124/99

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 27-03-2018

[redacted]

ALIMTA® pemetrexed 500 mg/lọ

Một đơn vị đóng gói để pha dung dịch tiêm truyền
Chỉ tiêm truyền tĩnh mạch

Exp/Lot/Mfg. Date: HD/Số lô SX/NSX:

3 lọ 500 mg VL7623

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng, thận trọng và các thông tin khác: Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

SĐK: XX-XXXX-XX

(ITEM CODE)

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

Dùng tiêm truyền tĩnh mạch sau khi pha và pha loãng.

Chỉ dùng một lần.

Hủy bỏ thuốc không dùng một cách thích hợp.

Hộp 1 lọ 500 mg

66ZZ
FPO

Rx Thuốc bán theo đơn VL7623

ALIMTA®

pemetrexed 500 mg/lọ

Bột đông khô để pha dung dịch tiêm truyền

Chỉ tiêm truyền tĩnh mạch

Mỗi lọ chứa 500 mg pemetrexed (dưới dạng pemetrexed dinatri).

Sau khi pha (xem tờ hướng dẫn sử dụng), mỗi lọ chứa 25 mg/ml pemetrexed.

Đọc tờ hướng dẫn sử dụng về hạn dùng và điều kiện bảo quản của thuốc đã pha.

Tá dược: Mannitol, acid hydrochloric, natri hydroxid (xem tờ hướng dẫn sử dụng để biết thêm thông tin).

Sản xuất bởi:
Eli Lilly and Company
Indianapolis, IN 46285, Mỹ

Nhà nhập khẩu: XXXX

LILLY INDIANAPOLIS PPD SITE

ALTP INFORMATION
EXP DATE: Exp./ HD:
BATCH NO: Lot / Số lô SX:
MFG DATE: Mfg. Date / NSX:
AFF BARCODE TYPE: ☐ UPC ☐ EAN ☐ DATAMATRIX ☐ RSS ☐ N/A ☐ OTHER
PACKAGING SITE: ☐ INDY DRY ☐ PDAP ☐ OTHER
OTHER REGULATED ITEMS: N/A

GRAPHICS
COLORS:
Black
485
2736
CREATED BY: EF Date: 13 Apr 2017
ITEM CODE & VERSION NO: NL005/PVN01 (1V)
SUPERSEDES: NL005/PVN00
NON HR BARCODE: N/A

DIE ID
DIE NO.: C-5727 (C-5727_12.AI)
VENDOR DRAWING NO: 261011
VIEW: PRINTED SIDE UP
DIMENSIONS: L-48 mm, W-61 mm, D-85 mm
VERSION:

ENGINEERING ID
C-5727-LE01 Non-varnish
C-5727-LB01

ALRP INFORMATION

LILLY INDIANAPOLIS PPD SITE

EXP. DATE: Exp. / HD

BATCH NO: Lot / Số lô SX

MFG. DATE: Mfg. Date: / NSX:

AFF. BARCODE TYPE: ❑ UPC ❑ EAN ❑ DATAMATRIX ❑ RSS ☒ N/A ❑ OTHER

PACKAGING SITE: ❑ INDY DRY ☒ PDAP ❑ OTHER

OTHER REGULATED ITEMS: N/A

GRAPHICS

COLORS:
Black
485
2736

Imprint Black	D-7021-LE05
Coating	D-7021-LE01

CREATED BY: EF Date: 13 Apr 2017

ITEM CODE & VERSION NO: NL0041PVN01_P1V1

SUPERSEDES: NL0041PVN00

NON HR BARCODE: N/A

DIE ID

DIE NO.: D-7021 (D-7021_12.AI)
VENDOR DRAWING NO: N/A
VIEW: PRINTED SIDE UP
DIMENSIONS: L-92mm, W-35mm*, R - 1.6mm
VERSION: 1

Rx thuốc bán theo đơn

ALIMTA®

Bột đông khô để pha dung dịch tiêm truyền

Pemetrexed

THÀNH PHẦN

Mỗi lọ chứa 500 mg pemetrexed (dạng natri pemetrexed).

Tá dược:
Mỗi lọ chứa khoảng 54 mg natri.
Danh mục tá dược đầy đủ xin xem mục *"Danh mục tá dược"*.

DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô để pha dung dịch tiêm truyền.
Bột đông khô màu trắng đến vàng nhạt hoặc vàng xanh lá cây.

CHỈ ĐỊNH

U trung biểu mô màng phổi ác tính
ALIMTA kết hợp với cisplatin được chỉ định để điều trị các bệnh nhân có u trung biểu mô màng phổi ác tính không thể cắt bỏ chưa được dùng hóa trị liệu.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ
ALIMTA kết hợp với cisplatin là trị liệu bước một trong điều trị cho các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc đã di căn, không phải loại chủ yếu là tế bào hình vảy theo mô học (xem phần *"Đặc tính dược lực học"*).

ALIMTA được chỉ định để điều trị duy trì ở những bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy, tiến triển tại chỗ hoặc di căn mà bệnh không tiến triển ngay sau 4 chu kỳ hóa trị liệu đầu tay dựa trên platinum.

ALIMTA được chỉ định như một đơn trị liệu bước hai trong điều trị cho các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc đã di căn, không phải loại chủ yếu là tế bào hình vảy theo mô học (xem phần *"Đặc tính dược lực học"*).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Chỉ dùng ALIMTA dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu chống ung thư.

ALIMTA phối hợp với cisplatin: Liều khuyến cáo của ALIMTA là 500 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể (BSA), truyền tĩnh mạch trong 10 phút ở ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày. Liều khuyến cáo của cisplatin là 75 mg/m^2 BSA truyền trong hai giờ, khoảng 30 phút sau khi tiêm truyền xong pemetrexed ở ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày. Bệnh nhân phải được nhận liệu pháp chống nôn đầy đủ và được bù nước thích hợp trước và/hoặc sau khi tiêm truyền cisplatin (xem thêm thông tin hướng dẫn sử dụng của cisplatin).

ALIMTA dùng đơn độc: Ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ đã từng dùng hoá trị liệu trước đó, liều khuyến cáo của ALIMTA là 500 mg/m^2 BSA, truyền tĩnh mạch trong 10 phút ở ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày.

Chuẩn bị trước khi trị liệu:
Để giảm tần xuất và mức độ nặng của các phản ứng da, cần cho bệnh nhân sử dụng một corticosteroid vào ngày trước, ngày tiêm truyền, và ngày sau khi tiêm truyền pemetrexed. Sử dụng corticosteroid với liều tương đương dexamethason 4 mg uống 2 lần mỗi ngày (xem phần *"Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng"*).

Để giảm độc tính của thuốc, bệnh nhân điều trị với pemetrexed phải dùng bổ sung vitamin (xem phần *"Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng"*). Bệnh nhân phải uống acid folic hoặc một chế phẩm nhiều vitamin có chứa acid folic (350 đến 1.000 microgam) hàng ngày. Phải uống ít nhất 5 liều acid folic trong 7 ngày trước khi dùng liều pemetrexed đầu tiên, và phải tiếp tục uống trong toàn bộ đợt điều trị và trong 21 ngày sau liều pemetrexed cuối cùng. Bệnh nhân cũng phải được tiêm bắp vitamin B_{12} (1.000 microgam) trong tuần trước liều pemetrexed đầu tiên và sau đó một lần mỗi 3 chu kỳ. Những lần tiêm vitamin B_{12} tiếp sau có thể vào cùng ngày với pemetrexed.

Theo dõi:
Trước mỗi liều dùng pemetrexed, bệnh nhân phải được kiểm tra toàn bộ số lượng tế bào máu bao gồm công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu. Trước mỗi đợt dùng hóa trị liệu, cần làm xét nghiệm hóa sinh máu để đánh giá chức năng thận và gan. Trước khi bắt đầu mỗi chu kỳ hóa trị liệu, tiêu chuẩn bệnh nhân cần phải đạt được như sau: số lượng bạch cầu trung tính (ANC) phải $\geq$ 1.500/mm^3 và số lượng tiểu cầu phải $\geq$ 100.000/mm^3.

Hệ số thanh thải creatinin phải $\geq$ 45 ml/phút.

Bilirubin toàn phần phải $\leq$ 1,5 lần giới hạn trên của bình thường. Phosphatase kiềm (AP), aspartat transaminase (AST hoặc SGOT) và alanin transaminase (ALT hoặc SGPT) phải $\leq$ 3 lần giới hạn trên của bình thường. Phosphatase kiềm, AST và ALT $\leq$ 5 lần giới hạn trên của bình thường có thể chấp nhận được trong trường hợp có di căn tới gan.

Điều chỉnh liều:
Sự điều chỉnh liều lúc bắt đầu một chu kỳ tiếp sau phải dựa trên số lượng tế bào máu thấp nhất hoặc độc tính tối đa trên các cơ quan khác ngoài máu từ chu kỳ điều trị trước. Việc điều trị có thể hoãn lại để bệnh nhân có đủ thời gian hồi phục. Khi hồi phục, bệnh nhân phải được tiếp tục điều trị theo các chỉ dẫn ở các Bảng 1, 2 và 3, có thể áp dụng cho ALIMTA dùng đơn độc hoặc kết hợp với cisplatin.

Bảng 1. Bảng hiệu chỉnh liều của ALIMTA (dùng đơn độc hoặc kết hợp) và cisplatin dựa trên độc tính trên huyết học	
ANC thấp nhất < 500/mm^3 và tiểu cầu thấp nhất $\geq$ 50.000/mm^3	75% của liều trước (cả ALIMTA và cisplatin)
Số lượng tiểu cầu thấp nhất < 50.000/mm^3 không tính đến ANC thấp nhất	75% của liều trước (cả ALIMTA và cisplatin)
Số lượng tiểu cầu thấp nhất < 50.000/mm^3, có chảy máu[a], không tính đến ANC thấp nhất	50% của liều trước (cả 2 thuốc)

[a] Theo tiêu chuẩn độc tính chung (CTC) của Viện Ung thư Quốc gia (CTC v2.0; NCI 1998) quy định chảy máu ≥ CTC mức độ 2.

Nếu bệnh nhân xuất hiện các độc tính khác ngoài máu ≥ mức độ 3 (không kể độc tính trên thần kinh), phải ngừng dùng ALIMTA cho tới khi thuyên giảm tới mức thấp hơn hoặc bằng trị số trước điều trị của bệnh nhân. Việc điều trị sẽ lại được tiếp tục theo các chỉ dẫn ở Bảng 2.

Bảng 2. Bảng hiệu chỉnh liều của ALIMTA (dùng đơn độc hoặc kết hợp) và cisplatin dựa trên độc tính khác ngoài huyết học [a,b]

	Liều ALIMTA (mg/m^2)	Liều cisplatin (mg/m^2)
Bất cứ độc tính nào, trừ viêm niêm mạc, ở mức độ 3 hoặc 4	75% liều trước	75% liều trước
Tiêu chảy cần điều trị tại bệnh viện (không kể mức độ) hoặc tiêu chảy độ 3 hoặc 4	75% liều trước	75% liều trước
Viêm niêm mạc mức độ 3 hoặc 4	50% liều trước	100% liều trước

[a] Tiêu chuẩn độc tính chung của Viện Ung thư Quốc gia (CTC v2.0; NCI 1998)
[b] Không kể độc tính thần kinh

Trong trường hợp có độc tính thần kinh, điều chỉnh liều ALIMTA và cisplatin theo hướng dẫn ở Bảng 3. Bệnh nhân phải ngừng điều trị nếu quan sát thấy độc tính thần kinh mức độ 3 hoặc 4.

Bảng 3. Bảng hiệu chỉnh liều của ALIMTA (dùng đơn độc hoặc kết hợp) và cisplatin dựa trên độc tính thần kinh

Mức độ CTC[a]	Liều ALIMTA (mg/m^2)	Liều cisplatin (mg/m^2)
0-1	100% liều trước	100% liều trước
2	100% liều trước	50% liều trước

[a] Tiêu chuẩn độc tính chung của Viện Ung thư Quốc gia (CTC v2.0; NCI 1998)

Phải ngừng điều trị với ALIMTA sau 2 lần giảm liều nếu bệnh nhân có bất cứ độc tính nào trên máu hoặc ngoài máu mức độ 3 hoặc 4, hoặc ngay lập tức nếu quan sát thấy độc tính thần kinh mức độ 3 hoặc 4.

Người già: Trong nghiên cứu lâm sàng, không có dấu hiệu là bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên có nguy cơ về tác dụng không mong muốn nhiều hơn so với bệnh nhân dưới 65 tuổi. Không cần sự giảm liều nào khác ngoài chế độ giảm liều được khuyến cáo chung cho tất cả bệnh nhân.

Trẻ em và thiếu niên: ALIMTA không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân dưới 18 tuổi vì chưa xác định sự an toàn và hiệu quả trong nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy thận: (Công thức Cockcroft và Gault chuẩn hoặc tốc độ lọc cầu thận đo bằng phương pháp thanh thải huyết thanh Tc99m-DPTA): Pemetrexed được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi bởi sự bài tiết của thận. Trong nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin ≥ 45ml/phút không cần sự điều chỉnh liều nào khác ngoài sự điều chỉnh được 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 dùng pemetrexed (xem phần "*Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*").

Bệnh nhân suy gan: Không tìm thấy có sự liên quan giữa AST (SGOT), ALT (SGPT), hoặc bilirubin toàn phần và dược động học của pemetrexed. Tuy nhiên bệnh nhân bị suy gan với bilirubin > 1,5 lần giới hạn trên của bình thường và/hoặc transaminase > 3,0 lần giới hạn trên của bình thường (không có di căn gan) hoặc > 5,0 lần giới hạn trên của bình thường (có di căn gan) chưa được nghiên cứu riêng biệt.

Cách dùng:
Để thận trọng trước khi dùng hoặc hủy bỏ ALIMTA, xem phần "*Thận trọng đặc biệt về tiêu hủy và lưu thông*".
ALIMTA nên được truyền trong 10 phút vào ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày. Để được hướng dẫn cách hoàn nguyên và pha loãng ALIMTA trước khi sử dụng, xem phần "*Thận trọng đặc biệt về tiêu hủy và lưu thông*".

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với pemetrexed hoặc với bất cứ tá dược nào.
Phải ngừng cho con bú trong khi điều trị với pemetrexed (xem phần "*Phụ nữ có thai và cho con bú*").
Dùng đồng thời vaccin sốt vàng (xem phần "*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*").

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Pemetrexed có thể ức chế chức năng tủy xương biểu hiện bằng giảm bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu và thiếu máu (xem phần "*Các tác dụng không mong muốn*"). Sự ức chế tủy thường là độc tính giới hạn liều lượng. Phải theo dõi tác dụng ức chế tủy trong quá trình điều trị cho bệnh nhân và không được cho bệnh nhân dùng pemetrexed cho tới khi số lượng bạch cầu trung tính (ANC) đạt mức $\geq$ 1.500/mm^3 và số lượng tiểu cầu đạt mức $\geq$ 100.000/mm^3. Sự giảm liều trong các chu kỳ tiếp sau dựa trên ANC, số lượng tiểu cầu thấp nhất và độc tính ngoài máu tối đa nhận thấy từ chu kỳ điều trị trước (xem phần "*Liều lượng và cách dùng*").

Khi được điều trị trước với acid folic và vitamin B_{12}, bệnh nhân ít gặp độc tính hơn và giảm được các độc tính trên máu và ngoài máu mức độ 3/4 như giảm bạch cầu trung tính, sốt giảm bạch cầu trung tính và nhiễm khuẩn kèm giảm bạch cầu trung tính độ 3/4. Do đó phải hướng dẫn bệnh nhân điều trị với pemetrexed rằng dùng acid folic và vitamin B_{12} là biện pháp dự phòng để giảm độc tính liên quan tới thuốc (xem phần "*Liều lượng và cách dùng*").

Các phản ứng da đã được báo cáo ở bệnh nhân không được điều trị trước với corticosteroid. Việc điều trị trước với dexamethason (hoặc tương đương) có thể làm giảm tần suất và mức độ nặng của phản ứng da (xem phần "*Liều lượng và cách dùng*").

Một số lượng hạn chế các bệnh nhân được nghiên cứu có độ thanh thải creatinin dưới 45 ml/phút. Do đó, không khuyến cáo dùng pemetrexed cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 45 ml/phút (xem phần "*Liều lượng và cách dùng*").

Bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin từ 45 đến 79 ml/phút) phải tránh dùng các thuốc chống viêm không-steroid (NSAIDs) như ibuprofen, và aspirin (> 1,3 g/ngày) trong 2 ngày trước ngày dùng, và 2 ngày sau khi dùng pemetrexed (xem phần "*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*"). Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để điều trị với pemetrexed phải tránh dùng NSAID có nửa đời thải trừ dài trong ít nhất 5 ngày trước ngày dùng, và ít nhất 2 ngày sau khi dùng pemetrexed (xem phần "*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*").

Các biến cố nghiêm trọng trên thận, bao gồm cả suy thận cấp đã được báo cáo khi sử dụng pemetrexed đơn độc hoặc phối hợp với các hoá chất trị liệu khác. Nhiều trong số những bệnh nhân gặp các biến cố này đều có các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn của bệnh thận như mất nước hay bị tăng huyết áp hoặc đái tháo đường từ trước.

Ảnh hưởng của dịch ở khoang thứ ba, như dịch tràn màng phổi hoặc cổ trướng (báng) đối với pemetrexed không được biết. Ở bệnh nhân có dịch ở khoang thứ ba có ý nghĩa lâm sàng, phải xem xét việc dẫn lưu dịch trước khi dùng pemetrexed.

Do độc tính trên tiêu hóa của pemetrexed dùng kết hợp với cisplatin, mất nước nặng đã được ghi nhận. Vì vậy, bệnh nhân phải được chống nôn đầy đủ và được bù nước thích hợp trước và/hoặc sau khi điều trị.

Các biến cố không mong muốn nghiêm trọng trên tim mạch gồm nhồi máu cơ tim và biến cố mạch máu não ít xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng với pemetrexed, thường xảy ra khi dùng kết hợp với một thuốc độc hại tế bào khác. Phần lớn bệnh nhân gặp các tác dụng này đã có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước (xem phần "*Các tác dụng không mong muốn*").

Tình trạng suy giảm miễn dịch thường gặp ở bệnh nhân ung thư. Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời với vaccin sống giảm độc tính (xem phần "*Chống chỉ định*" và "*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*").

Pemetrexed có thể gây tổn hại về di truyền. Nam giới trưởng thành về sinh dục được khuyên không thụ tinh trong khi điều trị và tới 6 tháng sau đó. Các biện pháp tránh thai hoặc kiêng giao hợp được khuyến cáo. Do trị liệu với pemetrexed có thể gây vô sinh không hồi phục, nam giới được khuyên tìm sự hướng dẫn về cất trữ tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị.

Phụ nữ có khả năng mang thai phải dùng các biện pháp tránh thai hữu hiệu trong khi điều trị với pemetrexed (xem phần "*Phụ nữ có thai và cho con bú*").

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

Một số trường hợp nhiễm xạ đã được báo cáo ở các bệnh nhân điều trị tia xạ vài tuần hoặc vài năm trước đó.

Thuốc có chứa khoảng 54 mg natri mỗi lọ. Thận trọng với những bệnh nhân cần kiểm soát chế độ muối.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Pemetrexed được thải trừ chủ yếu ở dạng không đổi qua thận nhờ bài tiết ở ống thận và một phần nhờ lọc ở cầu thận. Việc dùng đồng thời với các thuốc độc trên thận (như

aminoglycosid, thuốc lợi tiểu quai, hợp chất platin, cyclosporin) có thể làm chậm sự thanh thải pemetrexed. Cẩn thận trọng khi phối hợp các thuốc này. Nếu cần dùng, phải theo dõi chặt chẽ độ thanh thải creatinin.

Việc dùng đồng thời với các chất cũng được bài tiết bởi ống thận (như probenecid, penicilin) có khả năng làm chậm sự thanh thải pemetrexed. Phải thận trọng khi dùng các thuốc này kết hợp với pemetrexed. Nếu cần dùng, phải theo dõi chặt chẽ độ thanh thải creatinin.

Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin ≥ 80 ml/phút), liều cao các thuốc chống viêm không steroid (NSAID, như ibuprofen > 1.600 mg/ngày) và aspirin ở liều cao (≥ 1,3 g/ngày) có thể làm giảm sự thải trừ pemetrexed, và do đó làm tăng các tác dụng không mong muốn của pemetrexed. Vì vậy, phải thận trọng khi dùng liều cao NSAID, hoặc aspirin đồng thời với pemetrexed cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin ≥ 80 ml/phút).

Ở bệnh nhân có suy thận nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin từ 45 đến 79 ml/phút), phải tránh dùng đồng thời NSAID (như ibuprofen), hoặc aspirin ở liều cao trong 2 ngày trước, ngày dùng, và 2 ngày sau khi dùng pemetrexed (xem phần "*Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*").

Trong khi không có dữ liệu về nguy cơ tương tác với NSAID có nửa đời thải trừ dài hơn như piroxicam hoặc rofecoxib, phải tránh dùng đồng thời với pemetrexed trong ít nhất 5 ngày trước ngày dùng, và ít nhất 2 ngày sau khi dùng pemetrexed (xem phần "*Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*"). Nếu cần phải dùng đồng thời với các thuốc NSAID, cần theo dõi chặt chẽ độc tính, đặc biệt là suy tủy và nhiễm độc đường tiêu hóa.

Pemetrexed ít được chuyển hóa ở gan. Các kết quả nghiên cứu *in vitro* với microsom gan người cho thấy pemetrexed có thể không gây ức chế có ý nghĩa lâm sàng sự chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, và CYP1A2.

Tương tác hay gặp với tất cả thuốc gây độc tế bào:
Vì nguy cơ huyết khối tăng lên ở bệnh nhân ung thư, liệu pháp chống đông thường được dùng. Do có sự dao động lớn giữa các cá thể về tình trạng đông máu trong các bệnh và do khả năng tương tác giữa các thuốc chống đông máu đường uống với hóa trị liệu chống ung thư nên cần phải theo dõi INR (International Normalised Ratio: tỷ số bình thường hóa quốc tế) thường xuyên hơn, nếu quyết định sử dụng các thuốc chống đông đường uống cho bệnh nhân.

Chống chỉ định dùng đồng thời: vaccin sốt vàng: nguy cơ tử vong vì bệnh do vaccin phát triển toàn thân (xem phần "*Chống chỉ định*").

Không khuyến cáo dùng đồng thời: vaccin sống giảm tính độc (trừ sốt vàng, chống chỉ định dùng đồng thời): nguy cơ bệnh toàn thân, có thể gây tử vong. Nguy cơ tăng lên ở các đối tượng đã bị suy giảm miễn dịch bởi bệnh tiềm ẩn. Dùng vaccin bất hoạt nếu có (bệnh bại liệt) (xem phần "*Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*").

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Không có dữ liệu từ việc sử dụng pemetrexed ở phụ nữ mang thai nhưng pemetrexed, cũng như các chất chống chuyển hóa khác, bị nghi là gây những khuyết tật bẩm sinh nghiêm trọng khi dùng trong thời kỳ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên hệ sinh sản (xem phần "*Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*"). Pemetrexed không được dùng trong thời kỳ

mang thai trừ khi thật sự cần thiết sau khi đã cân nhắc kỹ sự cần thiết điều trị cho mẹ và nguy cơ đối với thai (xem phần "*Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*").

Phụ nữ có khả năng mang thai phải dùng biện pháp tránh thai hữu hiệu trong khi điều trị với pemetrexed.

Pemetrexed có thể gây tổn hại di truyền. Nam giới trưởng thành về sinh dục được khuyên không nên làm cha trong khi điều trị và tới 6 tháng sau đó. Các biện pháp tránh thai hoặc kiêng quan hệ tình dục được khuyến cáo. Do trị liệu với pemetrexed có khả năng gây vô sinh không hồi phục, nam giới được khuyên tìm sự tư vấn về cất trữ tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị.

Không biết pemetrexed có bài tiết vào sữa người hay không và không thể loại trừ các tác dụng không mong muốn trên trẻ bú sữa mẹ. Phải ngừng cho con bú trong khi điều trị với pemetrexed (xem phần "*Chống chỉ định*").

TÁC DỤNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu về tác dụng trên khả năng lái xe và điều khiển máy móc. Tuy nhiên, đã có báo cáo là pemetrexed có thể gây mệt mỏi. Vì vậy bệnh nhân phải được nhắc nhở đối với việc lái xe hoặc vận hành máy móc nếu tác dụng này xảy đến.

CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo thường gặp nhất liên quan với pemetrexed, được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc phối hợp, gồm suy tủy với biểu hiện như thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và độc tính đường tiêu hóa với 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 đối với thận, tăng aminotransferase, rụng tóc, mệt mỏi, mất nước, nổi ban, nhiễm trùng/nhiễm khuẩn và bệnh thần kinh.

Các tác dụng phụ hiếm gặp bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Bảng dưới đây cung cấp tần suất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở > 5% của 168 bệnh nhân có u trung biểu mô dùng cisplatin và pemetrexed, và 163 bệnh nhân có u trung biểu mô dùng cisplatin đơn độc được phân bố ngẫu nhiên vào hai nhóm. Trong cả hai nhóm điều trị, các bệnh nhân chưa từng dùng hóa trị liệu này được bổ sung đầy đủ acid folic và vitamin B_{12}.

Các phản ứng bất lợi

Quy ước về tần suất: Rất hay gặp (≥1/10), hay gặp (≥1/100 và <1/10), ít gặp (≥1/1000 và <1/100), hiếm gặp (≥1/10000 và <1/1000), rất hiếm gặp (<1/10000) và không rõ (không thể ước tính được từ các báo cáo tự phát hiện có).

Trong từng nhóm phân loại theo tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn*	Pemetrexed/Cisplatin (N = 168)		Cisplatin (N = 163)	
			Độc tính tất cả các độ (%)	Độc tính độ 3 – 4 (%)	Độc tính tất cả các độ (%)	Độc tính độ 3 – 4 (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm bạch cầu trung tính/bạch cầu hạt	56,0	23,2	13,5	3,1
		Giảm bạch cầu	53,0	14,9	16,6	0,6
		Giảm hemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Giảm tiểu cầu	23,2	5,4	8,6	0,0
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hay gặp	Mất nước	6,5	4,2	0,6	0,6
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hay gặp	Bệnh thần kinh cảm giác	10,1	0,0	9,8	0,6
	Hay gặp	Loạn vị giác	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Rối loạn về mắt	Hay gặp	Viêm kết mạc	5,4	0,0	0,6	0,0
Rối loạn tiêu hóa	Rất hay gặp	Tiêu chảy	16,7	3,6	8,0	0,0
		Nôn	56,5	10,7	49,7	4,3
		Viêm miệng/viêm họng	23,2	3,0	6,1	0,0
		Buồn nôn	82,1	11,9	76,7	5,5
		Chán ăn	20,2	1,2	14,1	0,6
		Táo bón	11,9	0,6	7,4	0,6
	Hay gặp	Khó tiêu	5,4	0,6	0,6	0,0
Rối loạn da và tổ chức dưới da	Rất hay gặp	Ban	16,1	0,6	4,9	0,0
		Rụng tóc lông	11,3	0,0***	5,5	0,0***
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hay gặp	Tăng creatinin	10,7	0,6	9,8	1,2
		Giảm độ thanh thải creatinin**	16,1	0,6	17,8	1,8
Rối loạn chung	Rất hay gặp	Mệt mỏi	47,6	10,1	42,3	9,2

* Tham khảo CTC Viện Ung thư Quốc gia phiên bản 2 đối với mỗi độ độc tính trừ thuật ngữ "tăng độ thanh thải creatinin"

** Được trích dẫn từ thuật ngữ "thận/niệu sinh dục khác"

*** Theo CTC Viện Ung thư quốc gia (v2.0; NCI 1998), loạn vị giác và rụng tóc chỉ được báo cáo là ở mức độ 1 hoặc 2.

Trong bảng này đã dùng mức giới hạn 5% để bao gồm tất cả các biến cố mà người báo cáo cho rằng có thể liên quan đến việc sử dụng pemetrexed và cisplatin.

Các độc tính CTC có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ở ≥ 1% và ≤ 5% (hay gặp) bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng cisplatin và pemetrexed bao gồm: suy thận, nhiễm trùng, sốt, sốt giảm bạch cầu đa nhân trung tính, tăng AST, ALT, và GGT, mày đay và đau ngực.

Các độc tính CTC có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ở ≤ 1% bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng cisplatin và pemetrexed bao gồm loạn nhịp tim và bệnh thần kinh vận động.

Bảng ở dưới cung cấp tần suất và mức độ nghiêm trọng của tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở > 5% của 265 bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed đơn độc có bổ sung acid folic và vitamin B_{12}, và của 276 bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên dùng docetaxel đơn trị. Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn và đã từng điều trị hoá chất.

Hệ cơ quan	**Tần suất**	**Tác dụng không mong muốn***	**Pemetrexed (N = 265)**		**Docetaxel (N = 276)**	
			Độc tính tất cả các độ (%)	**Độc tính độ 3-4 (%)**	**Độc tính tất cả các độ (%)**	**Độc tính độ 3-4 (%)**
Rối loạn hệ huyết học và bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm bạch cầu trung tính/bạch cầu hạt	10,9	5,3	45,3	40,2
		Giảm bạch cầu	12,1	4,2	34,1	27,2
		Giảm hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Hay gặp	Giảm tiểu cầu	8,3	1,9	1,1	0,4
Rối loạn tiêu hóa	Rất hay gặp	Tiêu chảy	12,8	0,4	24,3	2,5
		Nôn	16,2	1,5	12,0	1,1
		Viêm miệng/viêm hầu họng	14,7	1,1	17,4	1,1
		Buồn nôn	30,9	2,6	16,7	1,8
		Chán ăn	21,9	1,9	23,9	2,5
	Hay gặp	Táo bón	5,7	0,0	4,0	0,0
Rối loạn gan mật	Hay gặp	Tăng SGPT (ALT)	7,9	1,9	1,4	0,0
		Tăng SGOT (AST)	6,8	1,1	0,7	0,0
Rối loạn da và tổ chức dưới da	Rất hay gặp	Ban/tróc vảy da	14,0	0,0	6,2	0,0
	Hay gặp	Ngứa	6,8	0,4	1,8	0,0

		Rụng tóc	6,4	0,4**	37,7	2,2**
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ tiêm truyền	Rất hay gặp	Mệt mỏi	34,0	5,3	35,9	5,4
	Hay gặp	Sốt	8,3	0,0	7,6	0,0

* Tham khảo CTC Viện Ung thư Quốc gia phiên bản 2 đối với mỗi độ độc tính.
** Theo CTC của Viện Ung thư quốc gia (v2.0; NCI 1998), rụng tóc chỉ được báo cáo là ở mức độ 1 hoặc 2.

Trong bảng này, đã dùng một điểm giới hạn 5% để bao gồm tất cả tác dụng không mong muốn mà người báo cáo cho là có thể liên quan đến việc sử dụng pemetrexed.

Các độc tính CTC có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ở > 1% và ≤ 5% bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed gồm: nhiễm khuẩn không có giảm bạch cầu trung tính, sốt giảm bạch cầu trung tính, phản ứng dị ứng/quá mẫn, tăng creatinin, bệnh thần kinh vận động, bệnh thần kinh cảm giác, ban đỏ đa dạng và đau bụng.

Các độc tính CTC có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ở ≤ 1% (ít gặp) bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed gồm có loạn nhịp trên thất.

Các độc tính về xét nghiệm độ 3 và độ 4 có ý nghĩa lâm sàng tương tự nhau giữa các kết quả của pha 2 hợp nhất từ 3 nghiên cứu dùng đơn độc pemetrexed (n = 164) và kết quả của nghiên cứu pha 3 dùng pemetrexed được mô tả ở trên, ngoại trừ giảm bạch cầu trung tính (12,8% so với 5,3%, tương ứng) và tăng alanin transaminase (15,2% so với 1,9%, tương ứng). Những sự khác nhau này có thể do khác nhau trong quần thể bệnh nhân, vì các nghiên cứu pha 2 bao gồm cả những bệnh nhân ung thư vú chưa dùng và đã dùng hóa trị liệu trước, có di căn gan từ trước và/hoặc các xét nghiệm chức năng gan không bình thường trước nghiên cứu.

Bảng dưới đây cung cấp số liệu về tần suất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn được cho có thể là do thuốc nghiên cứu, đã được báo cáo ở > 5% trong số 839 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ngẫu nhiên được điều trị bằng cisplatin và pemetrexed và 830 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ngẫu nhiên được điều trị bằng cisplatin và gemcitabin. Tất cả các bệnh nhân dùng thuốc nghiên cứu như là trị liệu khởi đầu cho ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc đã di căn; bệnh nhân ở cả hai nhóm đều được điều trị hỗ trợ bằng acid folic và vitamin B_{12}.

Hệ cơ quan	**Tần suất**	**Tác dụng không mong muốn***	**Pemetrexed/cisplatin (N = 839)**		**Gemcitabin/cisplatin (N = 830)**	
			Độc tính tất cả các độ (%)	**Độc tính độ 3-4 (%)**	**Độc tính tất cả các độ (%)**	**Độc tính độ 3-4 (%)**
Rối loạn máu và bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm Hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Giảm bạch cầu trung tính/đa nhân	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Giảm bạch cầu	17,8	4,8*	20,6	7,6*

		Giảm tiểu cầu	10,1*	4,1*	26,6*	12,7*
Rối loạn hệ thần kinh	Hay gặp	Bệnh thần kinh cảm giác	8,5*	0,0*	12,4*	0,6*
		Rối loạn vị giác	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Rối loạn tiêu hoá	Rất hay gặp	Buồn nôn	56,1	7,2*	53,4	3,9*
		Nôn	39,7	6,1	35,5	6,1
		Chán ăn	26,6	2,4*	24,2	0,7*
		Táo bón	21,0	0,8	19,5	0,4
		Viêm miệng/viêm hầu họng	13,5	0,8	12,4	0,1
		Tiêu chảy không làm phẫu thuật hậu môn giả	12,4	1,3	12,8	1,6
	Hay gặp	Khó tiêu/ợ nóng	5,2	0,1	5,9	0,0
Rối loạn da và các tổ chức dưới da	Rất hay gặp	Rụng tóc	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Hay gặp	Ban/tróc vảy da	6,6	0,1	8,0	0,5
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hay gặp	Tăng creatinin	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ tiêm truyền	Rất hay gặp	Mệt mỏi	42,7	6,7	44,9	4,9

* Giá trị P < 0,05 khi so sánh giữa pemetrexed/cisplatin và gemcitabin/cisplatin, sử dụng Fisher Exact test.

** Tham khảo CTC Viện Ung thư Quốc gia phiên bản 2 đối với mỗi độ độc tính.

*** Theo CTC Viện Ung thư quốc gia (v2.0; NCI 1998), loạn vị giác và rụng tóc chỉ được báo cáo là ở mức độ 1 hoặc 2.

Trong bảng này, đã dùng một điểm giới hạn 5% để bao gồm tất cả tác dụng không mong muốn mà người báo cáo cho là có thể liên quan đến pemetrexed và cisplatin.

Các độc tính có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ở mức ≥ 1% và ≤ 5% bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed và cisplatin gồm: tăng AST, tăng ALT, nhiễm trùng, sốt giảm bạch cầu trung tính, suy thận, sốt, mất nước, viêm kết mạc và giảm độ thanh thải creatinin.

Các độc tính có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ≤ 1% ở bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed và cisplatin gồm có tăng GGT, đau ngực, loạn nhịp tim và bệnh thần kinh vận động.

Các độc tính có ý nghĩa lâm sàng tuỳ thuộc giới tính cũng tương tự như quần thể chung của bệnh nhân dùng pemetrexed kết hợp cisplatin.

Bảng dưới đây cung cấp số liệu về tần suất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn được cho có thể là do thuốc nghiên cứu, đã được báo cáo ở > 5% trong số 800 bệnh nhân ngẫu nhiên được chỉ định điều trị đơn trị pemetrexed và 402 bệnh nhân ngẫu nhiên được chỉ định dùng giả dược trong nghiên cứu điều trị duy trì bằng pemetrexed đơn trị (JMEN: N = 663) và điều trị duy trì liên tục bằng pemetrexed (PARAMOUNT: N = 539). Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III hoặc IV và đã dùng hóa trị liệu cơ bản platinum trước kia. Bệnh nhân ở cả hai nhóm đều được điều trị hỗ trợ bằng acid folic và vitamin B_{12}.

Nhóm hệ cơ quan	**Tần suất***	**Tác dụng không mong muốn****	**Pemetrexed*** (N =800)**		**Giả dược*** (N =402)**	
			Độc tính tất cả cấp độ (%)	**Độc tính cấp độ 3 – 4 (%)**	**Độc tính tất cả cấp độ (%)**	**Độc tính cấp độ 3 – 4 (%)**
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm hemoglobin	18,06	4,5	5,2	0,5
	Thường gặp	Giảm bạch cầu	5,8	1,9	0,7	0,2
		Giảm bạch cầu trung tính	8,4	4,4	0,2	0,0
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Bệnh thần kinh cảm giác	7,4	0,6	5,0	0,2
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Buồn nôn	17,3	0,8	4,0	0,2
		Chán ăn	12,8	1,1	3,2	0,0
	Thường gặp	Nôn	8,4	0,3	1,5	0,0
		Viêm niêm mạc/ viêm miệng	6,8	0,8	1,7	0,0
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Tăng ALT (SGPT)	6,5	0,1	2,2	0,0
		Tăng AST (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Nổi ban/ Tróc vảy da	8,1	0,1	3,7	0,0
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm truyền	Rất thường gặp	Mệt mỏi	24,1	5,3	10,9	0,7
	Thường gặp	Đau	7,6	0,9	4,5	0,0
		Phù	5,6	0,0	1,5	0,0

Rối loạn thận	Thường gặp	Rối loạn thận****	7,6	0,9	1,7	0,0

Các chữ viết tắt: ALT = alanin aminotransferase; AST = aspartat aminotransferase; CTCAE = Tiêu chuẩn thuật ngữ chung về các tác dụng phụ (Common Terminology Criteria for Adverse Event); NCI = **Viện Ung thư Quốc gia Mỹ (National Cancer Institute)**; SGOT = glutamic oxaloacectic aminotransferase huyết thanh; SGPT = glutamic pyruvic aminotransferase huyết thanh.

* Định nghĩa về thuật ngữ tần suất: Rất thường gặp - ≥ 10%; Thường gặp - > 5% và < 10%. Về mục đích của bảng này, một ngưỡng 5% đã được sử dụng để bao gồm tất cả các tác dụng phụ mà người báo cáo đã xem xét là có thể liên quan với pemetrexed.
** Tham khảo tiêu chuẩn của NCI CTCAE (Phiên bản 3.0; NCI 2003) đối với mỗi cấp độ độc tính. Tỷ lệ báo cáo đã được trình bày theo CTCAE phiên bản 3.0.
*** Bảng tổng hợp các phản ứng phụ kết hợp các kết quả của nghiên cứu JMEN điều trị duy trì bằng pemetrexed (N = 663) và nghiên cứu PARAMOUNT điều trị duy trì liên tục bằng pemetrexed (N = 539).
**** Thuật ngữ kết hợp bao gồm tăng creatinin huyết thanh/creatinin huyết, giảm tốc độ lọc của cầu thận, suy thận và thận/cơ quan sinh dục niệu - khác.

Độc tính theo **tiêu chuẩn độc tính chung** (CTC) có ý nghĩa lâm sàng ở bất kỳ cấp độ nào đã được báo cáo ở ≥ 1% và ≤ 5% bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bằng pemetrexed bao gồm: giảm bạch cầu trung tính có sốt, nhiễm trùng, giảm tiểu cầu, tiêu chảy, táo bón, rụng tóc, ngứa, sốt (không có giảm bạch cầu trung tính), bệnh bề mặt mắt (bao gồm cả viêm kết mạc), tăng chảy nước mắt, chóng mặt và bệnh thần kinh vận động.

Độc tính theo **tiêu chuẩn độc tính chung** (CTC) đã được báo cáo ở < 1% bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bằng pemetrexed bao gồm: phản ứng dị ứng/quá mẫn, ban đỏ đa dạng, loạn nhịp trên thất và nghẽn mạch phổi.

Độ an toàn đã được đánh giá đối với những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bằng pemetrexed (N = 800). Tỷ lệ các phản ứng phụ đã được đánh giá đối với những bệnh nhân nhận được ≤ 6 chu kỳ điều trị duy trì bằng pemetrexed (N = 519) và so với những bệnh nhân nhận được > 6 chu kỳ điều trị bằng pemetrexed (N = 281). Đã quan sát thấy tăng các phản ứng phụ (tất cả các cấp độ) với thời gian sử dụng thuốc dài hơn. Mức tăng có ý nghĩa về tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3/4 có thể liên quan với thuốc nghiên cứu đã được quan sát với thời gian sử dụng pemetrexed dài hơn (≤ 6 chu kỳ: 3,3%, > 6 chu kỳ: 6,4%: p = 0,046). Không có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê về bất kỳ các phản ứng phụ cấp độ 3/4/5 riêng lẻ nào khác đã được thấy với thời gian sử dụng thuốc dài hơn.

Có ít báo cáo về các biến cố tim mạch và mạch máu não nghiêm trọng bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tai biến mạch máu não và cơn thiếu máu cục bộ nhất thời trong các nghiên cứu lâm sàng với pemetrexed, thường xảy ra khi dùng phối hợp với một thuốc gây độc tế bào khác. Phần lớn bệnh nhân gặp các tác dụng này đã có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước.

Hiếm có các báo cáo về viêm gan, có nguy cơ trầm trọng, trong các nghiên cứu lâm sàng với pemetrexed.

Giảm toàn bộ huyết cầu ít khi được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với pemetrexed.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các trường hợp viêm đại tràng (bao gồm chảy máu ruột và trực tràng, đôi khi gây tử vong, thủng ruột, hoại tử ruột và viêm manh tràng) hiếm khi được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng pemetrexed.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, viêm phổi mô kẽ và suy hô hấp, đôi khi gây tử vong, ít khi được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng pemetrexed.

Cũng ít có báo cáo về các trường hợp phù ở bệnh nhân dùng pemetrexed.

Viêm thực quản/viêm thực quản phóng xạ được báo cáo không thường xuyên trong quá trình thử nghiệm lâm sàng với pemetrexed.

Nhiễm khuẩn, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo thường gặp trong các thử nghiệm lâm sàng với pemetrexed.

Trong quá trình theo dõi hậu mãi, các phản ứng không mong muốn sau đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng pemetrexed:

Có ít trường hợp báo cáo về suy thận cấp ở bệnh nhân dùng pemetrexed đơn độc hoặc phối hợp với các hoá trị liệu khác (xem phần "*Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*").

Có ít trường hợp báo cáo về viêm phổi khu trú do tia xạ ở bệnh nhân có xạ trị trước, trong và sau khi điều trị bằng pemetrexed (xem phần "*Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*").

Hiếm có trường hợp báo cáo về nhiễm xạ ở bệnh nhân đã xạ trị trước đó (xem phần "*Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*").

Có ít trường hợp báo cáo về thiếu máu ngoại vi đôi khi dẫn tới hoại tử chi. Các tình trạng bọng nước hiếm gặp đã được báo cáo bao gồm cả hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, trong một số trường hợp đã gây tử vong.

Đã có báo cáo hiếm gặp về bệnh thiếu máu tan huyết ở bệnh nhân được điều trị bằng pemetrexed.

Các trường hợp hiếm gặp về sốc phản vệ đã được báo cáo.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU

Các triệu chứng của quá liều được báo cáo gồm giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm số lượng tiểu cầu, viêm niêm mạc, đa bệnh lý thần kinh cảm giác và ban da. Các biến chứng dự đoán của quá liều gồm ức chế tủy xương được biểu hiện bởi giảm bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu và thiếu máu. Ngoài ra, có thể gặp nhiễm khuẩn có hoặc không có sốt, tiêu chảy, và/hoặc viêm niêm mạc. Trong trường hợp nghi quá liều, phải theo dõi bệnh nhân, kiểm tra công thức máu và thực hiện liệu pháp hỗ trợ khi cần. Cân nhắc việc sử dụng calci folinat/acid folinic trong điều trị quá liều pemetrexed.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược trị liệu: các chất tương tự acid folic, mã ATC: L01BA04.

ALIMTA (pemetrexed) là một thuốc chống folat chống ung thư nhiều mục tiêu, có tác dụng nhờ phá vỡ các quá trình chuyển hóa chủ yếu phụ thuộc folat cần thiết cho sự sao chép tế bào.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy pemetrexed có tác dụng của một thuốc chống folat nhiều mục tiêu bằng cách ức chế thymidylat synthase (TS), dihydrofolat reductase (DHFR), và glycinamid ribonucleotid formyltransferase (GARFT), là những enzym phụ thuộc folat chủ chốt đối với sinh tổng hợp của thymidin và các purin nucleotid. Pemetrexed được vận chuyển vào trong tế bào bởi cả các hệ thống chất mang folat khử và vận chuyển protein gắn kết folat màng. Một khi ở trong tế bào, pemetrexed được chuyển đổi nhanh và với hiệu suất cao thành các dạng polyglutamat bởi enzym folylpolyglutamat synthetase. Các dạng polyglutamat được giữ trong tế bào và còn là những chất ức chế TS và GARFT mạnh hơn. Sự đa glutamat hóa là một quá trình phụ thuộc vào thời gian và nồng độ xảy ra trong các tế bào ung thư, và ở mức độ hạn chế hơn, trong các mô bình thường. Các chất chuyển hóa đa-glutamat hóa có sự tăng nửa đời trong tế bào dẫn đến sự kéo dài tác dụng của thuốc trong các tế bào ung thư.

Hiệu quả lâm sàng:

U trung biểu mô:
EMPHACIS, một nghiên cứu pha 3 đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đơn so sánh ALIMTA kết hợp cisplatin với cisplatin đơn độc ở bệnh nhân có u trung biểu mô màng phổi ác tính chưa dùng hóa trị liệu, cho thấy bệnh nhân điều trị với ALIMTA và cisplatin có lợi thế sống sót trung bình có ý nghĩa lâm sàng 2,8 tháng so với bệnh nhân chỉ dùng cisplatin.

Trong nghiên cứu, bệnh nhân được bổ sung thêm acid folic và vitamin B_{12} liều thấp để làm giảm độc tính. Phân tích chính của nghiên cứu này được thực hiện trên quần thể tất cả bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên vào một nhóm điều trị, dùng thuốc nghiên cứu (ngẫu nhiên và điều trị). Phân tích phân nhóm được thực hiện trên bệnh nhân được dùng bổ sung acid folic và vitamin B_{12} trong toàn bộ nghiên cứu (được bổ sung đầy đủ). Kết quả của các phân tích về hiệu quả này được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Hiệu quả của ALIMTA phối hợp cisplatin so với cisplatin ở bệnh nhân có u trung biểu mô màng phổi ác tính				
	Bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên và điều trị		**Bệnh nhân được bổ sung đầy đủ**	
Thông số hiệu lực	ALIMTA/ cisplatin (N = 226)	Cisplatin (N = 222)	ALIMTA/ cisplatin (N = 168)	Cisplatin (N = 163)
Trung vị thời gian sống sót tính chung (tháng) (95% CI)	12,1 (10,0 – 14,4)	9,3 (7,8 – 10,7)	13,3 (11,4 – 14,9)	10,0 (8,4 – 11,9)
Trị số p Log Rank*	0,020		0,051	
Trung bình thời gian tới khi u phát triển (tháng) (95% CI)	5,7 (4,9 – 6,5)	3,9 (2,8 – 4,4)	6,1 (5,3 – 7,0)	3,9 (2,8 – 4,4)
Trị số p Log Rank*	0,001		0,008	
Thời gian tới khi thất bại điều trị (tháng) (95% CI)	4,5 (3,9 – 4,9)	2,7 (2,1 – 2,9)	4,7 (4,3 – 5,6)	2,7 (2,2 – 3,1)
Trị số p Log Rank*	0,001		0,001	

Tỷ lệ đáp ứng tính chung ** (95% CI)	41,3% (34,8 – 48,1)	16,7% (12,0 – 22,2)	45,5% (37,8 – 53,4)	19,6% (13,8 – 26,6)
Trị số p Fisher's *	< 0,001		< 0,001	

Viết tắt: CI: khoảng tin cậy
* Trị số p so sánh giữa các nhóm
** Trong nhóm ALIMTA/cisplatin, phân bố ngẫu nhiên và điều trị (N = 225) và bổ sung đầy đủ (N = 167)

Sự cải thiện có ý nghĩa thống kê các triệu chứng lâm sàng (đau và khó thở) liên quan đến u trung biểu mô màng phổi ác tính trong nhánh ALIMTA/cisplatin (212 bệnh nhân) so với nhánh chỉ dùng cisplatin (218 bệnh nhân) đã được chứng minh khi dùng Thang chia độ triệu chứng ung thư phổi. Đã quan sát thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê trong các xét nghiệm chức năng phổi. Đã đạt được sự phân tách giữa các nhánh điều trị dựa trên sự cải thiện về chức năng phổi trong nhánh ALIMTA/cisplatin và sự xấu đi của chức năng phổi ở nhánh đối chứng theo thời gian.

Các dữ liệu về bệnh nhân có u trung biểu mô màng phổi ác tính được điều trị bằng ALIMTA đơn độc còn hạn chế. ALIMTA đơn độc, liều 500 mg/m^2 được dùng cho 64 bệnh nhân có u trung biểu mô màng phổi ác tính chưa dùng hóa trị liệu trước đó. Tỷ lệ đáp ứng tính chung là 14,1%.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), trị liệu bước hai:
Một nghiên cứu pha 3, đa trung tâm, nhãn mở, ngẫu nhiên so sánh ALIMTA với docetaxel ở bệnh nhân NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn đã từng điều trị hoá chất cho thấy thời gian sống sót trung bình là 8,3 tháng đối với bệnh nhân điều trị với ALIMTA (quần thể chủ đích điều trị n = 283) và 7,9 tháng đối với bệnh nhân điều trị với docetaxel (ITT n = 288). Hóa trị liệu trước đó không bao gồm ALIMTA. Một phân tích ảnh hưởng của NSCLC mô học tới hiệu quả điều trị tính chung trên thời gian sống sót cho thấy ALIMTA vượt trội docetaxel trong các trường hợp không phải chủ yếu là tế bào vảy (n=399, 9,3 so với 8,0 tháng, HR hiệu chỉnh = 0,78; 95% CI = 0,61 – 1,00, p = 0,047) và docetaxel vượt trội hơn trong carcinoma tế bào vảy (n = 172, 6,2 so với 7,4 tháng, HR hiệu chỉnh = 1,56; 95% CI = 1,08 – 2,26, p = 0,018). Không nhận thấy có sự khác biệt lâm sàng về độ an toàn của ALIMTA trong từng phân nhóm theo mô học.

Các dữ liệu lâm sàng còn hạn chế từ một nghiên cứu pha 3 ngẫu nhiên có đối chứng độc lập cho thấy hiệu quả lâm sàng (thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống không bệnh) của pemetrexed tương tự nhau ở các bệnh nhân trước đó đã điều trị bằng docetaxel (n = 41) và các bệnh nhân chưa được điều trị bằng docetaxel (n = 540).

Hiệu quả của ALIMTA so sánh với docetaxel ở bệnh nhân NSCLC - quần thể chủ định điều trị		
	ALIMTA	**Docetaxel**
Thời gian sống sót (tháng) Trung vị (m) 95 % CI của trung vị	(n = 283) 8,3 (7,0 - 9,4)	(n = 288) 7,9 (6,3 - 9,2)
HR 95 % CI của HR Giá trị p không thua kém (HR)	0,99 (,82 - 1,20) ,226	
Thời gian sống không tiến triển bệnh (tháng) Trung vị	(n = 283) 2,9	(n = 288) 2,9

HR (95 % CI)	0,97 (,82 – 1,16)	
Thời gian tới khi thất bại điều trị (TTTF – tháng) Trung vị	(n = 283) 2,3	(n = 288) 2,1
HR (95 % CI)	0,84 (,71 - ,997)	
Đáp ứng (n: số bệnh nhân đạt tiêu chuẩn về đáp ứng) Tỉ lệ đáp ứng (%) (95 % CI) Bệnh ổn định (%)	(n = 264) 9,1 (5,9 - 13,2) 45,8	(n = 274) 8,8 (5,7 - 12,8) 46,4

Viết tắt: CI = khoảng tin cậy; HR: tỉ số nguy cơ; ITT = chủ định điều trị; n = tổng số lượng quần thể.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ, trị liệu bước một:
Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở pha 3 so sánh ALIMTA phối hợp cisplatin với gemcitabin phối hợp cisplatin điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) tiến triển tại chỗ hoặc đã di căn (Giai đoạn IIIb hoặc IV) cho thấy ALIMTA phối hợp với cisplatin (số lượng bệnh nhân chủ định điều trị [ITT] n = 862) đạt được chỉ tiêu điều trị chính và có hiệu quả lâm sàng tương tự như gemcitabin phối hợp cisplatin (ITT n = 863) về thời gian sống thêm toàn bộ (tỉ số nguy cơ hiệu chỉnh 0,94; 95% CI = 0,84 – 1,05). Tất cả các bệnh nhân tham gia trong nghiên cứu này có biểu hiện tình trạng ECOG 0 hoặc 1.

Phân tích hiệu quả chủ yếu được dựa trên quần thể ITT. Phân tích độ nhạy cảm của chỉ tiêu hiệu quả chủ yếu cũng được đánh giá trên quần thể đạt được đúng đề cương nghiên cứu (quần thể PQ). Phân tích hiệu quả trên quần thể PQ cho kết quả đồng nhất với khi phân tích quần thể ITT và cho thấy AC không thua kém GC.

Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và tỉ lệ đáp ứng nói chung tương tự nhau giữa các nhánh điều trị: trung vị PFS là 4,8 tháng đối với ALIMTA phối hợp cisplatin và là 5,1 tháng đối với gemcitabin phối hợp cisplatin (tỷ số nguy cơ hiệu chỉnh 1,04; 95% CI = 0,94 – 1,15), và tỉ lệ đáp ứng chung là 30,6% (95% CI = 27,3 – 33,9) với nhóm ALIMTA + cisplatin và là 28,2% (95% CI = 25,0 – 31,4) với nhóm gemcitabin + cisplatin. Dữ liệu PFS phần nào đó được khẳng định bằng một đánh giá độc lập (400/1725 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để đánh giá).
Phân tích sự ảnh hưởng của NSCLC mô học trên tỉ lệ sống thêm toàn bộ cho thấy có sự khác biệt trên lâm sàng về tỉ lệ sống sót tuỳ thuộc mô học, xem bảng dưới đây.

Hiệu quả của ALIMTA + Cisplatin so với Gemcitabin + Cisplatin trong trị liệu bước một ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ - quần thể ITT và phân nhóm theo mô học

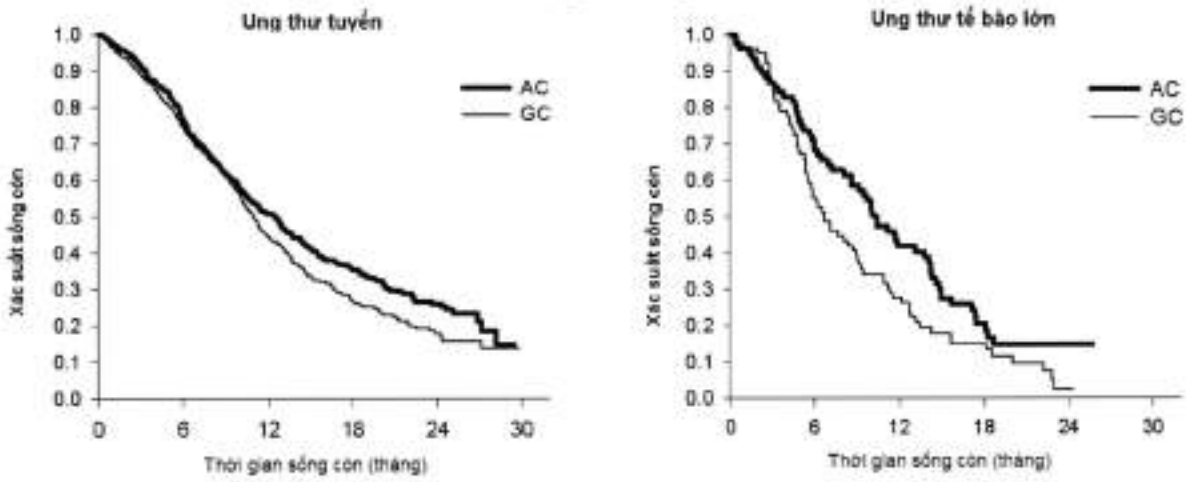
Quần thể ITT và các phân nhóm mô học	**Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ tính bằng tháng (95% CI)**				**Tỉ lệ nguy cơ hiệu chỉnh (HR) (95% CI)**	**Giá trị p ưu việt**
	ALIMTA + Cisplatin		**Gemcitabin + Cisplatin**			
Quần thể ITT (N = 1725)	10,3 (9,8 – 11,2)	N=862	10,3 (9,6 – 10,9)	N=863	0,94[a] (0,84 – 1,05)	0,259
Ung thư tuyến (N=847)	12,6 (10,7 – 13,6)	N=436	10,9 (10,2 – 11,9)	N=411	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Tế bào lớn (N=153)	10,4 (8,6 – 14,1)	N=76	6,7 (5,5 – 9,0)	N=77	0,67 (0,48–0,96)	0,027

Khác (N=252)	8,6 (6,8 – 10,2)	N=106	9,2 (8,1 – 10,6)	N=146	1,08 (0,81–1,45)	0,586
Tế bào vảy (N=473)	9,4 (8,4 – 10,2)	N=244	10,8 (9,5 – 12,1)	N=229	1,23 (1,00–1,51)	0,050

Viết tắt: CI = khoảng tin cậy; HR: tỉ số nguy cơ; ITT = chủ định điều trị; N = tổng số lượng quần thể

[a] Có ý nghĩa thống kê về tính không thua kém, với toàn bộ khoảng tin cậy của HR thấp hơn hẳn giới hạn không thua kém 1,17645 (p < 0,001).

Minh hoạ Kaplan Meier về thời gian sống thêm toàn bộ phân theo mô



Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng được nhận thấy về độ an toàn của ALIMTA phối hợp cisplatin trong từng phân nhóm theo mô học.

Bệnh nhân điều trị bằng ALIMTA phối hợp cisplatin ít phải truyền hơn (16,4% so với 28,9%, p < 0,001), truyền tế bào hồng cầu (16,1% so với 27,3%, p < 0,001) và truyền tiểu cầu (1,8% so với 4,5%, p = 0,002). Bệnh nhân cũng ít phải dùng hơn erythropoietin/darbopoietin (10,4% so với 18,1%, p < 0,001), G-CSF/GM-CSF (3,1% so với 6,1%, p = 0,004), chế phẩm sắt (4,3% so với 7,0%, p = 0,021).

<u>Ung thư phổi không tế bào nhỏ, điều trị duy trì:</u>
Một nghiên đa trung tâm, pha 3, ngẫu nhiên, nhãn mở, có đối chứng giả dược (JMEN), so sánh hiệu quả và tác dụng của việc điều trị duy trì bằng ALIMTA kèm theo sự chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (BSC) (n = 441) với điều trị giả dược kèm BSC (n = 222) ở các bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn (giai đoạn 4) hoặc tiến triển tại chỗ (giai đoạn 3) mà không tiến triển sau 4 chu kỳ của trị liệu bước một cặp đôi cisplatin hoặc carboplatin kết hợp với gemcitabin, paclitaxel, hoặc docetaxel. Không bao gồm trị liệu bước một cặp đôi với ALIMTA. Tất cả bệnh nhân bao gồm trong nghiên cứu này có ECOG 0 hoặc 1.

Bệnh nhân được điều trị duy trì cho đến khi bệnh tiến triển. Hiệu quả và độ an toàn được đánh giá từ thời điểm ngẫu nhiên sau khi hoàn tất trị liệu bước một. Bệnh nhân được điều trị trung bình 5 chu kỳ của trị liệu duy trì với ALIMTA và 3,5 chu kỳ với giả dược. Tổng cộng 213 bệnh nhân (48,3%) hoàn tất ≥ 6 chu kỳ và tổng cộng 103 bệnh nhân (23,4%) hoàn tất ≥ 10 chu kỳ điều trị với ALIMTA.

Nghiên cứu đáp ứng điểm kết thúc cơ bản và cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS ở nhóm ALIMTA so với nhóm giả dược (n = 581, nhóm đánh giá độc lập; trung bình 4,0 tháng và 2,0 tháng tương ứng) (tỉ lệ rủi ro = 0,6, 95% CI = 0,49 – 0,73, p < 0,00001). Kết quả

đánh giá từ những nhóm nghiên cứu độc lập đã khẳng định kết quả đánh giá của cuộc khảo sát về PFS. Tỉ lệ sống thêm trung bình với các đối tượng nói chung (n = 663) là 13,4% tháng với nhóm ALIMTA và 10,6 tháng với nhóm giả dược, tỉ lệ rủi ro = 0,79 (95% CI = 0,65 – 0,95, p = 0,01192).

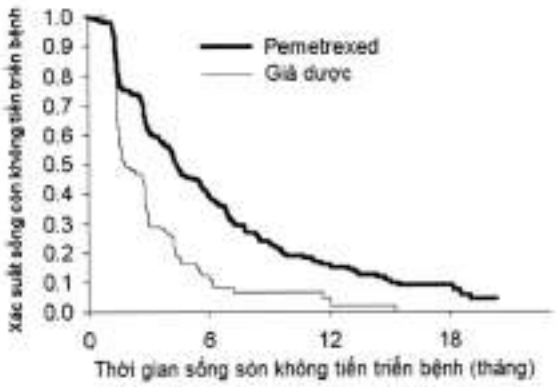
Phù hợp với các nghiên cứu ALIMTA khác, sự khác nhau về hiệu quả theo NSCLC mô học được quan sát thấy trong JMEN. Ở các bệnh nhân với NSCLC trừ mô tế bào hình vảy (n = 430, nhóm đánh giá độc lập) PFS trung bình là 4,4 tháng với nhóm ALIMTA và 1,8 tháng với nhóm giả dược, tỉ lệ rủi ro = 0,47 (95% CI = 0,37 – 0,60, p = 0,00001). Tỉ lệ sống sót thêm trung bình ở các bệnh nhân NSCLC trừ mô tế bào hình vảy (n = 481) là 15,5% tháng với nhóm ALIMTA và 10,3 tháng với nhóm giả dược, tỉ lệ rủi ro = 0,70 (95% CI = 0,56 – 0,88, p = 0,002). Bao gồm pha khởi đầu tỉ lệ sống thêm trung bình với các bệnh nhân NSCLC trừ mô tế bào hình vảy là 18,6 tháng với nhóm ALIMTA và 13,6 tháng với nhóm giả dược, tỉ lệ rủi ro = 0,71 (95% CI = 0,56 – 0,88, p = 0,002).

Các kết quả PFS và OS ở các bệnh nhân với mô tế bào hình vảy không cho thấy lợi ích của ALIMTA so với giả dược.

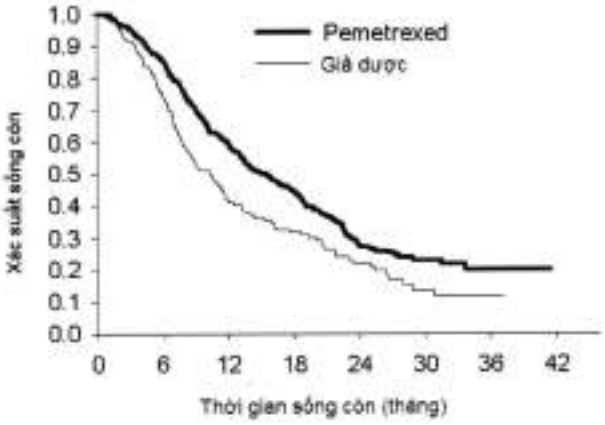
Không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về độ an toàn của Alimta trong các phân nhóm theo mô học.

Biểu đồ Minh họa Kaplan Meier về sống không tiến triển bệnh (PFS) và sống thêm toàn bộ của ALIMTA so với giả dược ở các bệnh nhân NSCLC trừ mô tế bào hình vảy:

Sống không tiến triển bệnh



Sống thêm toàn bộ



PARAMOUNT

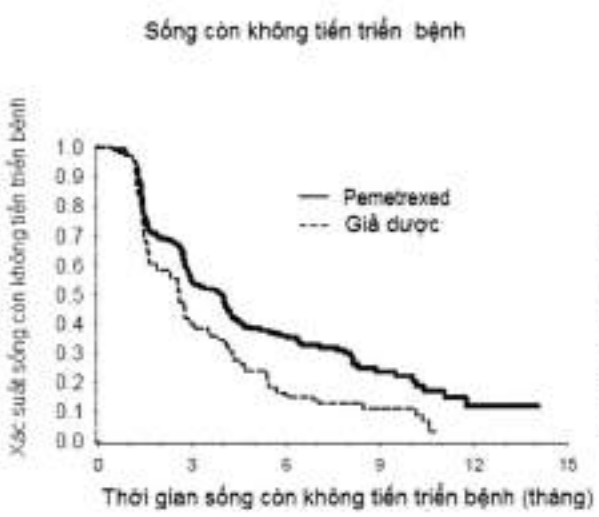
Một nghiên cứu Pha 3 đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (PARAMOUNT), so sánh hiệu quả và độ an toàn của việc điều trị duy trì liên tục bằng ALIMTA cộng với **chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (BSC)** (n = 359) với giả dược cộng với **chăm sóc hỗ trợ tốt nhất** (n = 180) ở những bệnh nhân **ung thư phổi không tế bào nhỏ** (NSCLC) tiến triển tại chỗ (Giai đoạn IIIB) hoặc di căn (Giai đoạn IV) khác ngoài mô học tế bào vảy chủ yếu, là những người đã không tiến triển sau 4 chu kỳ điều trị kép bước một bằng ALIMTA phối hợp với cisplatin. Trong số 939 bệnh nhân được điều trị khởi đầu bằng ALIMTA cộng cisplatin, 539 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm điều trị duy trì bằng pemetrexed hoặc nhóm dùng giả dược. Trong số những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, 44,9% có đáp ứng hoàn toàn/đáp ứng một phần và 51,9% có đáp ứng bệnh ổn định với việc điều trị khởi đầu bằng ALIMTA cộng cisplatin. Những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên

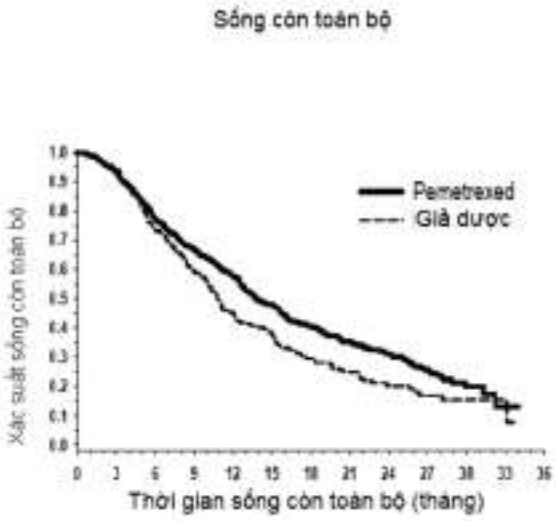
vào nhóm điều trị duy trì cần phải có điểm số về tình trạng hoạt động cơ thể theo thang điểm của **ECOG** (**Nhóm Hợp tác** về **Ung thư phương Đông**) là 0 hoặc 1. Thời gian trung bình từ lúc bắt đầu trị liệu khởi đầu bằng ALIMTA cộng cisplatin đến khi bắt đầu điều trị duy trì là 2,96 tháng ở cả nhóm dùng pemetrexed và nhóm dùng giả dược. Những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên đã được điều trị duy trì cho đến khi bệnh tiến triển. Hiệu quả và độ an toàn đã được đánh giá từ thời điểm chọn ngẫu nhiên sau khi hoàn thành trị liệu (khởi đầu) bước một. Các bệnh nhân nhận được trung bình 4 chu kỳ điều trị duy trì bằng ALIMTA và 4 chu kỳ bằng giả dược. Tổng cộng có 169 bệnh nhân (47,1%) đã hoàn thành ≥ 6 chu kỳ điều trị duy trì bằng ALIMTA, đại diện cho ít nhất tổng cộng 10 chu kỳ ALIMTA.

Nghiên cứu đã đạt được mục tiêu cơ bản và cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về thời gian sống còn không tiến triển bệnh (PFS) ở nhóm ALIMTA nhiều hơn nhóm giả dược (n = 472, nhóm được xem xét độc lập; trung bình 3,9 tháng và 2,6 tháng, theo thứ tự tương ứng) (tỷ số nguy cơ = 0,64, khoảng tin cậy (CI) 95% = 0,51 – 0,81, p = 0,0002). Đánh giá độc lập về chụp hình ảnh bệnh nhân đã xác nhận các kết quả đánh giá của nhà nghiên cứu về thời gian sống không tiến triển bệnh. Đối với những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, như đã được đánh giá từ lúc bắt đầu điều trị khởi đầu bước một bằng ALIMTA cộng cisplatin, thời gian sống không tiến triển bệnh trung bình theo đánh giá của nhà nghiên cứu là 6,9 tháng đối với nhóm dùng ALIMTA và 5,6 tháng đối với nhóm dùng giả dược (tỷ số nguy cơ = 0,59, khoảng tin cậy (CI) 95% = 0,47 – 0,74).

Sau khi trị liệu khởi đầu bằng ALIMTA cộng cisplatin (4 chu kỳ), việc điều trị bằng ALIMTA trội hơn có ý nghĩa thống kê so với giả dược về thời gian sống thêm toàn bộ (OS) (trung bình 13,9 tháng so với 11,0 tháng, tỷ số nguy cơ = 0,78, khoảng tin cậy (CI) 95% = 0,64 – 0,96, p = 0,0195). Tại thời điểm phân tích sống còn cuối cùng, 28,7% bệnh nhân còn sống hoặc mất theo dõi ở nhóm ALIMTA so với 21,7% ở nhóm giả dược. Hiệu quả điều trị tương đối của ALIMTA là nhất quán giữa các phân nhóm (bao gồm giai đoạn bệnh, đáp ứng với trị liệu khởi đầu, tình trạng hoạt động cơ thể theo thang điểm của **ECOG**, tình trạng hút thuốc lá, giới tính, mô học và tuổi) và giống như đã quan sát thấy trong phân tích thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) chưa điều chỉnh. Tỷ lệ sống thêm 1 năm và 2 năm đối với bệnh nhân đang dùng ALIMTA là 58% và 32% theo thứ tự tương ứng, so với 45% và 21% đối với bệnh nhân dùng giả dược. Từ lúc bắt đầu điều trị khởi đầu bước một bằng ALIMTA cộng cisplatin, thời gian sống còn trung bình của bệnh nhân là 16,9 tháng đối với nhóm ALIMTA và 14,0 tháng đối với nhóm giả dược (tỷ số nguy cơ = 0,78, khoảng tin cậy (CI) 95% = 0,64 – 0,96). Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân nhận được điều trị sau nghiên cứu là 64,3% đối với nhóm ALIMTA và 71,7% đối với nhóm giả dược.

PARAMOUNT: Biểu đồ Kaplan Meier về sống không tiến triển bệnh (PFS) và sống còn toàn bộ (OS) đối với điều trị duy trì tiếp tục bằng ALIMTA so với giả dược ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) khác trừ mô học tế bào vảy (được đánh giá từ chọn ngẫu nhiên)





Dữ liệu an toàn của việc điều trị duy trì bằng ALIMTA từ 2 nghiên cứu JMEN và PARAMOUNT là tương tự.

Đặc tính dược động học

Đặc tính dược động học của pemetrexed sau khi dùng đơn liều đã được đánh giá trên 426 bệnh nhân ung thư có u đặc khác nhau với các liều từ 0,2 đến 838 mg/m^2 được truyền trong thời gian 10 phút. Pemetrexed có thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng là 9 lít/m^2. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy pemetrexed liên kết với protein huyết tương khoảng 81%. Sự liên kết không bị ảnh hưởng đáng kể bởi các mức độ suy thận khác nhau. Pemetrexed ít chuyển hóa ở gan. Pemetrexed được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, với 70% đến 90% của liều dùng được tái hiện ở dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 24 giờ đầu sau khi truyền. Hệ số thanh thải tổng cộng của pemetrexed là 91,8 ml/phút và nửa đời thải trừ khỏi huyết tương là 3,5 giờ ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin là 90 ml/phút). Sự dao động về độ thanh thải giữa các bệnh nhân ở mức độ vừa, là 19,3%. Mức độ phơi nhiễm hệ thống (AUC) của pemetrexed và nồng độ tối đa trong huyết tương tăng tỷ lệ với liều. Dược động học của pemetrexed không thay đổi trong nhiều chu kỳ điều trị.
Các đặc tính dược động học của pemetrexed không bị ảnh hưởng bởi cisplatin dùng đồng thời. Bổ sung acid folic đường uống và vitamin B_{12} tiêm bắp không ảnh hưởng tới dược động học của pemetrexed.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dùng pemetrexed cho chuột nhắt trắng mang thai làm giảm khả năng sống được của thai, giảm trọng lượng thai, làm hóa xương không hoàn toàn của một số cấu trúc của bộ xương và khe hở vòm miệng.

Dùng pemetrexed cho chuột nhắt đực gây độc tính với sinh sản có thể hiện bằng giảm khả năng sinh sản và teo tinh hoàn.Trong một nghiên cứu tiến hành với giống chó săn tiêm tĩnh mạch ngắt quãng trong 9 tháng, các rối loạn về tinh hoàn (thoái hoá/hoại tử biểu mô ống sinh tinh) đã được phát hiện. Điều này gợi ý pemetrexed có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam giới. Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của giống cái chưa được nghiên cứu.

Pemetrexed không gây đột biến trong xét nghiệm về sai khác cấu trúc nhiễm sắc thể *in vitro* ở tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc, hoặc xét nghiệm Ames. Đã chứng minh pemetrexed không gây gãy trong thử nghiệm trên các nhân sinh sản *in vivo* ở chuột nhắt trắng.

Chưa có các nghiên cứu về khả năng gây ung thư của pemetrexed.

ĐẶC TÍNH BÀO CHẾ

Danh mục tá dược
Mannitol, acid hydrocloric 10%, natri hydroxyd 10%, nước pha tiêm, nitrogen, low-oxygen.

Tương kỵ
Pemetrexed tương kỵ vật lý với chất pha loãng chứa calci, bao gồm thuốc tiêm Ringer lactat và thuốc tiêm Ringer. Vì không có các nghiên cứu về tương hợp (với các thuốc và chất pha loãng khác), không được trộn lẫn sản phẩm thuốc này với các sản phẩm thuốc khác.

HẠN DÙNG

Lọ chưa mở: 3 năm kể từ ngày sản xuất

Dung dịch hoàn nguyên và dung dịch để truyền
Khi được tiến hành theo đúng chỉ dẫn, dung dịch hoàn nguyên và dung dịch để truyền ALIMTA không có chất bảo quản kháng khuẩn. Độ bền vững vật lý và hoá học của dung dịch hoàn nguyên và dung dịch để truyền ALIMTA vừa chuẩn bị đã được chứng minh trong 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh. Xét theo khía cạnh vi sinh vật, sản phẩm phải được sử dụng ngay. Nếu không dùng ngay lập tức, điều kiện bảo quản và thời gian bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng thuốc và thông thường không được quá 24 giờ ở nhiệt độ 2 đến 8°C, trừ khi việc hoàn nguyên/pha loãng thuốc được tiến hành trong khu vực vô trùng được kiểm soát và đảm bảo.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT TRONG BẢO QUẢN

Lọ chưa mở: Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30^0C.
Xem điều kiện bảo quản của chế phẩm sau khi hoàn nguyên trong phần "*Hạn dùng*".

Để xa tầm tay trẻ em.
Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Lọ thủy tinh loại I với nút cao su chứa 500 mg pemetrexed.
Hộp 1 lọ.
Không phải tất cả các dạng đóng gói đều có mặt trên thị trường.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT VỀ TIÊU HỦY VÀ QUẢN LÝ THUỐC

1. Dùng kỹ thuật vô khuẩn trong khi hoàn nguyên và pha loãng thêm pemetrexed để tiêm truyền tĩnh mạch.
2. Tính liều và số lọ ALIMTA cần dùng. Mỗi lọ chứa một lượng dư pemetrexed để dễ lấy lượng thuốc ghi nhãn.
3. Hoàn nguyên lọ 500 mg với 20 ml dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%) để tiêm, không có chất bảo quản, tạo thành dung dịch chứa 25 mg/ml pemetrexed. Lắc xoáy lọ nhẹ nhàng tới khi bột hòa tan hoàn toàn. Dung dịch thu được trong và có màu thay đổi từ không màu đến vàng hoặc xanh lá cây-vàng mà không ảnh hưởng đến chất lượng của sản phẩm. Dung dịch hoàn nguyên có pH giữa 6,6 và 7,8. **Cần có sự pha loãng thêm.**

4. Thể tích thích hợp của dung dịch hoàn nguyên pemetrexed phải được pha loãng thêm thành 100 ml bằng dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%) để tiêm, không có chất bảo quản, và được truyền tĩnh mạch trong 10 phút.
5. Các dung dịch truyền pemetrexed được pha như chỉ dẫn ở trên tương hợp với các bộ tiêm truyền và các túi tiêm truyền tráng polyvinyl clorid và polyolefin.
6. Các sản phẩm thuốc tiêm phải được kiểm tra bằng mắt về chất lạ và sự đổi màu trước khi dùng. Nếu quan sát thấy chất lạ, không được dùng.
7. Các dung dịch pemetrexed chỉ để dùng một lần. Phần sản phẩm không dùng hoặc vật liệu thải phải vứt bỏ theo đúng các yêu cầu của địa phương.

THẬN TRỌNG TRONG PHA CHẾ VÀ DÙNG THUỐC

Cũng như với các thuốc chống ung thư có khả năng gây độc khác, phải thận trọng khi thao tác và pha các dung dịch tiêm truyền pemetrexed. Nên sử dụng găng tay. Nếu dung dịch pemetrexed tiếp xúc với da, rửa da ngay thật kỹ với nước và xà phòng. Nếu các dung dịch pemetrexed tiếp xúc với niêm mạc, giội nước cẩn thận để rửa. Pemetrexed không phải là chất làm rộp da. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho sự thoát mạch pemetrexed. Một số ít trường hợp thoát mạch pemetrexed đã được báo cáo, tuy nhiên không được nhà nghiên cứu đánh giá là nghiêm trọng. Sự thoát mạch cần được điều trị theo thực hành chuẩn ở địa phương giống như với các thuốc không gây rộp da khác.

SẢN XUẤT BỞI
Eli Lilly and Company
Indianapolis, In 46285, Mỹ.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh