500 mg/m² () 21 1 10 분 동안 정맥내 주입으로 투여한다.</p> <p>3. (premedication regimen)</p> <p>1) , , 다음 날 코르티코스테로이드를 투여한다. 1 2 4 mg 동등해야 한다.</p> <p>2) , 이 약으로 치료를 받는 환자는 비타민 보충제도 투여 받아야 한</p>		

다. (350-1000) : 함유한 종합 비타민을 매일 투여해야 한다. 7 5 , 치료 전체 기간과 이 약 최종 투여 후 21

3) 1 , 3 1 , B₁₂(1000 마이크로그램) . 3 B₁₂ 주사는 이 약 투여와 같은 날 주사할 수 있다.

4. : differential white cell count (WCC) + 혈소판 수치를 포함하여 전혈구 수(complete blood count) . 각각의 화학요법을 투여하기 전에 혈액 화학 검사를 수집하여 신기능과 간 기능을 평가해야 한다. 어떤 화학 요법 주기든지 시작하기 전에는 환자는 다음 조건을 만족해야 한다.

절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count (ANC))	≥ 500 cells/mm ³
혈소판	≥ 100,000 cells/mm ³
크레아티닌 클리어런스	≥ 15 ml/min
총빌리루빈	≤ 정상 상한의 1.5 배
Alkaline phosphatase (AP), aspartate transaminase (AST SGOT), alanine transaminase (ALT 혹은 SGPT)	≤ 정상 상한의 3 배 ≤ 정상 상한의 5 배 * (*)

5. : , 용량 조절은 이전 주기의 최저 혈액학 수치 또는 최대 비혈액학 독성에 기초해야 한다. 충분한 회복 시간을 갖기 위해 치료를 연장할 수 있다. 1, 2, 3

표 1 - () + 시스플라틴을 위한 용량 조절표 - 혈액 독성	
최저 ANC < 500 /mm ³ 및 최저 혈소판 ≥ 100,000 /mm ³	이전 용량의 75 % (나립타와 시스플라틴 모두)
최저 ANC + 상관 없이 최저 혈소판 < 50,000 /mm ³	이전 용량의 75 % (나립타와 시스플라틴 모두)
최저 ANC + 상관 없이 최저 혈소판 < 50,000 /mm ³ 및 출혈 ^a	이전 용량의 50 % (나립타와 시스플라틴 모두)

^a 이러한 기준은 CTC 2 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0 : 만족하는 것이다

환자가 3 () : 나타낼 경우 해당 환자의 치료 전 수치 또는 그 이하로 떨어져 회복될 때까지 알립타 투여를 보류해야 한다. 2 지침에 따라 재개해야 한다.

표 2 - () + 시스플라틴 용량 조절표 - 비혈액학 독성 a, b	

	알립타 용량 (mg/m ²)	시스플라틴 용량 (mg/m ²)
점막염을 제외한 모든 3, 4 등급 독성	이전 용량의 75 %	이전 용량의 75 %
() 입원을 요하는 모든 설사 또는 3, 4 등급의 설사	이전 용량의 75 %	이전 용량의 75 %
3, 4 등급 점막염	이전 용량의 50 %	이전 용량의 100 %

a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC)

b 신경 독성 제외

신경 독성의 경우, 3 . 3, 4 등급 신경 독성이 관찰된 경우 환자는 치료를 중단해야 한다.

표 3 - () 1 시스플라틴의 용량 조절 - 신경 독성

CTC* 등급	알립타 용량 (mg/ m ²)	시스플라틴 용량 (mg/ m ²)
0-1	이전 용량의 100%	이전 용량의 100%
2	이전 용량의 100%	이전 용량의 50%

* Common Toxicity Criteria (CTC)

2 3, 4 3, 4 등급 신경 독성이 관찰될 경우 즉시 알립타 치료를 중단해야 한다.

고령자에 대한 투여 : 65 65 | 미만 환자에 비해 이상 반응 위험이 증가하지는 않았다. 전체 환자에 대해 권장되는 감량 이외의 용량조절은 필요하지 않다.

소아와 청소년에 대한 투여 : 18 | 미만 환자에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 해당 환자군에 대해서는 권장되지 않는다.

신장에 환자에 대한 투여 (Standard Cockcroft and Gault formula or Glomerular Filtration Rate measured Tc99m-DPTA serum clearance method) : 이 약은 주로 신배설에 의해 대사되지 않은 채 배설된다. 45 ml/min 이상인 환자는 전체 환자에 대해 권장되는 감량 이외의 용량 조절이 필요하지 않았다. 크레아티닌 클리어런스가 45ml/min 미만인 환자에서의 사용자료는 충분하지 않으므로 사용이 권장되지 않는다.

간장애 환자에 대한 투여 : AST (SGOT), ALT (SGPT), 총빌리루빈과 이 약의 약동학 사이에는 어떠한 관계도 없는 것으로 확인되었다. 1.5 | 이상 및/ transaminase 3.0 () 5.0

	배 이상()
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<기허가 동일> 밀봉용기, 실온보관(15- 30℃), 제조일로부터 18개월
⑩ 기원 및 개발경위	비소세포폐암 일차치료제 효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항 추가
⑪ 약리작용기전	세포 복제에 필수적인 중대한 엽산- 의존성 대사 과정을 차단함으로써 작용을 나타내는 다표적(multitarget) 항암작용항엽산 항대사물질(antifolate antimetabolite)
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> • 국내 : 알림타주 2005.11.30 • FDA 2004.02.19 최초승인
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2008- 56호, 2008.08.14) 제25조제2항제7호 이미 허가받은 사항 중 안전성·유효성에 관한 사항의 변경허가 → 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경
⑭ 검토결과	시정적합 [붙임] 시정사항
<참고사항> ※ 품목변경허가 : 2009.06.02	

[] - (), 500 !리그램

효능·효과 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

□ 효능효과

- 화학 요법을 받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에게 시스플라틴과 병용하여 사용

- 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 일차치료제로서 시스플라틴과 병용하여 사용

- 이전 화학요법 실시 후, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 단독요법으로 사용

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 경우에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 부형제 성분에 대해 과민증 환자
- 2) (yellow fever) 백신의 동시 접종

2. 경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 골수 억제제는 일반적으로 용량 제한적인 독성(dose-limiting toxicity) . 치료기간 동안 환자에게 골수 억제에 대하여 모니터링해야 하고, (absolute neutrophil count (ANC)) 1500 cells/mm³ 이상으로 돌아가고 혈소판 수치가 100,000 cells/m m³ 이상으로 회복될 때까지 이 약을 투여해서는 안된다. ANC , 그리고 최대 비혈액학 독성을 바탕으로 한다.

2) B₁₂ 를 전투여했을 경우 전반적으로 독성이 감소했고, 호중구 감소증, , 3/4 3/4 , 비혈액학 독성이 감소했다. , B₁₂ 를 복용하도록 지도해야 한다.

3) (;은 그와 동등한)

4) 45 ml/min 따라서 크레아티닌 클리어런스가 45 ml/min

5) (45 - 79 ml/min) : 이부프로펜과 같은 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)) (1.3g 이상) 2 2 . 이 약의 치료에 적합한 모든 환자는, 5 2 NSAIDs | 투여를 피해야 한다.

6) , 중증의 신장에 발생이 보고되었다. 이러한 증상이 발생한 환자는 대부분 이전에 탈수 또는 기존에 존재하는 고혈압 또는 당뇨병 등 신장에 발생에 대한 위험 요인을 갖고 있었다.

7) 흉막 삼출이나 복수와 같은 3 . 임상적으로 유의한 3

8)시스플라틴과 병용 투여로 인해 위장관계 독성이 나타나 심각한 탈수가 관찰되었다. 따라서 치료 전 및/

9)심근 경색과 뇌혈관 증상을 포함한 심각한 심혈관계 증상이 이 약 임상시험 기간 동안 드물게 보고 되었으며, . 이러한 증상이 관찰된 환자는 대부분 이전에 이미 심혈관계 위험 요인을 갖고 있었다.

10) 암 환자는 면역 억제 상태가 되기 쉽다. () : 동시에 사용하는 것은 권장되지 않는다.

11) 이 약은 유전적 손상을 입힐 수 있다. 6 |월까지 아 이를 만들지 않도록 권장된다. . 이 약의 치료는 비가역적 불임을 유발 할 수 있으므로 남성은 치료를 시작하기 전 정자 저장에 대한 상담을 구하도록 권장된다. 가임 여성은 이 약 치료 기간 동안 효과적으로 피임해야 한다.

12) , 치료 동안 또는 치료 후에 방사선 치료를 받은 환자에서 방사선 폐렴 (radiation pneumonitis)의 증례들이 보고되었다. 이러한 환자들에게 특별히 주의를 기울여야 하며 다른 방사선 민감 제제들을 이용할 때 주의를 기울여야 한다. 수 주 또는 몇 년 전에 방사선 요법을 받은 적이 있는 환자에서 방사선 리콜(radiation recall)

3. 이상 반응

아래 표는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위 배정된 중피종 환자 168 !과 시스플라틴 단독 요법을 받도록 무작위 배정된 중피종 환자 163 5% 초과에서 보고된 이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것이다. , B₁₂를 충분히 공급하였다.

기관조직 분류	빈도	이상 반응*	Pemetrexed/cisplatin (N=168)		Cisplatin (N=163)	
			모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4 독성(%)	모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4 독성(%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	호중구/ 립구 감소	56.0	23.2	13.5	3.1
		백혈구 감소	53.0	14.9	16.6	0.6
		헤모글로빈 감소	26.2	4.2	10.4	0.0
		혈소판 감소	23.2	5.4	8.6	0.0
눈의 이상	흔함	결막염	5.4	0.0	0.6	0.0
위장관계 이상	매우 흔함	오심	82.1	11.9	76.7	5.5
		구토	56.5	10.7	49.7	4.3
		구내염/ 두염	23.2	3.0	6.1	0.0
		식욕부진	20.2	1.2	14.1	0.6

		설사	16.7	3.6	8.0	0.0
		변비	11.9	0.6	7.4	0.6
	혼합	소화 불량	5.4	0.6	0.6	0.0
전신 이상	매우 혼합	피로	47.6	10.1	42.3	9.2
대사 및 영양 이상	혼합	탈수	6.5	4.2	0.6	0.6
신경계 이상	매우 혼합	감각 신경장애	10.1	0.0	9.8	0.6
	혼합	미각 장애	7.7	0.0***	6.1	0.0***
신장 및 뇨 이상	매우 혼합	크레아티닌 상승	10.7	0.6	9.8	1.2
		크레아티닌 클리어런스 감소**	16.1	0.6	17.8	1.8
피부 및 피하 조직 이상	매우 혼합	발진	16.1	0.6	4.9	0.0
		탈모	11.3	0.0***	5.5	0.0***

* National Cancer Institute CTC version 2 ()

라는 용어는 제외)

** /

*** National Cancer Institute CTC v2.0 , 1 2 등급으로만 보고되어야 한다.

‘ ’ 10 % ; ‘ ’ 1 % 이상, 10 % . 이 표에서는 이 약 및 시스플라틴과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5%

무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1 % 이상, 5 % ()에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC AST, ALT, GGT , , , 발열성 호중구감소증, , ,

무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1 % 미만()에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC

아래 표는 무작위 배정되어 이 약 단독 제제와 엽산 및 비타민 B₁₂ 보충제를 투여 받은 환자 265 }과 무작위 배정되어 도세탁셀 단독 요법으로 치료한 환자 276 5% 초과에서 보고된 이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것이다. 모든 환자는 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암으로 진단되었고 이전에 화학 요법을 받은 적이 있다.

기관조직 분류	빈도	이상 반응*	Pemetrexed (N=265)		Docetaxel (N=276)	
			모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4 독성 (%)	모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4 독성 (%)
혈액 및 림프계	매우 혼합	헤모글로빈 감소	19.2	4.2	22.1	4.3
		백혈구 감소	12.1	4.2	34.1	27.2

이상		호중구/ 림프구 감소	10.9	5.3	45.3	40.2
	혼합	혈소판 감소	8.3	1.9	1.1	0.4
위장관계 이상	매우 혼합	오심	30.9	2.6	16.7	1.8
		식욕 부진	21.9	1.9	23.9	2.5
		구토	16.2	1.5	12.0	1.1
		구내염/ 입두염	14.7	1.1	17.4	1.1
		설사	12.8	0.4	24.3	2.5
	혼합	변비	5.7	0.0	4.0	0.0
전신 이상	매우 혼합	피로	34.0	5.3	35.9	5.4
	혼합	발열	8.3	0.0	7.6	0.0
간담관계 이상	매우 혼합	SGPT(ALT) 상승	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT(AST) 상승	6.8	1.1	0.7	0.0
피부 및 피하 조직 이상	매우 혼합	발진/ 궤양	14.0	0.0	6.2	0.0
	혼합	소양증	6.8	0.4	1.8	0.0
		탈모	6.4	0.4**	37.7	2.2**

* National Cancer Institute CTC version 2

**National Cancer Institute CTC v2.0

‘ ’ 10 % ; ‘ ’ 1% 이상, 10% . 이 표에서는 이 약과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5% .

이 약군에 무작위 배정된 환자의 1% 이상, 5% () |서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC , 호중구 감소증을 동반하지 않은 감염, / , . 이 약군에 무작위 배정된 환자의 1% 미만()에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 심실상 (supraventricular) .

임상적으로 관련있는 3, 4 , 3 (n = 164) |서 얻은 통합 2 3 , 호중구감소증 (12.8 % 5.3 %) (15.2 % 1.9 %) . 이러한 차이는 환자군의 차이에 기인할 가능성이 크며, 2 : 시험에는 화학 요법을 받은 적이 없는 환자와 기존 간 전이 및/ 또는 간 기능 검사 결과 비정상이었으며 이전에 많은 치료를 받았던 유방암 환자가 모두 포함되었기 때문이다.

아래의 표에서는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위배정된 비소세포폐암 환자 839 및 시스플라틴과 켈시타빈을 투여하도록 무작위배정된 비소세포폐암 환자 830 5% , 시험약과 관련되어 있을 가능성이 있는 것으로 사료되는 이상반응의 빈도 및 중증도를 보여주고 있다. 모든 환자들은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암에 대한 초기 치료로서 시험 치료를 받았으며, 두 치료 집단 모두의 환자들은 엽산 및 비타민 B12보충을 충분히 받았다.

기관조직 분류	빈도	이상반응**	Pemetrexed/Cisplatin (N=839)		Gemcitabine/Cisplatin (N=830)	
			모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4 독성 (%)	모든 등급의 독성(%)	Grade 3-4 독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모글로빈 감소	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		백혈구 감소	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		혈소판 감소	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
		호중구/ 림프구 감소	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
위장관계 이상	매우 흔함	오심	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		구토	39.7	6.1	35.5	6.1
		식욕부진	26.6	2.4*	24.2	0.7
		변비	21.0	0.8	19.5	0.4
		구내염/ 입두염	13.5	0.8	12.4	0.1
		결장루가 없는 설사	12.4	1.3	12.8	1.6
	흔함	소화불량/ 속쓰림	5.2	0.1	5.9	0.0
전신 및 투여부위 이상	매우 흔함	피로	42.7	6.7	44.9	4.9
신경계 이상	흔함	감각신경장애	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		미각 장애	8.1	0.0***	8.9	0.0***
신장 및 뇨 이상	매우 흔함	크레아티닌 증가	10.1*	0.8	6.9*	0.5
피부 및 피하 조직 이상	매우 흔함	탈모	11.9*	0.0***	21.4*	0.5***
	흔함	발진/ 피부 탈락	6.6	0.1	8.0	0.5

* Fisher / |시스플라틴과 비교하였을 때 P < 0.05.

** National Cancer Institute CTC v2.0 : 참조한다

*** National Cancer Institute CTC v2.0 , 1 2 등급으로만 보고되어야 한다.

‘ ’ 10 % ; ‘ ’ 1 % , 10 % . 이 표에서는 이 약 및 시스플라틴과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5% .

무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1 % , 5 % () 에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC AST , ALT , , , ,

발열, , , .

무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1% () |서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC GGT , , , .

성별에 대한 임상적으로 의미 있는 독성은 여성(16%) (24%) |게 발현되는 발진을 제외 하고는, .

심근 경색, , , 일시적 허혈성 발작을 포함한 심각한 심혈관과 뇌혈관 증상이 이 약의 임상 시험 기간에 드물게 보고되었고, . 이러한 증상이 관찰된 환자는 대부분 기존 심혈관계 위험 인자가 있었다. 이 약의 임상 시험에서 심각할 가능성이 있는 감염이 드물게 보고되었다.

이 약의 임상 시험에서 동안 범혈구 감소증이 흔하지 않게 보고되었다.

이 약의 임상 시험에서 대장염의 증례들이 (, , 장 괴사 및 맹장염 포함) .

이 약의 임상 시험에서 가끔은 치명적이기도 한 호흡 부전이 나타나는 간질성 폐렴이 폐메트렉시드 치료를 받은 환자에서 흔하지 않게 보고되었다.

이 약 치료를 받은 환자에서 부종의 증례가 흔하지 않게 보고되었다.

시판후 조사 기간 동안, 다음의 이상반응이 폐메트렉시드 치료를 받은 환자에서 보고 되었다.

- |메트렉시드 단독 또는 다른 화학요법 제제와 병용하였을 때 급성 신부전이 보고되었다.

- , 중 또는 이후에 방사선 치료를 받은 환자에서 방사선 폐렴 (radiation pneumonitis) .

- (radiation recall) | 증례가 보고되었다.

- .

4. 일반적 주의

이 약 단독요법으로 이전 화학요법 실시 후 국소진행성 혹은 전이성 비소세포폐암에 대한 이 약의 유효성은 반응율에 근거를 두고 있으며 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 (controlled randomized trial) .

5. 상호작용

- 1) 신독성 약물(, loop , platinum compounds,) | 병용 투여로 이 약의 클리어런스 지연이 나타날 수 있다. . 필요하다면 크레아티닌 클리어런스를 주의 깊게 모니터링한다.
- 2) (. ,) | 병용 투여로 이 약의 클리어런스 지연이 나타날 수 있다. . 필요하다면 크레아티닌 클리어런스를 주의 깊게 모니터링한다.
- 3) (80 ml/min) | 계는 고용량의 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, 1 1600 mg 이상) (1.3 g) | 이 약의 배설을 감소시켜 결과적으로 이 약의 이상 반응을 증가시킬 수 있다. (80 ml/min) 에게 고용량의 NSAIDs .
- 4) (45 - 79 ml/min) : 비스테로이드성 항염증제(.) 2 2 일 동안 피해야 한다.
- 5) NSAIDs , 이 약을 투여하기 최소한 5 2 NSAIDs + 이 약의 병용 투여를 피해야 한다.
- 6) . In vitro , 이 약은 CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 | 의해 대사되는 약물의 대사 클리어런스를 임상적으로 유의하게 저해하지 않는 것으로 나타났다.
- 7) : , 항응고제 치료의 사용이 빈번하다. , 경구 항응고제와 항암 화학 요법 사이에 상호 작용의 가능성이 있으므로, 환자에게 경구 항응고 제제를 투여하기로 결정했다면 INR (International Normalised Ratio) .
- 8) : - 치명적인 전신 백신성 질환의 위험
- 9) : () - 치명적일 수도 있는 전신 질환의 위험. 비활성화 백신 이 존재하면() 해당 백신을 사용하도록 한다

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) , 다른 항 대사제와 마찬가지로 임신 기간 중 투여했을 때 심각한 선천성 결함을 유발할 수 있다. . 이 약은 모체의 요구와 태아에 미칠 위험을 주의 깊게 고려한 후 명확히 필요하다고 판단되지 않는 이상, 임신 중 사용할 수 없다.
- 2) . 이 약은 유전적 손상을 입힐 수 있다. 6 . 피임 조치 혹은 절제가 권장된다. 이 약의 치료는 비가역적 불임을 유발할 수 있으므로 남성은 치료를 시작하기 전 정자 저장에 대한 상담을 구하도록 권장된다.
- 3) , 모유를 먹는 아기에 대한 이상 반응을 배제할 수 없다. .

7. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

운전과 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다. 그러나 이 약이 피로를 유발할 수 있다는 보고가 있다. , 운전이나 기계 조작시 주의해야 한다는 사실을 환자에게 알려야 한다.

8. 과량투여시의 처치

과용량 증상으로는 호중구감소증, , , , . 과용량으로 예측되는 합병증으로는 호중구감소증, , , . 또한 열을 동반하거나 동반하지 않는 감염, , / . 과용량이 의심되는 경우에는 환자의 혈구 수치를 모니터링하고 필요에 따라 보조적 치료를 실시해야 한다. , calcium folinate / folic acid .

9. 적용상의 주의

- 1) , .
- 2) . 각 바이알에는 라벨 용량의 공급을 용이하게 하기 위해 과량이 들어있다.
- 3) 100mg 4.2ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) 용액과 혼합하여 보존제를 넣지않고 주사 용액을 제조하면 25 mg/ml pemetrexed . 가볍게 흔들어 분말을 완전히 녹인다. (green-yellow) |며 제품의 질에는 영향을 미치지 않는다. pH 6.6 7.8 . 이 상태에서 다시 희석해야 한다.
- 4) sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) 주사액으로 다시 희석하여 보존제를 넣지않고 100 ml , 10 .
- 5) polyvinyl chloride polyolefin 라인 투여 세트 및 주입 백과 사용할 수 있다.
- 6) . , 입자 물질이 관찰되면 투여하지 않는다.
- 7) . 사용하지 않은 제품이나 폐기 물질은 각 기관의 지침에 따라 폐기하여야 한다.
- 8) lactated Ringer's Injection Ringer's Injection : 포함하여 칼슘을 함유한 희석제와 물리적으로 배합 금기다. 기타 약물이나 희석제를 이용한 배합 금기에 대한 연구가 없으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합할 수 없다.
- 9) 1) 잠재적 독성이 있는 다른 항암 제제와 마찬가지로 이 약 주입 용액의 취급과 제조에는 주의가 필요하다. . 만일 이 약의 용액이 피부에 닿을 경우 즉시 비누와 물로 피부를 완전히 씻어낸다. , . 이 약은 발포성이 아니다. . 이 약의 혈관 외 유출이 보고된 경우는 거의 없으며, . 혈관 외 유출은 다른 비발포제와 마찬가지로 각 기관의 표준 관행에 따라 처리되어야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) : .
- 2) : , 이 약의 희석 주입 용액은 항미생물 보존제를 함유하지 않는다. , 25°C 에서 24 . . 즉시 사용하여 용하지 않은 경우, , 관리되고 검증된 무균 상태에서 조제/ 2 - 8°C 24 시간을 넘지 않는다.

11. 기 타

(1) 약력학적 특성

약물치료군 : Folic acid analogues, ATC code: L01BA04

Pemetrexed antifolate 제제로서 세포 복제에 필수적인 결정적 엽산 의존 대사 과정을 저해함으로써 효과를 발휘한다. pemetrexed de novo 생합성을 위한 주요 folate thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT) antifolate 로서의 역할을 한다. Pemetrexed folate carrier folate 결합 단백질 수송 체계를 통해 세포로 수송된다. pemetrexed folypolyglutamate synthetase 효소에 의해 신속하고 효율적으로 polyglutamate . polyglutamate 형태는 세포 내에 머무르며 더욱 강력하게 TS GARFT . Polyglutamation , 농도 의존적 과정으로서 종양 세포 내에서 발생하고, . Polyglutamated metabolites : 세포내 반감기가 증가하므로 종양 세포 내에서 약물 작용이 연장된다.

임상적 유효성 : EMPHACIS, 화학 요법을 받은 적이 없는 악성 흉막 중피종 환자를 대상으로 알림타와 시스플라틴 대 시스플라틴을 비교하는 다기관, , , 3 1 시험에서 알림타와 시스플라틴 복합 투여 환자는 시스플라틴 단독 투여 환자에 비해 생존 기간 중앙값이 2.8 개월 길었으며 이는 임상적으로 유의한 수치이다.

이 시험에서는 독성을 줄이기 위해 환자 치료에 저용량의 엽산과 비타민 B₁₂ 보충제를 도입하였다. 시험 약을 투여하는 치료군에 무작위 배정된 모든 환자를 대상으로 1 . 전체 시험 기간 동안 엽산과 비타민 B₁₂ 보충제를 받은 환자를 대상으로 하위군 분석을 실시하였다. 이러한 유효성 분석 결과가 아래 표에 요약되어 있다.

[]

유효성 파라미터	무작위 배정 및 투여 환자 수		완전 보충 요법 환자 수	
	ALIMTA/cisplatin n (N=226)	Cisplatin (N=222)	ALIMTA/cisplatin n (N=168)	Cisplatin (N=163)
전체 생존기간 중앙값() (95% CI)	12.1 (10.0-14.4)	9.3 (7.8 - 0.7)	13.3 (11.4- 14.9)	10.0 (8.4 - 1.9)

Log Rank p-value*	0.020		0.051	
중양 진행에 이르는 시간 중앙값 () (95% CI)	5.7 (4.9- 6.5)	3.9 (2.8-4.4)	6.1 (5.3 - .0)	3.9 (2.8 - .5)
Log Rank p-value*	0.001		0.008	
치료 실패에 이르는 시간 () (95% CI)	4.5 (3.9- 4.9)	2.7 (2.1 - .9)	4.7 (4.3- 5.6)	2.7 (2.2 - .1)
Log Rank p-value*	0.001		0.001	
전체 반응율** (95% CI)	41.3% (34.8 - .1)	16.7% (12.0 - .2)	45.5% (37.8 - .4)	19.6% (13.8 - .6)
Fisher's exact p-value*	<0.001		<0.001	

CI = 신뢰 구간

* p-value

** / (N = 225), (N = 167)

Lung Cancer Symptom Scale / (212)에서 시스플라틴 단독 투여군 (218) () | 통계적으로 유의하게 개선되었다.

/ |스플라틴군에서 폐 기능이 향상되고 대조군에서 시간이 지남에 따라 폐 기능이 악화되어 두 군 사이에 차이가 나타났다.

악성 흉막 중피종 환자에게 알립타를 단독 투여한 데이터는 제한적이다. 악성 흉막 중피종 환자로서 화학 요법을 받은 적이 없는 환자 64 500 mg/m2 . 전체적인 반응율은 14.1 % .

이전 화학 요법 후 국소 진행성 혹은 전이성 NSCLC ! 환자를 대상으로 알립타 대 도세탁셀을 비교한 다기관, 3 (Intent To Treat Population n = 283) | 생존 기간 중앙값은 8.3 , (ITT n = 288) 7.9 .

[NSCLC - ITT]

	알립타 (n=283)	도세탁셀 (n=288)
전체 생존기간()		
- (m)	8.3	7.9 (7.0-9.4)
- 95% CI	(6.3 - .2)	
- HR		0.99
- HR 95% CI		(.82-1.20)
- p value(HR)		.226
진행이 없는 생존 기간()	(n=283)	(n=288)
- 중앙값	2.9	2.9

- HR(95% CI)	0.97(.82 - .16)	
치료 실패시까지의 기간(TTTF-)	(n=283)	(n=288)
- 중앙값	2.3	2.1
- HR(95% CI)	0.84(.71 - .997)	
반응(n:)	(n=264)	(n=274)
- (%) (95% CI)	9.1(5.9 - 13.2)	8.8(5.7 - 12.8)
- (%)	45.8	46.4

CI : Confidence interval, HR : Hazard ratio, ITT : Intent to treat, n : total population size

(2) 약동학적 특성

다양한 고형 암을 가진 암 환자 426 pemetrexed 0.2 - 838 mg/m² 를 10 일 동안 주입하여 pemetrexed . Pemetrexed 9 L/m²이었다. 생체 외 시험에서 pemetrexed 81 % . 결합은 다양한 정도의 신장 장애에 의해 뚜렷한 영향을 받지 않았다. Pemetrexed . Pemetrexed 70 % - 90 % 24 시간 이내에 대사되지 않은 상태로 소변에서 회수된다. Pemetrexed 91.8 ml/min |며 혈장에서 배설 반감기는 신 기능이 정상인 환자(90 ml/min) 3.5 . 환자 사이의 클리어런스 변이는 적절하며 19.3 % . Pemetrexed (AUC) † 최대 혈장 농도는 용량에 비례하여 증가한다. Pemetrexed . Pemetrexed | 약동학적 특성은 병행 투여하는 시스플라틴에 의해 영향 받지 않는다. 경구 엽산과 근육 주사로 투여하는 비타민 B₁₂ 보충제는 pemetrexed .

(3) 전임상 안전성 자료

pemetrexed , , 일부 골격 구조의 골화가 불완전했고, (cleft palate) . Pemetrexed . 이 러한 결과는 pemetrexed . 여성 생식력에 대해서는 연구된 바 없다.

Pemetrexed Ames test |서 돌연변이원성을 나타내지 않았다. Pemetrexed : 마우스를 이용한 생체 내 소핵 시험에서 염색체 이상 유발성을 나타내었다.

Pemetrexed . . .