

Rx Thuốc kê đơn

Hướng dẫn sử dụng thuốc:

1. TÊN THUỐC

ILGIK Injection 100mg

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.

Lắc kỹ trước khi dùng.

THUỐC ĐỘC

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi lọ chứa: Pemetrexed disodium hemipentahydrate 120,8mg

(Tương đương pemetrexed 100mg)

Thành phần tá dược: Mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide, nitrogen.

4. DẠNG BẢO CHẾ

Bột đông khô màu trắng đến vàng nhạt hoặc màu xanh lục hơi vàng.

5. CHỈ ĐỊNH

U trung biểu mô màng phổi ác tính

ILGIK 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 phải tế bào nhỏ

ILGIK kết hợp với cisplatin là trị liệu bước một trong điều trị cho các bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ khu trú giai đoạn muộn hoặc đã di căn, không phải loại chủ yếu là tế bào hình vảy theo mô học.

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

ILGIK được chỉ định như một đơn trị liệu bước hai chỉ định trong điều trị cho các bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc đã di căn, không phải loại chủ yếu là tế bào hình vảy theo mô học.

6. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.

Sau khi pha loãng, mỗi lọ chứa 25mg/mL pemetrexed.

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

ILGIK phối hợp với cisplatin:

Liều khuyến cáo của ILGIK là 500 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể (BSA), tiêm truyền tĩnh mạch trong 10 phút ở ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày. Liều khuyến cáo của cisplatin là 75 mg/m² BSA tiêm 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.

ILGIK dùng đơn độc:

Ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ đã từng dùng hóa trị liệu trước đó, liều khuyến cáo của ILGIK là 500 mg/m² BSA, tiêm 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 4mg uống 2 lần mỗi ngày.



Để giảm độc tính của thuốc, bệnh nhân điều trị với pemetrexed phải dùng bổ sung vitamin. Bệnh nhân phải uống acid folic hoặc một chế phẩm nhiều vitamin có chứa acid folic (350 đến 1.000 microgam) hàng ngày. Ít nhất phải uống 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 B₁₂ (1.000 microgam) trong tuần trước liều pemetrexed đầu tiên và cứ 3 chu kỳ một lần sau đó. Những lần tiêm vitamin B₁₂ 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 $\geq 1.500/\text{mm}^3$ và số lượng tiểu cầu phải $\geq 100.000/\text{mm}^3$.

Hệ số thanh thải creatinin phải ≥ 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 ≤ 3 lần giới hạn trên của bình thường. Phosphatase kiềm, AST và ALT ≤ 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 ILGIK dùng đơn độc hoặc kết hợp với cisplatin.

Bảng 1. Bảng hiệu chỉnh liều của ILGIK (dùng đơn độc hoặc kết hợp) và cisplatin dựa trên độc tính trên huyết học

ANC thấp nhất $< 500/\text{mm}^3$ và tiểu cầu thấp nhất $\geq 50.000/\text{mm}^3$	75% của liều trước (cả ILGIK và cisplatin)
Số lượng tiểu cầu thấp nhất $< 50.000/\text{mm}^3$ không tính đến ANC thấp nhất	75% của liều trước (cả ILGIK và cisplatin)
Số lượng tiểu cầu thấp nhất $< 50.000/\text{mm}^3$, có chảy máu ^a , không tính đến ANC thấp nhất	50% của liều trước (cả ILGIK và cisplatin)

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

Nếu bệnh nhân xuất hiện các độc tính khác ngoài máu $\geq$ mức độ 3 (không kể độc tính trên thần kinh), phải ngừng dùng ILGIK 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 ILGIK (dùng đơn độc hoặc kết hợp) và cisplatin dựa trên độc tính khác ngoài huyết học^{a, b}

	Liều ILGIK (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 ILGIK 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 ILGIK (dùng đơn độc hoặc kết hợp) và cisplatin dựa trên độc tính thần kinh

Mức độ CTC ^a	Liều ILGIK (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 ILGIK 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: ILGIK 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 ≥ 45 ml/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.

Bệnh nhân suy gan: Không tìm thấy có sự liên quan giữa AST (SGOT), ALT (SGPT), hoặc bilirubin toàn phần và được 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.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với pemetrexed hoặc với bất cứ tá dược nào.

Phụ nữ đang cho con bú.

Dùng đồng thời vaccin sốt vàng.

8. 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 số lượng tiểu cầu và thiếu máu (giảm toàn thể huyết cầu). 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 $\geq 1.500/\text{mm}^3$ và số lượng tiểu cầu đạt mức $\geq 100.000/\text{mm}^3$. 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.

Khi được điều trị trước với acid folic và vitamin B₁₂, 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 B₁₂ là biện pháp dự phòng để giảm độc tính liên quan tới thuốc.

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 xuất và mức độ nặng của phản ứng da.

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.

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 ($> 1,3\text{g/ngày}$) trong 2 ngày trước ngày dùng, và 2 ngày sau khi dùng pemetrexed. Tất cả bệnh nhân đủ tiêu

393665

CÔNG

4 NHIỆM

JỢC PI

AM H

TP. H

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.

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.

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.

Pemetrexed có thể gây tổn hại về di truyền. Nam giới trong độ tuổi sinh sản không nên có con trong quá trình điều trị và 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 khuyến 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.

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 thu hồi bức xạ đã được báo cáo ở các bệnh nhân điều trị tia xạ vài tuần hoặc vài năm trước đó.

Lọ 100mg Pemetrexed: thuốc chứa ít hơn 1mmol natri (23mg) mỗi lọ.

Lọ 500mg Pemetrexed: thuốc chứa khoảng 54mg natri mỗi lọ. Thận trọng với những bệnh nhân cần kiểm soát chế độ muối.

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

Phụ nữ có thai:

Không có thông tin về điều trị pemetrexed ở phụ nữ mang thai nhưng pemetrexed bị nghi ngờ có khả năng gây ra quái thai nghiêm trọng khi sử dụng ở phụ nữ mang thai tương tự các thuốc kháng chuyển hóa khác. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên quá trình sinh sản. Pemetrexed không được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi thật sự cần thiết, sau quá trình cân nhắc kỹ lưỡng về nhu cầu của người mẹ và nguy cơ đến thai nhi.

Cho con bú:

Không rõ pemetrexed có bài tiết vào sữa mẹ hay không cũng như không thể trừ các tác dụng phụ có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ. Cần ngừng cho trẻ bú khi sử dụng liệu pháp pemetrexed.

Khả năng sinh sản

Phụ nữ có khả năng mang thai cần sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả khi điều trị với pemetrexed. Pemetrexed có gây ảnh hưởng tới di truyền. Nam giới trong độ tuổi sinh sản không nên có con trong quá trình điều trị và 6 tháng sau đó. Các biện pháp tránh thai hoặc kiêng giao hợp được khuyến cáo. Do điều trị bằng pemetrexed có khả năng gây vô sinh không hồi phục, nam giới cần được tư vấn bảo quản tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, 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.



11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

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. Cần 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 ($\geq 1,3$ 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.

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.

Pemetrexed ít được chuyển hóa ở gan. Các kết quả nghiên cứu *in vitro* với microsome 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 độc hại 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 máu 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.

Không khuyến cáo dùng đồng thời: vaccin sống giảm tính độc (trừ sốt vàng): 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 căn bản. Dùng vaccin bất hoạt nếu có (bệnh bại liệt).

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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 ức chế tủy xương 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 B₁₂.

+ Các phản ứng bất lợi

Quy ước về tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ và $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và không rõ (không thể ước tính được từ các báo cáo 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		Cisplatin	
			(N=168)		(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 thường 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	Thường gặp	Mất nước	6,5	4,2	0,6	0,6
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Bệnh thần kinh cảm giác	10,1	0,0	9,8	0,6
	Thường gặp	Loạn vị giác	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Rối loạn về mắt	Thường gặp	Viêm kết mạc	5,4	0,0	0,6	0,0
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường 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
	Thường 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 thường 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 thường 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 $\geq 1\%$ và $\leq 5\%$ (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, mảy 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 dưới đây 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 B₁₂, và của 276 bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên dùng docetaxel đơn độc. Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư phổi không phải tế bào nhỏ khu trú giai đoạn nặng hoặc di căn và đã từng điều trị hoá chất.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn *	Pemetrexed		Docetaxel	
			(N=265)		(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 thường 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
	Thường gặp	Giảm tiểu cầu	8,3	1,9	1,1	0,4
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường 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
	Thường gặp	Táo bón	5,7	0,0	4,0	0,0
Rối loạn gan mật	Thường 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 thường gặp	Ban/tróc vảy da	14,0	0,0	6,2	0,0
	Thường 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 đường dùng tại chỗ	Rất thường gặp	Mệt mỏi	34,0	5,3	35,9	5,4
	Thường 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 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 phải tế bào nhỏ ngẫu nhiên được điều trị bằng cisplatin và pemetrexed và 830 bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ngẫu nhiên được điều trị bằng cisplatin và gemcitabine. Tất cả các bệnh nhân dùng thuốc nghiên cứu như là trị liệu khởi đầu cho ung thư phổi không phải tế bào nhỏ khu trú giai đoạn nặng hoặc đã di căn; bệnh nhân ở cả hai nhóm đều được điều trị hỗ trợ bằng acid folic và vitamin B₁₂.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn *	Pemetrexed/cisplatin		Gemcitabine/cisplatin	
			(N=839)		(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 thường 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	Thường 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 hóa	Rất thường 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
	Thường gặp	Khó tiêu / ợ nóng	5,2	0,1	5,9	0,0
Rối loạn da và các tổ chức dưới da	Rất thường gặp	Rụng tóc	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Thường gặp	Ban/tróc vảy da	6,6	0,1	8,0	0,5
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất thường gặp	Tăng Creatinine	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Rối loạn chung và tình trạng đường dùng tại chỗ	Rất thường gặp	Mệt mỏi	42,7	6,7	44,9	4,9

* Giá trị P<0,05 khi so sánh giữa pemetrexed/cisplatin và gemcitabine/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 $\geq 1\%$ và $\leq 5\%$ 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 creatinine.

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 tùy 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 lẻ pemetrexed và 402 bệnh nhân ngẫu nhiên được chỉ định dùng giả dược trong nghiên cứu điều trị duy trì bằng pemetrexed đơn độc (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 phải tế bào nhỏ giai đoạn III hoặc IV và đã dùng hóa trị liệu cơ bản platin trước kia. Bệnh nhân ở cả hai nhóm đều được điều trị hỗ trợ bằng acid folic và vitamin B₁₂.

Nhóm hệ cơ quan	Tần suất*	Tác dụng không mong muốn *	Pemetrexed***		Giả dược***	
			(N=800)		(N=402)	
			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 thường gặp	Giảm hemoglobin	18,6	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 dùng thuốc	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

Chữ viết tắt: ALT=alanine transaminase; AST=aspartate transaminase; CTCAE=Tiêu chuẩn thuật ngữ chung về các tác dụng bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Event); NCI= Viện ung thư quốc gia Mỹ (National Cancer Institute); SGOT=glutamic oxaloacetic transaminase huyết thanh; SGPT=glutamic pyruvic transaminase huyết thanh.

* Định nghĩa về thuật ngữ tần suất: Rất thường gặp ≥ 10%; Thường gặp > 5% và < 10%. Về mục đích của bảng này, ngưỡng 5% đã được sử dụng để bao gồm tất cả các tác dụng không mong muốn mà người báo cáo đã xem xét là có thể liên quan đến 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/creatinine huyết, giảm tốc độ lọc của cầu thận, suy thận/cơ quan niệu sinh dục 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 đã 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 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 có ≤ 6 chu kỳ điều trị duy trì bằng pemetrexed (N=519) và so với những bệnh nhân có > 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 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 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. Hiếm có các báo cáo về viêm gan, có nguy cơ trầm trọng, trong các nghiên cứu lâm sàng với pemetrexed.

Giảm toàn thể 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 ruột tịt) ít 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.

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.

Hiếm có trường hợp báo cáo về thu hồi bức xạ ở bệnh nhân đã xạ trị trước đó.

Có ít trường hợp báo cáo về thiếu máu ngoại vi đôi khi dẫn tới hoại tử chi.

Các tình trạng bong 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 ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

1. 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.

2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:



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. Cần nhắc việc sử dụng calci folinat/acid folinic trong điều trị quá liều pemetrexed.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược trị liệu: các chất đồng đẳng của acid folic.

Mã ATC: L01BA04.

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 pemetrexed 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 pemetrexed 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 B₁₂ 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 B₁₂ 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 Pemetrexed 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	Pemetrexed/cisplatin (N=226)	Cisplatin (N=222)	Pemetrexed/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)	3,99 (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 Pemetrexed/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 Pemetrexed/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 Pemetrexed /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 Pemetrexed đơn độc còn hạn chế. Pemetrexed đơn độc, liều 500mg/m² 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 phải tế bào nhỏ (NSCLC), trị liệu bước hai:

Một nghiên cứu pha 3, đa trung tâm, nhãn mở, ngẫu nhiên so sánh Pemetrexed với docetaxel ở bệnh nhân NSCLC khu trú giai đoạn nặng 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 Pemetrexed (quần thể chủ đích điều trị n = 283) và 7,9 tháng đối với bệnh nhân điều trị với docetaxel (ITTn = 288). Hóa trị liệu trước đó không bao gồm Pemetrexed. Một phân tích ảnh hưởng của NSCLC mô học tới hiệu quả điều trị tính chung trên thời gian sống sót cho thấy Pemetrexed 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 Pemetrexed 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 sót tính chung, thời gian sống sót không mắc 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 Pemetrexed so sánh với docetaxel ở bệnh nhân NSCLC – quần thể điều trị

	Pemetrexed	Docetaxel
Thời gian sống sót (tháng)	(n=283)	(n=288)
Trung vị (m)	8,3	7,9
95% CI của trung vị	(7,0 - 9,4)	(6,3 - 9,2)
HR	0,99	
95% CI của HR	(0,82-1,20)	
Giá trị p không thua kém (HR)	0,226	
Thời gian sống sót không tiến triển bệnh (tháng)	(n=283)	(n=288)
Trung vị	2,9	2,9
HR (95% CI)	0,97 (0,82-1,16)	
Thời gian tới khi thất bại điều trị (TTTF – tháng)	(n=283)	(n=288)
Trung vị	2,3	2,1
HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
Đáp ứng (n: số bệnh nhân đạt tiêu chuẩn về đáp ứng)	(n=264)	(n=274)
Tỷ lệ đáp ứng (%) (95% CI)	9,1 (5,9 – 13,2)	8,8 (5,7-12,8)
Bệnh ổn định (%)	45,8	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 phải tế bào nhỏ, trị liệu bước một:

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở pha 3 so sánh Pemetrexed phối hợp cisplatin với gemcitabin phối hợp cisplatin điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) khu trú giai đoạn nặng hoặc đã di căn (Mức độ IIb hoặc IV) cho thấy Pemetrexed 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 nói chung (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 bệnh (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 Pemetrexed 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 Pemetrexed + 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 phỏng vấn).

Phân tích sự ảnh hưởng của NSCLC mô học trên tỉ lệ sống sót nói chung cho thấy có sự khác biệt trên lâm sàng về tỉ lệ sống sót tùy thuộc mô học, xem bảng dưới đây:

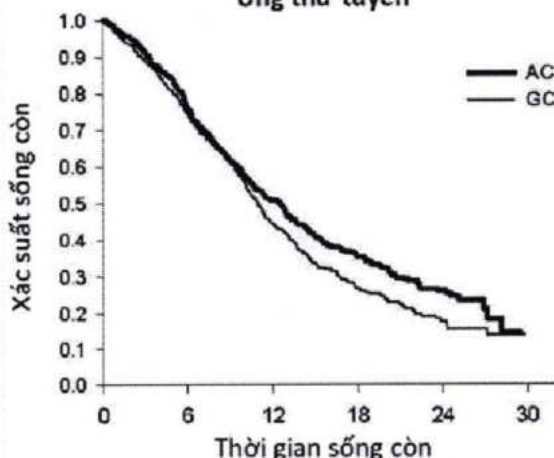
Hiệu quả Pemetrexed+Cisplatin so với Gemcitabin+Cisplatin trong trị liệu hàng đầu ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ - quần thể ITT và phân nhóm theo mô học

Quần thể ITT và các phân nhóm mô học	Trung vị thời gian sống sót nói chung tính bằng tháng (95% CI)				Tỉ lệ nguy cơ hiệu chỉnh (HR) (95% CI)	Giá trị p ưu việt
	Pemetrexed + 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

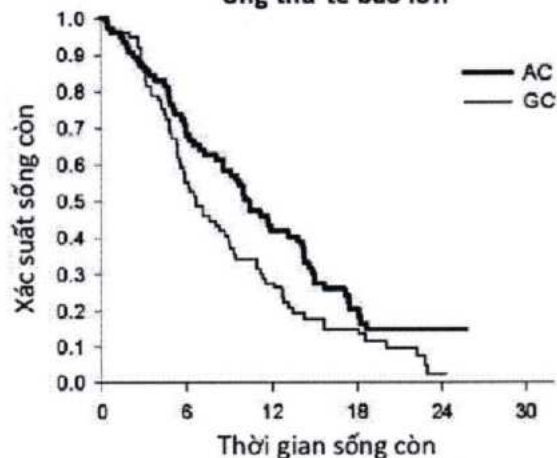
Viết tắt: CI = khoảng tin cậy; HR: tỉ số nguy cơ; ITT = chủ định điều trị; N = tổng số lượng quần thể

^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 họa Kaplan Meier về thời gian sống sót toàn bộ phân theo mô Ung thư tuyến



Ung thư tế bào lớn



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

Bệnh nhân điều trị bằng Pemetrexed 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%, $p=0,021$).

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, điều trị duy trì:

Một nghiên cứu đa trung tâm, pha 3, ngẫu nhiên, nhãn mờ, kiểm soát giả dược (JMEN), so sánh hiệu quả và tác dụng của việc điều trị duy trì bằng Pemetrexed 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 phải 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 cặp đôi hàng đầu với cisplatin hoặc carboplatin kết hợp với gemcitabin, paclitaxel, hoặc docetaxel. Không bao gồm trị liệu cặp đôi hàng đầu với Pemetrexed. Tất cả bệnh nhân bao gồm trong nghiên cứu này có tình trạng phong thái 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 hàng đầu. Bệnh nhân được điều trị trung bình 5 chu kỳ của trị liệu duy trì với Pemetrexed 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 Pemetrexed.

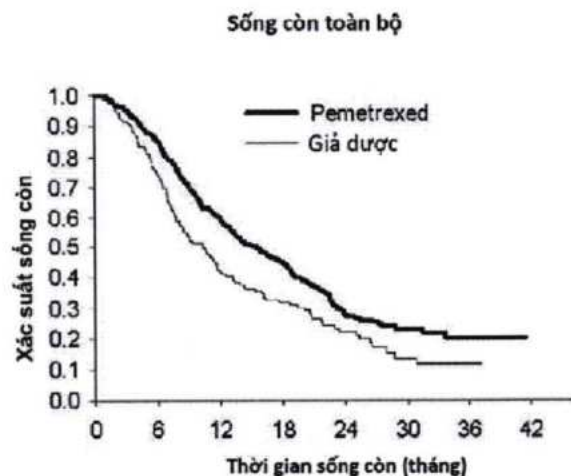
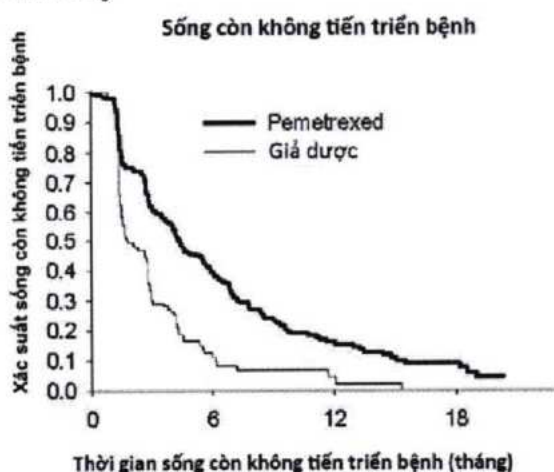
Nghiên cứu đáp ứng điểm kết thúc cơ bản và cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS ở nhóm Pemetrexed so với nhóm giả dược ($n = 581$, đối tượng xem xét không phụ thuộc; trung bình 4,0 tháng và 2,0 tháng tương ứng) (tỉ lệ rủi ro = 0,6, 95% CI = 0,49 – 0,73, $p < 0,00001$). Tỉ lệ sống thêm trung bình với các đối tượng nói chung ($n = 663$) là 13,4% tháng với nhóm Pemetrexed 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 Pemetrexed khác, sự khác nhau về hiệu quả theo NSCLC mô học được quan sát thấy trong JMEN. Ở các bệnh nhân với NSCLC chủ yếu trừ mô tế bào hình vảy ($n = 430$, không phụ thuộc vào đối tượng xem xét) PFS trung bình là 4,4 tháng với nhóm Pemetrexed 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 thêm trung bình ở các bệnh nhân với NSCLC chủ yếu trừ mô tế bào hình vảy ($n = 481$) là 15,5% tháng với nhóm Pemetrexed 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 cảm ứng tỉ lệ sống sót tổng thể với các bệnh nhân NSCLC chủ yếu trừ mô tế bào hình vảy là 18,6 tháng với nhóm Pemetrexed 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 Pemetrexed so với giả dược.

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

Biểu đồ minh họa Kaplan Meier về sống còn không tiến triển bệnh (PFS) và sống còn toàn bộ của Pemetrexed so với giả dược ở các bệnh nhân NSCLC chủ yếu trừ mô tế bào hình vảy



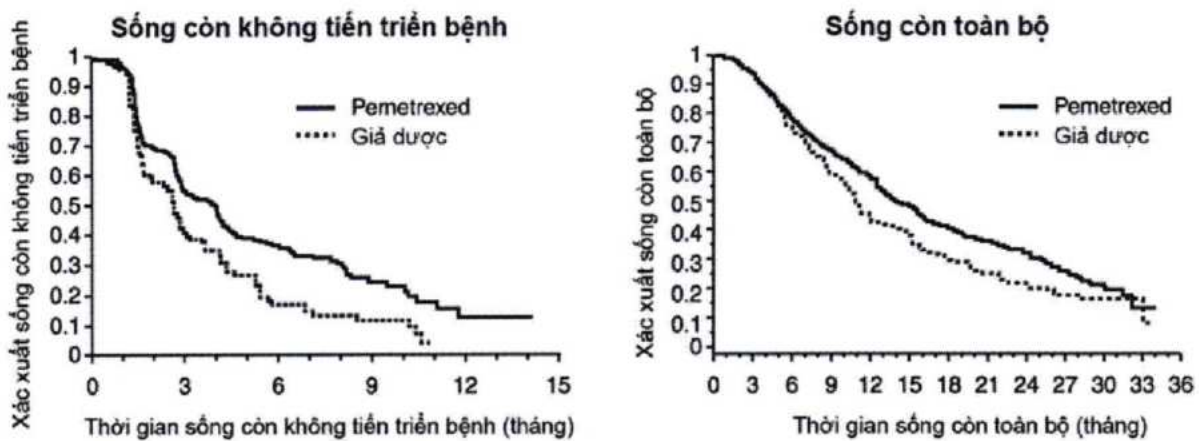
PARAMOUNT

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 Pemetrexed 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 đầu tay bằng Pemetrexed phối hợp với cisplatin. Trong số 939 bệnh nhân được điều trị cảm ứng bằng Pemetrexed 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 cảm ứng bằng Pemetrexed 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 cảm ứng bằng Pemetrexed 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 (cảm ứng) đầu tay. Các bệnh nhân nhận được trung bình 4 chu kỳ điều trị duy trì bằng Pemetrexed 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 Pemetrexed, đại diện cho ít nhất tổng cộng 10 chu kỳ Pemetrexed.

Nghiên cứu đã đáp ứng tiêu chí đánh giá chính và cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về thời gian sống còn không tiến triển bệnh (PFS) ở nhóm Pemetrexed 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). Xem xét độc lập về chụp hình ảnh bệnh nhân đã xác nhận các kết quả đánh giá của nhà nghiên cứu về thời gian sống còn 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 Pemetrexed cộng cisplatin, thời gian sống còn không tiến triển bệnh trung bình theo đánh giá của nhà nghiên cứu là 6,9 tháng đối với nhóm dùng Pemetrexed 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 Pemetrexed cộng cisplatin (4 chu kỳ), việc điều trị bằng Pemetrexed trội hơn có ý nghĩa thống kê so với giả dược về thời gian sống còn 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 Pemetrexed so với 21,7% ở nhóm giả dược. Hiệu quả điều trị tương đối của Pemetrexed 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 còn toàn bộ (OS) và thời gian sống còn bệnh không tiến triển bệnh (PFS) chưa điều chỉnh. Tỷ lệ sống còn 1 năm và 2 năm đối với bệnh nhân đang dùng Pemetrexed 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 Pemetrexed cộng cisplatin, thời gian sống còn trung bình của bệnh nhân là 16,9 tháng đối với nhóm Pemetrexed là 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 Pemetrexed và 71,7% đối với nhóm giả dược.

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



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

15. 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 rắn khác nhau với các liều từ 0,2 đến 838 mg/m² được tiêm truyền trong thời gian 10 phút. Pemetrexed có thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng là 9 lít/m². Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy pemetrexed liên kết với protein huyết tương khoảng 81%. Sự kết hợp 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 thu hồi ở dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 24 giờ đầu sau khi tiêm 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 B₁₂ tiêm bắp không ảnh hưởng tới dược động học của pemetrexed.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 1 lọ.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

❖ ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Lọ chưa mở: Bảo quản dưới 30°C, trong bao bì kín.

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 Pemetrexed 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 Pemetrexed 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.

❖ HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

❖ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ILDONG ILDONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
25, Gongdan 1-ro, Anseong-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc.

