

trọng (lớn hơn 10 lần giới hạn bình thường trên), nên ngừng điều trị. Nếu ALT tiếp tục tăng mặc dù đã giảm liều hoặc có kèm nồng độ bilirubin tăng cao hoặc có bằng chứng suy giảm chức năng gan, liệu pháp peginterferon alfa-2a nên ngừng ngay.

Khi peginterferon alfa-2a được sử dụng để điều trị nhiễm HCV mạn tính ở người lớn có ALT tiến triển cao hơn giá trị cơ bản, nên giảm liều xuống 135 microgam mỗi tuần và kiểm tra chức năng gan thường xuyên hơn. Việc điều trị có thể được tiếp tục sau đợt ALT bùng phát. Nếu ALT vẫn tăng mặc dù đã giảm liều hoặc đi kèm với nồng độ bilirubin tăng cao hoặc bằng chứng gan mất bù, nên dừng ngay peginterferon alfa-2a.

Suy thận

Khi dùng peginterferon alfa-2a ở người lớn, những người có Cl_{cr} 30 - 50 ml/phút có thể sử dụng liều 180 microgam mỗi tuần nhưng nên giảm liều xuống 135 microgam mỗi tuần một lần ở những người có Cl_{cr} < 30 ml/phút, bao gồm cả những bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu. Liều dùng peginterferon alfa-2a ở người lớn nên giảm xuống còn 90 microgam nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng hoặc các bất thường trong xét nghiệm; nếu vẫn không dung nạp, cần ngưng dùng thuốc. Không có dữ liệu về việc sử dụng peginterferon alfa-2a ở trẻ em suy thận.

Khi dùng peginterferon alfa-2b đơn trị cho người lớn, nên giảm 25% liều ở những bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} 10 - 29 ml/phút), bao gồm cả bệnh nhân thẩm tách máu. Nên dùng peginterferon alfa-2b nếu chức năng thận giảm trong quá trình điều trị. Ở những bệnh nhân dùng peginterferon alfa-2b với viên nang hoặc dung dịch uống ribavirin, nên ngưng cả hai thuốc nếu nồng độ creatinin huyết thanh > 2 mg/dl.

Tương tác thuốc

Azathioprin: Dùng đồng thời peginterferon alfa và ribavirin uống, đã có báo cáo về giảm toàn bộ tế bào máu nghiêm trọng (giảm rõ rệt hồng cầu, bạch cầu trung tính và tiểu cầu). Nên kiểm tra toàn bộ số lượng tế bào máu, bao gồm số lượng tiểu cầu hàng tuần trong tháng đầu tiên, hai lần một tháng trong suốt tháng thứ hai và thứ ba của điều trị, và sau đó hàng tháng hoặc thường xuyên hơn nếu cần. Nếu xuất hiện giảm tất cả các tế bào máu, cần ngưng cả 3 loại thuốc (azathioprin, peginterferon alfa, ribavirin) và peginterferon alfa phối hợp ribavirin đường uống không nên bắt đầu lại đồng thời với azathioprin.

Các thuốc ức chế trực tiếp men sao chép ngược trong điều trị HIV (NRTI): Xơ gan mất bù, bao gồm vài trường hợp tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân xơ gan có HCV mạn đồng nhiễm HIV sử dụng thuốc nhóm NRTI cùng với peginterferon alfa phối hợp ribavirin. Bệnh nhân đang dùng peginterferon alfa và NRTI đồng thời nên được theo dõi chặt chẽ về độc tính.

Methadon: Có thể làm tăng nồng độ methadon. Mặc dù chưa thấy hậu quả trên lâm sàng, nên theo dõi dấu hiệu và triệu chứng độc tính của methadon.

Ribavirin: Ribavirin có thể làm tăng ADR trên huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu lympho) do peginterferon alfa gây ra.

Theophylin: Với peginterferon alfa-2a, làm tăng AUC của theophylin lên 25% do ức chế CYP1A2. Nồng độ theophylin huyết tương nên được theo dõi thường xuyên và điều chỉnh liều lượng phù hợp.

Tương kỵ

Không trộn chung với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều do tiêm 2 mũi vào các ngày liên tiếp nhau hoặc tiêm liều 1 260 microgam/tuần đã được báo cáo với

peginterferon alfa-2a. Không có trường hợp nào xảy ra các biến cố nghiêm trọng. Liều hàng tuần lên tới 540 và 630 microgam đã được sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ung thư tế bào thận và bạch cầu cấp thể tủy mạn. Độc tính phụ thuộc liều bao gồm: mệt mỏi, tăng enzym gan, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Ngộ độc liều lên tới 10,5 lần so với liều dự định đã được báo cáo với peginterferon alfa-2b. Liều tối đa hàng ngày đã được báo cáo là 1200 microgam. Thông thường triệu chứng xảy ra khi quá liều là tương tự với ADR của thuốc, tuy nhiên, mức độ nghiêm trọng có thể cao hơn.

Xử trí: Các biện pháp giải độc chuẩn để loại bỏ thuốc ra khỏi cơ thể như lọc máu vẫn chưa chứng minh được hiệu quả. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Cập nhật lần cuối: 2018.

PEMETREXED

Tên chung quốc tế: Pemetrexed.

Mã ATC: L01BA04.

Loại thuốc: Chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch pemetrexed ditrometamol nồng độ 25 mg/ml: lọ 100 mg/4 ml, 500 mg/20 ml, 850 mg/34 ml, 1 000 mg/40 ml (hàm lượng tính theo pemetrexed).

Bột đông khô dinatri pemetrexed để pha thành dung dịch nồng độ 25 mg/ml tiêm truyền tĩnh mạch: lọ 100 mg, lọ 500 mg (hàm lượng tính theo pemetrexed).

Dược lực học

Pemetrexed là một thuốc chống ung thư có bản chất là một chất đối kháng acid folic. Pemetrexed phá vỡ các quá trình trao đổi chất phụ thuộc folat cần thiết cho sự nhân lên tế bào. Ngoài ra, pemetrexed còn ức chế các enzym tham gia sinh tổng hợp các nucleotid thymin và purin như thymidylat synthase, dihydrofolat reductase và phosphoribosylglycinamid formyltransferase. Pemetrexed được vận chuyển vào trong tế bào nhờ chất mang folat khử và hệ thống vận chuyển protein gắn kết folat màng. Ở đây pemetrexed trải qua quá trình polyglutamat hóa và trở thành các dạng polyglutamat bởi enzym folylpolyglutamat synthetase. Các dạng polyglutamat này được lưu giữ trong tế bào trong thời gian dài, có tác dụng ức chế thymidylat synthase và phosphoribosylglycinamid formyltransferase. Quá trình polyglutamat hóa là một quá trình phụ thuộc vào thời gian và nồng độ, nó xảy ra mạnh trong các tế bào khối u nhưng ở một mức độ thấp hơn trong các tế bào bình thường.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng *in vitro* cho thấy pemetrexed ức chế sự tăng trưởng của các dòng tế bào ung thư trung biểu mô (MSTO-211H, NCI-H2052). Tác dụng ức chế hiệp đồng được quan sát thấy trên sự nhân lên của dòng tế bào u trung biểu mô MSTO-211H khi dùng kết hợp pemetrexed với cisplatin.

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/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 khoảng 81% pemetrexed liên kết với protein huyết tương. Pemetrexed ít chuyển hóa ở gan. Pemetrexed được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, trong vòng

24 giờ đầu sau khi tiêm truyền 70% đến 90% của liều dùng được tìm thấy ở dạng không chuyển hóa trong nước tiểu. Hệ số thanh thải hệ thống tổng của pemetrexed là 91,8 ml/phút và nửa đời thải trừ là 3,5 giờ ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (Cl_{cr} là 90 ml/phút). Sự dao động về độ thanh thải giữa các bệnh nhân là 19,3%. AUC của pemetrexed và C_{max} tăng tỷ lệ với liều. Dược động học của pemetrexed không thay đổi qua các chu kỳ điều trị.

Các đặc tính dược động học của pemetrexed không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với cisplatin. Bổ sung acid folic đường uống và vitamin B₁₂ tiêm bắp không ảnh hưởng tới dược động học của pemetrexed.

Chỉ định

U trung biểu mô màng phổi ác tính

Điều trị bước đầu (kết hợp với cisplatin) đối với trường hợp không mô được hoặc không có khả năng phẫu thuật triệt căn.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy

Điều trị bước đầu với trường hợp tiến triển tại chỗ hoặc di căn xa (kết hợp với cisplatin).

Điều trị bước đầu với trường hợp di căn xa (kết hợp với carboplatin và pembrolizumab).

Điều trị duy trì (đơn chất) với trường hợp tiến triển tại chỗ hoặc di căn xa nếu bệnh không tiến triển sau hóa trị bước đầu có platin.

Điều trị đơn chất bước hai với trường hợp tái phát hoặc di căn xa.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Phụ nữ đang cho con bú.

Dùng đồng thời với vắc xin sốt vàng da.

Thận trọng

Độc tính huyết học

Các biểu hiện chủ yếu về độc tính huyết học bao gồm giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và/hoặc thiếu máu. Sự ức chế tùy là độc tính giới hạn liều phổ biến nhất. Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) đạt mức thấp nhất vào ngày 8 - 10 và trở về bình thường khoảng 4 - 8 ngày sau đó.

Bổ sung folat và vitamin B₁₂

Bệnh nhân phải sử dụng acid folic và vitamin B₁₂ để ngăn ngừa nhiễm độc huyết học và tiêu hóa liên quan đến điều trị bằng pemetrexed. Các nghiên cứu lâm sàng có bổ sung acid folic và vitamin B₁₂ cho thấy sự giảm độc tính trên máu và ngoài máu mức độ 3/4 (ví dụ như giảm bạch cầu trung tính, sốt giảm bạch cầu trung tính, nhiễm trùng kèm giảm bạch cầu trung tính mức độ 3/4).

Phản ứng nhạy cảm

Tác dụng ngoài da: Một số trường hợp sử dụng pemetrexed có phát ban đã được báo cáo. Để làm giảm tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng trên da bệnh nhân nên được tiền điều trị với corticosteroid.

Tiêu hóa

Mất nước nặng trên một số trường hợp đã được ghi nhận khi dùng kết hợp pemetrexed với cisplatin. Vì vậy, bệnh nhân phải được chống nôn đầy đủ và được bù nước thích hợp trước và/hoặc sau khi điều trị.

Hô hấp

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 hóa chất nhạy cảm tia xạ khác.

Một số trường hợp tai biến do tia xạ lại xuất hiện trở lại đã được báo cáo ở các bệnh nhân điều trị tia xạ vài tuần hoặc vài năm trước đó.

Viêm phổi kẽ: Viêm phổi kẽ nghiêm trọng, bao gồm cả trường hợp tử vong, có thể xảy ra khi điều trị với pemetrexed. Tạm ngừng điều

trị pemetrexed nếu phát hiện các trường hợp viêm phổi kẽ khởi phát cấp tính hoặc bệnh nhân có các triệu chứng về phổi không biết nguyên nhân như khó thở, ho hoặc sốt. Nếu viêm phổi kẽ được xác nhận, ngừng sử dụng pemetrexed vĩnh viễn.

Suy thận

Pemetrexed có thể gây độc tính trên thận ở mức độ nặng và đôi khi gây tử vong. Tỷ lệ suy thận trong các nghiên cứu lâm sàng bệnh nhân sử dụng đồng thời pemetrexed và cisplatin dao động từ 2,1 - 2,2%, từ 0,4 - 0,6% khi bệnh nhân chỉ sử dụng pemetrexed. Do vậy, cần xác định Cl_{cr} trước mỗi liều và theo dõi định kỳ chức năng thận trong khi điều trị bằng pemetrexed. Tạm ngừng điều trị pemetrexed cho những bệnh nhân có $Cl_{cr} \leq 45$ ml/phút.

Khác

Lọ 500 mg bột đông khô dinatri pemetrexed có thể chứa đến 54 mg natri. Cần thận trọng với những bệnh nhân cần kiểm soát chế độ muối.

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

Biện pháp phòng ngừa

Pemetrexed nên được sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ đủ kinh nghiệm trong sử dụng các thuốc độc tế bào.

Theo dõi số lượng tế bào máu, bao gồm cả số lượng tiểu cầu, nên được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân đang điều trị bằng pemetrexed.

Chức năng thận và gan ở những bệnh nhân đang sử dụng pemetrexed cần được theo dõi định kỳ.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu trên phụ nữ mang thai sử dụng pemetrexed. Tuy nhiên pemetrexed, giống như các chất chống chuyển hóa khác, được cho là gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi dùng trong khi mang thai. Hơn nữa các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Do vậy không nên sử dụng pemetrexed trong khi mang thai trừ khi thực sự cần thiết và đã xem xét cẩn thận tính cấp thiết cho người mẹ và nguy cơ cho thai nhi.

Phụ nữ có khả năng mang thai phải dùng biện pháp tránh thai hữu hiệu trong khi điều trị với pemetrexed và 6 tháng sau liều pemetrexed cuối cùng.

Pemetrexed có thể gây tổn hại di truyền. Nam giới trưởng thành về sinh dục được khuyến không nên có con trong khi điều trị và 6 tháng sau liều pemetrexed cuối cùng. 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 khuyến tìm sự tư vấn về cất trữ tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu kiểm tra liệu pemetrexed hoặc chất chuyển hóa có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên do khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, nên ngừng cho con bú trước khi điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

TKTW: mệt mỏi (18 - 34%), rối loạn hệ thần kinh (cảm giác: 9%; vận động: $\leq 5\%$).

Toàn thân: mất nước, sốt (8%).

Mắt: viêm kết mạc ($\leq 5\%$), tăng chảy nước mắt (1 đến $\leq 5\%$).

Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa, buồn nôn (12 - 31%), chán ăn (19 - 22%), nôn (6 - 16%), viêm miệng ($\leq 15\%$), tiêu chảy (5 - 13%), táo bón (6%), đau bụng (1 đến $\leq 5\%$).

Da: bệnh ngoài da, bọng vảy ($\leq 14\%$), phát ban ($\leq 14\%$), ngứa sần

(7%), rụng tóc (6%), ban đỏ đa dạng ($\leq 5\%$).

Huyết học: thiếu máu (15 - 19%; độ $\frac{3}{4}$: 3 - 5%), giảm bạch cầu trung tính (6 - 11%; độ $\frac{3}{4}$: 3 - 5%), giảm tiểu cầu (8%, độ $\frac{3}{4}$: 2%).

Hô hấp: viêm hầu họng ($\leq 15\%$).

Tim mạch: phù nề (5%).

Gan: tăng alanin aminotransferase huyết thanh (8 - 10%), tăng aspartat aminotransferase (7 - 8%).

Quá mẫn: phản ứng quá mẫn ($< 5\%$).

Nhiễm trùng: nhiễm trùng (1 đến $\leq 5\%$).

Ít gặp

Tim mạch: loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: viêm ruột kết.

Phổi: viêm phổi mô kẽ.

Hiếm gặp

Thận: suy thận cấp.

Gan: viêm gan.

Tim mạch: thiếu máu cục bộ ngoại vi.

Chưa xác định được tần suất

Tim mạch: thoát mạch, huyết khối.

Khác: tăng acid uric máu, viêm niêm mạc miệng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu mô nhiễm độc, hội chứng tiêu khối u, ói mửa, ức chế tủy xương.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Pemetrexed được tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 10 phút.

1. Dùng kỹ thuật vô khuẩn khi hòa tan và pha loãng pemetrexed để tiêm truyền tĩnh mạch.

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

3. Dạng dinatri pemetrexed: Hòa tan lọ 500 mg không có chất bảo quản với 20 ml dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm, 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 sau khi pha có pH từ 6,6 đến 7,8. Cần pha loãng tiếp trước khi dùng.

Dạng pemetrexed ditrometamol: Pemetrexed ditrometamol chỉ được pha loãng với dung dịch glucose 5%, không có chất bảo quản. Khối lượng pemetrexed đậm đặc thích hợp phải được pha loãng đến 100 ml bằng dung dịch glucose 5% và được tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 10 phút.

4. Dạng dinatri pemetrexed: Thể tích thích hợp của dung dịch hòa tan pemetrexed phải được pha loãng thêm thành 100 ml bằng dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm, không có chất bảo quản và được tiêm truyền tĩnh mạch trong 10 phút.

5. Các dung dịch tiêm 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 lỵ và sự đổi màu trước khi dùng. Nếu quan sát thấy chất lỵ, 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 quy định.

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, gội 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 cơ sở thích hợp giống như với các thuốc không gây rộp da khác.

Liều lượng

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

Tất cả bệnh nhân nên được tiền điều trị với corticosteroid trước khi sử dụng pemetrexed để giảm tỷ lệ mẫn và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng trên da. Uống dexamethason liều 4 mg hai lần mỗi ngày trong 3 ngày, bắt đầu 1 ngày trước khi dùng pemetrexed đã được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng.

Bệnh nhân cần được bổ sung acid folic đường uống liều thấp hoặc vitamin tổng hợp có chứa acid folic hàng ngày để giảm độc tính. Phải uống acid folic hàng ngày trong khoảng thời gian 7 ngày trước liều đầu tiên pemetrexed; liều dùng nên tiếp tục trong quá trình điều trị và 21 ngày sau liều cuối cùng của pemetrexed. Liều bổ sung acid folic dao động từ 0,35 - 1 mg mỗi ngày trong các nghiên cứu lâm sàng; liều dùng phổ biến nhất là 0,4 mg mỗi ngày. Bệnh nhân cũng phải tiêm bắp một liều vitamin B₁₂ trong 1 tuần trước liều đầu tiên của pemetrexed và cứ 3 chu kỳ sau đó; sau liều đầu tiên vitamin B₁₂ có thể được tiêm cùng ngày với ngày tiêm pemetrexed. Vitamin B₁₂ được sử dụng ở liều 1 mg trong các nghiên cứu lâm sàng.

U trung biểu mô màng phổi ác tính:

500 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể, tiêm truyền tĩnh mạch trong 10 phút ở ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày (kết hợp với cisplatin).

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy:

Điều trị bước đầu với trường hợp tiến triển tại chỗ hoặc di căn xa (kết hợp với cisplatin): 500 mg/m² vào ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày.

Điều trị bước đầu với trường hợp di căn xa (kết hợp với carboplatin và pembrolizumab): 500 mg/m² vào ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày.

Điều trị duy trì (đơn chất) với trường hợp tiến triển tại chỗ hoặc di căn xa: 500 mg/m² vào ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày.

Điều trị đơn chất bước hai với trường hợp tái phát hoặc di căn xa: 500 mg/m² vào ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày.

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 phải $\geq 1.500/\text{mm}^3$ và số lượng tiểu cầu phải $\geq 100.000/\text{mm}^3$. Cl_{cr} 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 trong các trường hợp đặc biệt: 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 pemetrexed dùng đơn độc hoặc kết hợp với cisplatin.

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

ANC thấp nhất < 500/mm ³ và tiểu cầu thấp nhất ≥ 50 000/mm ³	75% của liều trước (pemetrexed và cisplatin)
Tiểu cầu thấp nhất < 50 000/mm ³ không tính đến ANC thấp nhất, không xuất huyết	75% của liều trước (pemetrexed và cisplatin)
Tiểu cầu thấp nhất < 50 000/mm ³ , có chảy máu ^a , không tính đến ANC thấp nhất	50% của liều trước (pemetrexed và cisplatin)

^aTuân theo tiêu chuẩn độc tính chung của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (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 pemetrexed 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 pemetrexed (dùng đơn trị hoặc kết hợp) và cisplatin dựa trên độc tính ngoài huyết học^{a, b}

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

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

Trong trường hợp có độc tính thần kinh, điều chỉnh liều pemetrexed 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 pemetrexed (dùng đơn trị hoặc kết hợp) và cisplatin dựa trên độc tính thần kinh

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

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

Phải ngừng điều trị với pemetrexed 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: Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy không có sự khác nhau về tác dụng không mong muốn gặp phải ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên so với bệnh nhân dưới 65 tuổi. Do vậy không cần giảm liều cho bệnh nhân trên 65 tuổi.

Trẻ em: Pemetrexed 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.

Người suy thận: Trong nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân có Cl_{cr} ≥ 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 Cl_{cr} < 45 ml/phút; do đó

không khuyến cáo dùng pemetrexed.

Người suy gan: Pemetrexed không được chuyển hóa đáng kể bởi gan. Không tìm thấy có sự liên quan giữa AST, ALT, 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.

Tương tác thuốc

Thuốc được chuyển hóa bởi các enzym vi thể gan

Không có tương tác dược động học giữa pemetrexed với các thuốc được chuyển hóa bởi các isoenzym cytochrom P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2D6 hoặc 3A.

Cisplatin

Không có tương tác dược động học giữa pemetrexed với cisplatin.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Ibuprofen (ở liều đến 400 mg/4 lần mỗi ngày) có thể được sử dụng đồng thời với pemetrexed trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường (Cl_{cr} ≥ 80 ml/phút). Tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng ibuprofen trên bệnh nhân trị liệu với pemetrexed bị suy thận từ nhẹ đến trung bình (Cl_{cr} 45 - 79 ml/phút). Bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình không nên dùng thuốc chống viêm không steroid có nửa đời thải trừ ngắn (ví dụ, ibuprofen) 2 ngày trước trong và sau khi dùng pemetrexed.

Chưa có nghiên cứu trên những thuốc NSAIDs có nửa đời thải trừ dài hơn, tuy nhiên nhà sản xuất khuyến cáo rằng tất cả bệnh nhân đang sử dụng NSAID sẽ ngừng sử dụng chúng ít nhất 5 ngày trước, trong và sau 2 ngày sử dụng pemetrexed. Nếu cần sử dụng đồng thời NSAID, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về độc tính, đặc biệt là độc tính ức chế tủy, độc tính trên thận và tiêu hóa.

Không có tương tác dược động học giữa pemetrexed với aspirin liều thấp đến trung bình (325 mg/6 giờ). Ảnh hưởng của liều aspirin cao hơn đối với dược động học pemetrexed chưa được nghiên cứu.

Thuốc độc cho thận

Có thể có tương tác dược động học giữa pemetrexed với những thuốc này (chậm thanh thải pemetrexed).

Probenecid

Có thể có tương tác dược động học giữa pemetrexed với probenecid (chậm thanh thải pemetrexed).

Vitamin

Không có tương tác dược động học giữa pemetrexed với acid folic đường uống và vitamin B₁₂ tiêm bắp.

Tương kỵ

Pemetrexed tương kỵ vật lý với dung dịch 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.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng của quá liều được báo cáo gồm giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm 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. Cần nhắc việc sử dụng calci folinat/acid folinic trong điều trị quá liều pemetrexed.

Cập nhật lần cuối: 2018.