



HETREXED 100

Bột đông khô pha tiêm Pemetrexed 100 mg

THUỐC ĐỘC

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi lọ bột đông khô pha tiêm chứa:

Hoạt chất: Pemetrexed (dưới dạng Pemetrexed disodium 2,5 hydrate)..... 100 mg.

Tá dược: Mannitol, acid hydrochloric (điều chỉnh pH), sodium hydroxide (điều chỉnh pH).

DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô pha tiêm.

Bột hoặc bánh đông khô màu trắng đến vàng hoặc vàng xanh.

CHỈ ĐỊNH

U trung biểu mô màng phổi ác tính

Pemetrexed kết hợp với cisplatin được chỉ định để điều trị cho những bệnh nhân có u trung biểu mô màng phổi ác tính không thể cắt bỏ chưa từng hóa trị.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ

Pemetrexed kết hợp với cisplatin được chỉ định để điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn, không phải loại chủ yếu là tế bào vảy theo mô học.

Pemetrexed được chỉ định như một đơn trị liệu để điều trị duy trì ung thư phổi không phải tế bào nhỏ di căn hoặc tiến triển tại chỗ, không phải loại chủ yếu là tế bào vảy theo mô học ở những bệnh nhân có bệnh không tiến triển ngay sau khi hóa trị bằng platin.

Pemetrexed được chỉ định như một đơn trị liệu cho phương pháp điều trị thứ hai ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn, không phải loại chủ yếu là tế bào vảy theo mô học.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Chỉ sử dụng pemetrexed dưới sự giám sát của bác sĩ có trình độ chuyên môn về sử dụng hóa trị liệu chống ung thư.

Pemetrexed kết hợp với cisplatin:

Liều khuyến cáo của pemetrexed là 500 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể (BSA) được truyền tĩnh mạch trong 10 phút vào ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ 21 ngày. Liều khuyến cáo của cisplatin là 75 mg/m² BSA truyền trong hai giờ, khoảng 30 phút sau khi hoàn tất truyền pemetrexed vào ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ 21 ngày. Bệnh nhân phải được điều trị chống nôn đầy đủ và bù nước thích hợp trước và/hoặc sau khi dùng cisplatin (xem thêm hướng dẫn sử dụng của cisplatin về thông tin liều dùng cụ thể).

Pemetrexed đơn trị liệu:

Ở những bệnh nhân được điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ sau khi hóa trị trước đó, liều khuyến cáo của pemetrexed là 500 mg/m² BSA được truyền tĩnh mạch trong 10 phút vào ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ 21 ngày.

Chuẩn bị trước khi điều trị:

Để giảm tỷ lệ gặp phải và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng trên da, nên sử dụng corticosteroid tương đương với 4 mg dexamethasone uống 2 lần/ngày vào ngày trước, ngày tiêm truyền và ngày sau khi dùng pemetrexed.

Để giảm độc tính, bệnh nhân điều trị bằng pemetrexed cũng phải được bổ sung vitamin. Bệnh nhân phải uống acid folic hoặc một loại vitamin tổng hợp có chứa acid folic (350 đến 1000 microgam) hằng ngày. Phải uống ít nhất 5 liều acid folic trong 7 ngày trước liều pemetrexed đầu tiên, phải tiếp tục dùng thuốc trong suốt quá trình điều trị và trong 21 ngày sau liều pemetrexed cuối cùng. Bệnh nhân cũng phải tiêm bắp vitamin B12 (1000 microgam) trong tuần trước liều pemetrexed đầu tiên và sau đó tiêm 3 chu kỳ một lần. Các mũi tiêm vitamin B12 tiếp theo có thể được thực hiện cùng ngày với pemetrexed.

Theo dõi:

Bệnh nhân dùng pemetrexed nên được theo dõi trước mỗi liều bằng công thức máu toàn phần, bao gồm xét nghiệm phân biệt bạch cầu và số lượng tiểu cầu. Trước mỗi lần hóa trị, cần tiến hành xét nghiệm sinh hóa máu để đánh giá chức năng thận và gan. Trước khi bắt đầu bất kỳ chu kỳ hóa trị nào, bệnh nhân phải có các chỉ số sau: số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) phải ≥ 1500 tế bào/mm³ và tiểu cầu phải ≥ 100.000 tế bào/mm³.

Độ thanh thải creatinin phải ≥ 45 mL/phút.

Tổng bilirubin phải ≤ 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường. Alkaline phosphatase (AP), aspartate aminotransferase (AST hoặc SGOT) và alanine aminotransferase (ALT hoặc SGPT) phải ≤ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Alkaline phosphatase, AST và ALT ≤ 5 lần giới hạn trên của mức bình thường được chấp nhận nếu gan có khối u.

Điều chỉnh liều:

Điều chỉnh liều khi bắt đầu chu kỳ tiếp theo phải dựa trên số lượng tế bào máu thấp nhất hoặc độc tính không liên quan đến huyết học tối đa từ chu kỳ điều trị trước đó. Có thể trì hoãn điều trị để bệnh nhân có đủ thời gian phục hồi. Khi phục hồi, nên điều trị lại bằng các hướng dẫn trong bảng 1, 2 và 3, áp dụng cho pemetrexed đơn trị liệu hoặc phối hợp với cisplatin.

Bảng 1: Bảng điều chỉnh liều pemetrexed (đơn trị liệu hoặc phối hợp) và cisplatin – Độc tính về huyết học	
ANC thấp nhất < 500 tế bào/mm ³ và tiểu cầu thấp nhất ≥ 50.000 tế bào/mm ³	75% liều trước đó (cả pemetrexed và cisplatin)
Tiểu cầu thấp nhất < 50.000 tế bào/mm ³ bất kể ANC thấp nhất	75% liều trước đó (cả pemetrexed và cisplatin)
Tiểu cầu thấp nhất < 50.000 tế bào/mm ³ kết hợp chảy máu ^a , bất kể ANC thấp nhất	50% liều trước đó (cả pemetrexed và cisplatin)

^a Theo tiêu chuẩn độc tính chung của Viện Ung thư Quốc gia (CTC phiên bản 2.0; NCI 1998) quy định chảy máu ≥ CTC mức độ 2.

Nếu bệnh nhân xuất hiện các độc tính không liên quan đến huyết học $\geq$ mức độ 3 (trừ độc tính thần kinh), nên ngừng pemetrexed cho đến khi tình trạng thuyên giảm xuống mức thấp hơn hoặc bằng giá trị trước khi điều trị của bệnh nhân. Nên tái điều trị theo hướng dẫn trong bảng 2.

Bảng 2: Bảng điều chỉnh liều pemetrexed (đơn trị liệu hoặc phối hợp) và cisplatin – Độc tính không liên quan đến huyết học^{a, b}		
	Liều pemetrexed (mg/m²)	Liều cisplatin (mg/m²)
Bất kỳ độc tính mức độ 3 hoặc 4 nào ngoại trừ viêm niêm mạc	75% liều trước đó	75% liều trước đó
Bất kỳ trường hợp tiêu chảy nào cần phải nhập viện (bất kể mức độ nào) hoặc tiêu chảy mức độ 3 hoặc 4.	75% liều trước đó	75% liều trước đó
Viêm niêm mạc độ 3 hoặc 4	50% liều trước đó	100% liều trước đó

^a Theo tiêu chuẩn độc tính chung của Viện Ung thư Quốc gia (CTC phiên bản 2.0; NCI 1998).

^b Trừ độc tính thần kinh.

Trong trường hợp độc tính thần kinh, liều điều chỉnh khuyến cáo cho pemetrexed và cisplatin được trình bày trong bảng 3. Bệnh nhân nên ngừng điều trị nếu quan sát thấy độc tính thần kinh độ 3 hoặc 4.

Bảng 3: Bảng điều chỉnh liều pemetrexed (đơn trị liệu hoặc phối hợp) và cisplatin – Độc tính thần kinh		
Mức độ CTC^a	Liều pemetrexed (mg/m²)	Liều cisplatin (mg/m²)
0 – 1	100% liều trước đó	100% liều trước đó
2	100% liều trước đó	50% liều trước đó

^a Theo tiêu chuẩn độc tính chung của Viện Ung thư Quốc gia (CTC phiên bản 2.0; NCI 1998).

Nên ngừng pemetrexed nếu bệnh nhân gặp bất kỳ độc tính nào về huyết học hoặc không liên quan đến huyết học ở mức độ 3 hoặc 4 sau khi giảm 2 liều hoặc ngừng ngay lập tức nếu ghi nhận độc tính thần kinh ở mức độ 3 hoặc 4.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có dấu hiệu nào cho thấy bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên có nguy cơ gặp phản ứng bất lợi cao hơn bệnh nhân dưới 65 tuổi. Không cần giảm liều nào khác ngoài liều khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân.

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Không có hướng dẫn sử dụng liên quan của pemetrexed đối với trẻ em và thanh thiếu niên có bệnh u trung biểu mô màng phổi ác tính và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Suy thận:

Pemetrexed chủ yếu được đào thải dưới dạng không đổi qua thận. Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân có độ thanh thải creatinin $\geq$ 45 mL/phút không cần điều chỉnh liều nào khác ngoài liều khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân. Không có đủ dữ liệu về sử dụng

pemetrexed ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 45 mL/phút, do đó không khuyến cáo sử dụng pemetrexed ở những đối tượng này.

Suy gan:

Không có mối quan hệ nào giữa AST (SGOT), ALT (SGPT) hoặc bilirubin toàn phần và dược động học của pemetrexed được xác định. Tuy nhiên, những bệnh nhân bị suy gan như bilirubin > 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường và/hoặc aminotransferase > 3,0 lần giới hạn trên của mức bình thường (không có di căn gan) hoặc > 5,0 lần giới hạn trên của mức bình thường (có di căn gan) vẫn chưa được nghiên cứu cụ thể.

Cách dùng:

Pemetrexed được dùng theo đường tĩnh mạch, nên truyền tĩnh mạch trong 10 phút vào ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ 21 ngày.

Cách pha:

Sử dụng kỹ thuật vô trùng trong quá trình hoàn nguyên và pha loãng pemetrexed để tiêm truyền tĩnh mạch.

Tính liều và số lọ pemetrexed cần thiết. Mỗi lọ chứa một lượng dư pemetrexed để dễ lấy lượng thuốc ghi nhãn.

Hoàn nguyên thuốc trong lọ với 4,2 mL dung dịch tiêm natri clorid 9 mg/mL (0,9%) không có chất bảo quản tạo thành dung dịch chứa 25 mg/mL pemetrexed.

Lắc nhẹ từng lọ cho đến khi bột tan hoàn toàn. Dung dịch thu được trong suốt và có màu từ không màu đến màu vàng nhạt hoặc xanh nhạt mà không ảnh hưởng xấu đến chất lượng sản phẩm. pH của dung dịch sau hoàn nguyên trong khoảng từ 6,6 đến 7,8. Cần pha loãng thêm.

Dung dịch pemetrexed sau hoàn nguyên phải được pha loãng thêm thành 100 mL bằng dung dịch tiêm natri clorid 9 mg/mL (0,9%) không có chất bảo quản và truyền tĩnh mạch trong 10 phút.

Dung dịch truyền pemetrexed được pha chế theo hướng dẫn ở trên tương thích với các bộ tiêm truyền và túi tiêm truyền được tráng bằng polyvinyl clorid và polyolefin.

Dung dịch đã pha phải được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện các tiểu phân và sự đổi màu trước khi sử dụng. Nếu quan sát thấy tiểu phân, không sử dụng dung dịch đã pha.

Dung dịch pemetrexed chỉ dùng một lần. Bất kỳ chế phẩm không sử dụng hoặc loại bỏ nên được hủy theo yêu cầu của cơ sở/địa phương.

Pemetrexed không tương thích về mặt vật lý với dung môi pha loãng có chứa calci, bao gồm thuốc tiêm Ringer lactat và Ringer. Trong trường hợp không có các nghiên cứu về khả năng tương thích khác, không được trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Thận trọng khi pha chế và sử dụng:

Cũng như các thuốc chống ung thư có khả năng gây độc khác, cần thận trọng khi xử lý và pha chế dung dịch tiêm truyền pemetrexed. Nên sử dụng găng tay. Nếu dung dịch pemetrexed tiếp xúc với da, rửa sạch da ngay thật kỹ bằng xà phòng và nước. Nếu dung dịch pemetrexed tiếp xúc với niêm mạc, rửa sạch bằng nước. Pemetrexed không gây rộp da. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho tình trạng pemetrexed thoát mạch. Có một số ít trường hợp pemetrexed thoát mạch được báo cáo, nhưng không được các nhà nghiên cứu

đánh giá là nghiêm trọng. Tình trạng thoát mạch nên được xử lý theo thực hành chuẩn tại địa phương giống các thuốc không gây rộp da khác.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Phụ nữ cho con bú.
- Sử dụng đồng thời với vaccin sốt vàng da.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Pemetrexed có thể ức chế chức năng tủy xương biểu hiện bằng giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu (hoặc giảm toàn thể huyết cầu). Suy tủy xương thường là độc tính giới hạn liều. Bệnh nhân cần được theo dõi tình trạng suy tủy xương trong quá trình điều trị và không nên dùng pemetrexed cho bệnh nhân đến khi số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) trở lại ≥ 1500 tế bào/mm³ và số lượng tiểu cầu trở lại ≥ 100.000 tế bào/mm³. Việc giảm liều cho các chu kỳ tiếp theo dựa trên ANC, số lượng tiểu cầu và độc tính không liên quan đến huyết học tối đa được ghi nhận từ chu kỳ trước.

Khi điều trị trước bằng acid folic và vitamin B12, bệnh nhân ít gặp độc tính hơn và giảm được các độc tính trên huyết học và không liên quan đến huyết học mức độ 3/4 như giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính do sốt và nhiễm trùng kèm giảm bạch cầu trung tính mức độ 3/4. Do đó, tất cả bệnh nhân điều trị bằng pemetrexed phải được hướng dẫn dùng acid folic và vitamin B12 như một biện pháp dự phòng để giảm độc tính liên quan đến điều trị.

Phản ứng da đã được báo cáo ở những bệnh nhân không điều trị trước bằng corticosteroid. Điều trị trước bằng dexamethasone (hoặc tương đương) có thể làm giảm tỷ lệ gặp phải và mức độ nghiêm trọng của phản ứng da.

Một số lượng hạn chế bệnh nhân được nghiên cứu với độ thanh thải creatinin dưới 45 mL/phút. Do đó, không khuyến cáo sử dụng pemetrexed ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 45 mL/phút.

Bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin từ 45 đến 79 mL/phút) nên tránh dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) như ibuprofen và acid acetylsalicylic (> 1,3 g/ngày) trong 2 ngày trước, vào ngày dùng và 2 ngày sau khi dùng pemetrexed.

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa đủ điều kiện điều trị bằng pemetrexed, nên ngừng NSAID có thời gian bán thải dài ít nhất 5 ngày trước, vào ngày dùng và ít nhất 2 ngày sau khi dùng pemetrexed.

Các biến cố thận nghiêm trọng, bao gồm suy thận cấp đã được báo cáo khi dùng pemetrexed đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc hóa trị khác. Nhiều bệnh nhân gặp phải tình trạng này có các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn dẫn đến các biến cố thận bao gồm mất nước hoặc tăng huyết áp hoặc đái tháo đường từ trước. Đái tháo nhạt do thận và hoại tử ống thận cũng được báo cáo trong quá trình thuốc lưu hành khi dùng pemetrexed đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc hóa trị khác. Hầu hết các biến cố này đều biến mất sau khi ngừng pemetrexed. Bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên tình trạng hoại tử ống thận cấp, suy giảm chức năng thận, các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh đái tháo nhạt do thận (tăng natri máu).

Ảnh hưởng của dịch ở khoang thứ ba, như tràn dịch màng phổi hoặc cổ trướng, đối với pemetrexed vẫn chưa được xác định đầy đủ. Một nghiên cứu phase 2 về pemetrexed ở 31

bệnh nhân với khối u rắn có dịch ở khoang thứ ba ổn định đã chứng minh không có sự khác biệt về nồng độ huyết tương chuẩn hóa theo liều pemetrexed hoặc độ thanh thải so với bệnh nhân không có dịch ở khoang thứ ba. Do đó, nên cân nhắc dẫn lưu dịch ở khoang thứ ba trước khi điều trị bằng pemetrexed, nhưng có thể không cần thiết.

Do độc tính đường tiêu hóa của pemetrexed khi dùng kết hợp với cisplatin, tình trạng mất nước nghiêm trọng đã được ghi nhận. Do đó, bệnh nhân nên được điều trị chống nôn đầy đủ và bù nước thích hợp trước và/hoặc sau khi điều trị.

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim và các biến cố mạch máu não đã được báo cáo ít gặp trong các nghiên cứu lâm sàng với pemetrexed, thường là khi dùng kết hợp với một thuốc gây độc tế bào khác. Hầu hết các bệnh nhân ghi nhận các biến cố này đều có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước.

Tình trạng suy giảm miễn dịch thường gặp ở bệnh nhân ung thư. Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời vaccin sống giảm độc lực.

Pemetrexed có thể gây tổn hại về mặt di truyền. Nam giới trưởng thành về mặt tình dục được tư vấn không nên có con trong quá trình điều trị và trong vòng 3 tháng sau đó. Các biện pháp tránh thai hoặc tránh quan hệ tình dục được khuyến cáo. Do khả năng điều trị bằng pemetrexed gây vô sinh không hồi phục, nên tư vấn cho nam giới về việc lưu trữ tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị.

Phụ nữ có khả năng sinh sản phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng pemetrexed và trong 6 tháng sau khi hoàn thành điều trị.

Các trường hợp viêm phổi do xạ trị đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng xạ trị trước, trong hoặc sau khi điều trị bằng pemetrexed. Cần đặc biệt chú ý đến những bệnh nhân này và thận trọng khi sử dụng các chất nhạy cảm với tia xạ khác.

Các trường hợp thu hồi bức xạ được báo cáo ở những bệnh nhân đã xạ trị nhiều tuần hoặc nhiều năm trước đó.

Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi lọ, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng sinh sản/Tránh thai ở nam và nữ giới

Pemetrexed có thể gây tổn hại về mặt di truyền. Phụ nữ có khả năng sinh sản phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng pemetrexed và trong 6 tháng sau khi hoàn thành điều trị. Nam giới trưởng thành về mặt tình dục được tư vấn không nên có con trong quá trình điều trị và trong vòng 3 tháng sau đó.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng pemetrexed ở phụ nữ mang thai nhưng pemetrexed, giống như các chất chống chuyển hóa khác, được nghi ngờ gây ra dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi dùng trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính sinh sản. Không nên sử dụng pemetrexed trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết, sau khi cân nhắc kỹ lưỡng nhu cầu của người mẹ và nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ liệu pemetrexed có được bài tiết vào sữa mẹ hay không và không thể loại trừ các phản ứng có hại đối với trẻ bú mẹ. Phải ngừng cho con bú trong quá trình điều trị bằng pemetrexed.

Khả năng sinh sản

Do khả năng điều trị bằng pemetrexed gây vô sinh không hồi phục, nên tư vấn cho nam giới về việc lưu trữ tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, có báo cáo rằng pemetrexed có thể gây mệt mỏi. Do đó, bệnh nhân nên được cảnh báo không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu gặp trường hợp này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác

Pemetrexed chủ yếu được đào thải qua thận dưới dạng không đổi thông qua bài tiết ở ống thận và ở mức độ ít hơn thông qua lọc cầu thận. Dùng đồng thời với các thuốc gây độc thận (như aminoglycoside, thuốc lợi tiểu quai, hợp chất platin, cyclosporin) có khả năng dẫn đến chậm thanh thải pemetrexed. Nên thận trọng khi dùng phối hợp này, theo dõi chặt chẽ độ thanh thải creatinin nếu cần.

Dùng đồng thời pemetrexed với chất ức chế OAT3 (chất vận chuyển anion hữu cơ 3) (như probenecid, penicillin, chất ức chế bơm proton (PPI)) dẫn đến chậm thanh thải pemetrexed. Cần thận trọng khi kết hợp các thuốc này với pemetrexed.

Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin ≥ 80 mL/phút), thuốc chống viêm không steroid liều cao (NSAID, như ibuprofen > 1600 mg/ngày) và acid acetylsalicylic ở liều cao hơn ($\geq 1,3$ g/ngày) có thể làm giảm thải trừ pemetrexed và do đó làm tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng có hại của pemetrexed. Do đó, cần thận trọng khi dùng liều cao NSAID hoặc acid acetylsalicylic đồng thời với pemetrexed cho những bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin ≥ 80 mL/phút).

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin từ 45 đến 79 mL/phút), tránh dùng đồng thời pemetrexed với NSAID (như ibuprofen) hoặc acid acetylsalicylic liều cao trong 2 ngày trước, vào ngày dùng và 2 ngày sau khi dùng pemetrexed.

Trong trường hợp không có dữ liệu về tương tác tiềm tàng với NSAID có thời gian bán thải dài hơn như piroxicam hoặc rofecoxib, nên ngừng dùng đồng thời với pemetrexed ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa ít nhất 5 ngày trước, vào ngày dùng và ít nhất 2 ngày sau khi dùng pemetrexed. Nếu cần dùng đồng thời NSAID, theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về độc tính, đặc biệt là tình trạng suy tủy xương và độc tính đường tiêu hóa.

Pemetrexed ít được chuyển hóa ở gan. Kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* với microsome gan người cho thấy pemetrexed được dự đoán không ức chế đáng kể về mặt lâm sàng đối với sự chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 và CYP1A2.

Tương tác thường gặp với tất cả thuốc gây độc tế bào

Do nguy cơ huyết khối tăng lên ở bệnh nhân ung thư, thường sử dụng thuốc chống đông máu. Sự thay đổi lớn của từng cá thể về tình trạng đông máu trong các bệnh và khả năng tương tác giữa thuốc chống đông máu đường uống và thuốc hóa trị chống ung thư đòi hỏi

phải tăng tần suất theo dõi INR (tỷ số bình thường hóa quốc tế) nếu quyết định điều trị cho bệnh nhân bằng thuốc chống đông máu đường uống.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời với vaccin sốt vàng da vì nguy cơ tử vong bởi bệnh do vaccin toàn thân.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với vaccin sống giảm độc lực (trừ sốt vàng da, chống chỉ định sử dụng đồng thời): nguy cơ mắc bệnh toàn thân, có thể tử vong. Nguy cơ tăng lên ở những đối tượng đã bị suy giảm miễn dịch do bệnh tiềm ẩn. Sử dụng vaccin bất hoạt nếu có (bại liệt).

Tương kỵ

Pemetrexed không tương thích về mặt vật lý với dung môi pha loãng có chứa calci, bao gồm thuốc tiêm Ringer lactat và Ringer. Trong trường hợp không có các nghiên cứu về khả năng tương thích khác, không được trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo liên quan đến pemetrexed nhất, sử dụng đơn trị liệu hay kết hợp, là ức chế tủy xương biểu hiện bởi thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và độc tính đường tiêu hóa biểu hiện như chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón, viêm họng, viêm niêm mạc và viêm miệng. Các tác dụng không mong muốn khác bao gồm độc tính thận, tăng aminotransferase, rụng tóc, mệt mỏi, mất nước, phát ban, nhiễm trùng/nhiễm trùng huyết và bệnh thần kinh. Các biến cố hiếm gặp bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và nhóm tần suất. Các tần suất được định nghĩa là: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Rất thường gặp:

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Nhiễm trùng^a, viêm họng.

Rối loạn máu và hệ thống lympho: Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm hemoglobin.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Viêm miệng, chán ăn, nôn, tiêu chảy, buồn nôn.

Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban, tróc vảy da.

Rối loạn thận và tiết niệu: Giảm độ thanh thải creatinin, tăng creatinin máu^c.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Mệt mỏi.

Thường gặp:

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Nhiễm trùng huyết^b.

Rối loạn máu và hệ thống lympho: Giảm bạch cầu trung tính do sốt, giảm số lượng tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch: Quá mẫn.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Mất nước.

Rối loạn hệ thần kinh: Rối loạn vị giác, bệnh lý thần kinh vận động ngoại biên, bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên, chóng mặt.

Rối loạn mắt: Viêm kết mạc, khô mắt, tăng tiết nước mắt, viêm kết giác mạc khô, phù mí mắt, bệnh bề mặt nhãn cầu.

Rối loạn tim: Suy tim, rối loạn nhịp tim.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Khó tiêu, táo bón, đau bụng.

Rối loạn gan mật: Tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase.

Rối loạn da và mô dưới da: Tăng sắc tố, ngứa, hồng ban đa dạng, rụng tóc, mày đay.

Rối loạn thận và tiết niệu: Suy thận, giảm tốc độ lọc cầu thận.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Sốt, đau, phù nề, đau ngực, viêm niêm mạc.

Xét nghiệm: Tăng gamma-glutamyltransferase.

Ít gặp:

Rối loạn máu và hệ thống lympho: Giảm toàn thể huyết cầu.

Rối loạn hệ thần kinh: Tai biến mạch máu não, đột quỵ thiếu máu cục bộ, xuất huyết nội sọ.

Rối loạn tim: Đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch vành, rối loạn nhịp tim trên thất.

Rối loạn mạch máu: Thiếu máu cục bộ ngoại biên^c.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Thuyên tắc phổi, viêm phổi kẽ^{b, d}.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Xuất huyết trực tràng, xuất huyết đường tiêu hóa, thủng ruột, viêm thực quản, viêm đại tràng.

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng của thủ thuật: Viêm thực quản do bức xạ, viêm phổi do bức xạ.

Hiếm gặp:

Rối loạn máu và hệ thống lympho: Thiếu máu tan máu tự miễn.

Rối loạn hệ miễn dịch: Sốc phản vệ.

Rối loạn gan mật: Viêm gan.

Rối loạn da và mô dưới da: Ban đỏ.

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng của thủ thuật: Hiện tượng nhớ lại.

Rất hiếm gặp:

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Viêm trung bì – hạ bì.

Rối loạn da và mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson^b, hoại tử thượng bì nhiễm độc^b, Pemphigoid bong nước, viêm da bong nước, ly thượng bì bóng nước mắc phải, ban sẩn phù^f, bệnh da giống viêm mô tế bào, viêm da, chàm, sẩn ngứa.

Không rõ:

Rối loạn thận và tiết niệu: Đái tháo nhạt do thận, hoại tử ống thận.

^a Có và không có giảm bạch cầu trung tính.

^b Trong một số trường hợp tử vong.

^c Đôi khi dẫn đến hoại tử chi.

^d Với suy hô hấp.

^e Chỉ thấy khi kết hợp với cisplatin.

^f Chủ yếu ở chi dưới.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng quá liều được báo cáo bao gồm giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, viêm niêm mạc, bệnh đa dây thần kinh cảm giác và phát ban. Các biến chứng dự kiến của quá liều bao gồm ức chế tủy xương biểu hiện bằng giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu. Ngoài ra, có thể thấy nhiễm trùng kèm hoặc không kèm sốt, tiêu chảy và/hoặc viêm niêm mạc.

Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi công thức máu và điều trị hỗ trợ khi cần thiết. Nên cân nhắc sử dụng calci folinate/acid folinic để điều trị quá liều pemetrexed.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất tương tự acid folic.

Mã ATC: L01BA04.

Pemetrexed là thuốc kháng folate chống ung thư đa đích, có tác dụng nhờ phá vỡ các quá trình chuyển hóa phụ thuộc folate quan trọng cần thiết cho quá trình nhân lên của tế bào.

Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng pemetrexed hoạt động như một chất kháng folate đa đích bằng cách ức chế thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR) và glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), đây là những enzym phụ thuộc folate chính cho quá trình sinh tổng hợp *de novo* của các nucleotide thymidin và purin.

Pemetrexed được vận chuyển vào tế bào bằng cả hệ thống vận chuyển protein liên kết folate màng và chất mang folate khử. Khi đã vào tế bào, pemetrexed được chuyển đổi nhanh chóng và hiệu quả thành dạng polyglutamate bởi enzym folylpolyglutamate synthetase. Các dạng polyglutamate được giữ lại trong tế bào và thậm chí còn là chất ức chế mạnh hơn đối với TS và GARFT. Sự polyglutamate hóa là một quá trình phụ thuộc vào thời gian và nồng độ xảy ra trong các tế bào khối u và ở mức độ thấp hơn trong các mô bình thường. Các chất chuyển hóa polyglutamate có thời gian bán thải nội bào tăng lên dẫn đến kéo dài tác dụng của thuốc trong các tế bào ác tính.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các đặc tính dược động học của pemetrexed sau khi dùng đơn trị đã được đánh giá trên 426 bệnh nhân ung thư có nhiều loại khối u rất khác nhau với liều từ 0,2 đến 838 mg/m² truyền trong khoảng 10 phút. Pemetrexed có thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 9 L/m². Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy khoảng 81% pemetrexed liên kết với protein huyết tương. Sự liên kết không bị ảnh hưởng đáng kể bởi các mức độ suy thận khác nhau.

Pemetrexed ít được chuyển hóa ở gan. Pemetrexed chủ yếu được đào thải qua nước tiểu với 70% đến 90% liều dùng được tìm thấy ở dạng không đổi trong vòng 24 giờ đầu sau khi dùng. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng pemetrexed được bài tiết chủ động bởi OAT3 (chất vận chuyển anion hữu cơ). Độ thanh thải toàn thân của pemetrexed là 91,8 mL/phút và thời gian bán thải đào thải khỏi huyết tương là 3,5 giờ ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin là 90 mL/phút). Sự biến thiên của độ thanh thải giữa các bệnh nhân vừa phải ở mức 19,3%. Tổng lượng phơi nhiễm toàn thân (AUC) của pemetrexed và nồng độ huyết tương tối đa tăng theo liều. Dược động học của pemetrexed không thay đổi trong nhiều chu kỳ điều trị.

Đặc tính dược động học của pemetrexed không bị ảnh hưởng bởi cisplatin dùng đồng thời. Bổ sung acid folic đường uống và vitamin B12 tiêm bắp không ảnh hưởng đến dược động học của pemetrexed.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

Dung dịch sau khi hoàn nguyên bảo quản ở nhiệt độ 2 – 8°C trong vòng 24 giờ.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Dung dịch hoàn nguyên phải được sử dụng ngay sau khi pha.

Nếu không được sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trong quá trình sử dụng trước khi dùng thuốc là trách nhiệm của người sử dụng. Tuy nhiên, dung dịch hoàn nguyên trong quá trình sử dụng đã được chứng minh là ổn định về hóa học và vật lý trong vòng 24 giờ khi bảo quản ở 2 – 8°C trong lọ ban đầu.

Cơ sở sản xuất:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, thành phố Huế, Việt Nam.

