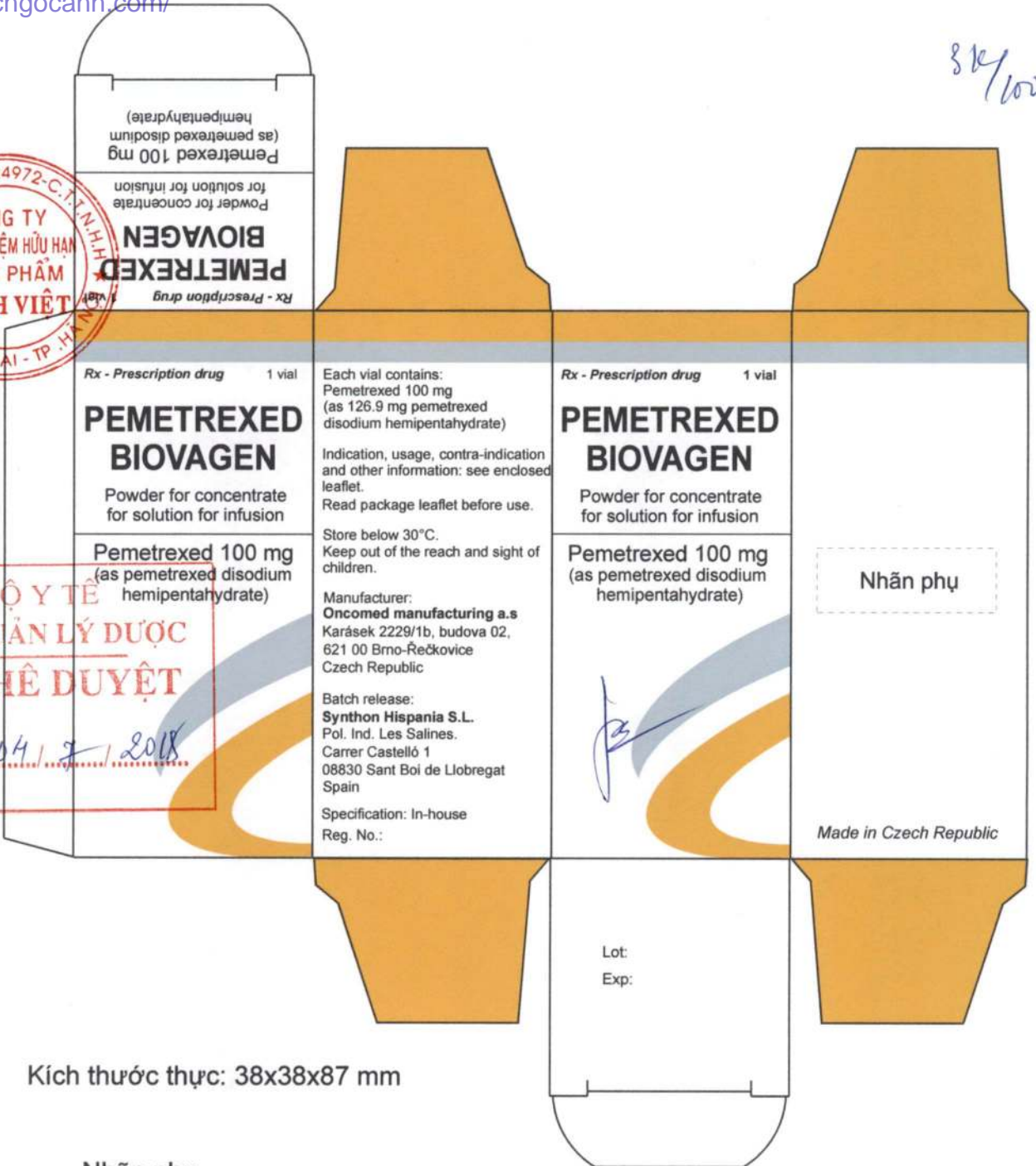
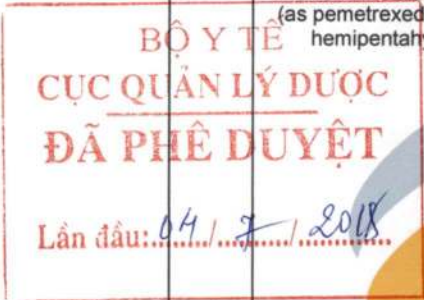


8/2/100



Kích thước thực: 38x38x87 mm

Nhãn phụ

Rx - Thuốc bán theo đơn.  
 Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng!  
**THUỐC ĐỘC**

Tên thuốc: **Pemetrexed Biovagen**  
 Hoạt chất: Pemetrexed 100 mg (tương ứng với 126,9 mg pemetrexed dinatri hemipentahydrat)  
 Dạng bào chế: Bột đông khô pha dung dịch truyền tĩnh mạch  
 Đóng gói: Hộp 1 lọ  
 Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Dung dịch sau khi pha bảo quản ở nhiệt độ 2°C - 8°C, sử dụng trong vòng 24 giờ.  
 Để xa tầm tay trẻ em.  
 Sản xuất: Oncomed manufacturing a.s  
 Địa chỉ: Karásek 2229/1b, budova 02, 621 00 Brno-Řečkovice  
 Cộng hòa Séc  
 Xuất xưởng: Synthón Hispania S.L.  
 Địa chỉ: Pol.Ind. Les Saline. Carrer, Castelló 1, 08830  
 San Boi de Llobregat - Tây Ban Nha  
 Nhà nhập khẩu:.....  
 Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất  
 Số ĐK:..... Số lô SX:.....  
 Ngày SX: dd/mm/yy HD: dd/mm/yy  
 Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác:  
 xem trong tờ HDSĐ thuốc kèm theo.

Nhãn lọ

**PEMETREXED BIOVAGEN**  
 Powder for concentrate for solution for infusion

Pemetrexed 100 mg (as pemetrexed disodium hemipentahydrate)

Store below 30°C. Keep out of the reach and sight of children.

Batch release: Synthón Hispania S.L. - Spain

Lot: Exp:

Kích thước thực: 70 x 25 mm



## Rx **PEMETREXED BIOVAGEN**

### **THUỐC ĐỘC**

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ bán theo đơn thuốc.

### **THÀNH PHẦN**

**Mỗi lọ Pemetrexed Biovagen 100 mg chứa:**

*Thành phần hoạt chất:* Pemetrexed dinatri hemipentahydrat 126,9 mg (tương đương 100 mg pemetrexed)

*Thành phần tá dược:* Manitol 105,0 mg, acid hydrocloric, natri hydroxid.

**Mỗi lọ Pemetrexed Biovagen 500 mg chứa:**

*Thành phần hoạt chất:* Pemetrexed dinatri hemipentahydrat 604,1 mg (tương đương 500 mg pemetrexed)

*Thành phần tá dược:* Manitol 500,0 mg, acid hydrocloric, natri hydroxid.

### **DẠNG BÀO CHẾ**

Bột đông khô màu trắng đến hơi vàng.

### **CHỈ ĐỊNH**

U trung biểu mô màng phổi ác tính

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

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Pemetrexed kết hợp với cisplatin được chỉ định như liệu pháp đầu tay cho 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.

Pemetrexed được chỉ định đơn trị liệu để điều trị duy trì 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 ở những bệnh nhân không tiến triển ngay sau khi hóa trị với platin.

Pemetrexed được sử dụng đơn trị liệu cho liệu pháp thay thế để điều trị 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.

### **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng:**

Pemetrexed chỉ được sử dụng khi có sự giám sát y khoa của một bác sĩ có trình độ trong việc sử dụng hóa trị liệu chống ung thư.

Pemetrexed kết hợp với cisplatin

Liều khuyến cáo của pemetrexed là 500 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể (BSA), truyền tĩnh mạch trong 10 phút vào ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ điều trị 21 ngày. Liều khuyến cáo của cisplatin là 75 mg/m<sup>2</sup> BSA truyền trong 2 giờ sau khi truyền pemetrexed khoảng 30 phút vào ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ 21 ngày.

Bệnh nhân phải được điều trị thuốc chống nôn đầy đủ và bù nước thích hợp trước và/hoặc sau khi sử dụng cisplatin.

Pemetrexed đơn trị liệu

Ở bệnh nhân điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ ngay sau khi hóa trị, liều khuyến cáo của pemetrexed là 500 mg/m<sup>2</sup> BSA truyền tĩnh mạch trong vòng 10 phút vào ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ điều trị 21 ngày.

Phác đồ hỗ trợ

Để giảm tần suất và mức độ nghiêm trọng các phản ứng trên da, một corticosteroid nên được sử dụng vào một ngày trước, trong, và ngay sau ngày truyền pemetrexed. Nên uống corticosteroid với liều tương đương 4 mg dexamethason 2 lần/ngày.

Để giảm độc tính, bệnh nhân được điều trị bằng pemetrexed cần được bổ sung vitamin. Bệnh nhân phải uống acid folic hoặc hỗn hợp vitamin chứa acid folic (350 đến 1000 µg) hàng ngày. Ít nhất 5 liều acid folic phải được uống trong 7 ngày trước liều đầu tiên của pemetrexed, và phải được tiếp tục trong suốt quá trình điều trị 21 ngày và 21 ngày sau liều pemetrexed cuối cùng. Bệnh nhân cũng phải được tiêm bắp vitamin B<sub>12</sub> (1000 µg) vào tuần trước khi sử dụng liều pemetrexed đầu tiên và mỗi 3 chu kỳ tiếp theo. Các liều Vitamin B<sub>12</sub> tiếp theo có thể được tiêm vào cùng ngày với pemetrexed.

Theo dõi

Bệnh nhân điều trị với pemetrexed nên được theo dõi trước mỗi liều với một xét nghiệm công thức máu toàn phần, bao gồm số lượng các loại bạch cầu (WCC) và số lượng tiểu cầu. Trước mỗi lần hóa trị, xét nghiệm

sinh hóa máu nên được tiến hành để đánh giá chức năng gan và thận. Trước khi bắt đầu một chu kỳ hóa trị, bệnh nhân cần đạt được các thông số sau: bạch cầu đa nhân trung tính (ANC)  $\geq 1.500$  tế bào/mm<sup>3</sup> và tiểu cầu  $\geq 100.000$  tế bào/mm<sup>3</sup>.

Độ thanh thải creatinin  $\geq 45$  ml/phút.

Bilirubin toàn phần  $\leq 1,5$  lần giới hạn trên của mức bình thường. Phosphatase kiềm (AP), aspartat aminotransferase (AST hoặc SGOT) và alanin aminotransferase (ALT hoặc SGPT)  $\leq 3$  lần giới hạn trên của mức bình thường. Phosphatase kiềm, AST và ALT  $\leq 5$  lần giới hạn trên của mức bình thường có thể được chấp nhận nếu gan có khối u.

#### Điều chỉnh liều

Điều chỉnh liều khi bắt đầu của chu kỳ tiếp theo nên được dựa trên kết quả xét nghiệm công thức máu thấp nhất hoặc độc tính không liên quan đến huyết học lớn nhất từ chu kỳ điều trị trước. Điều trị có thể được trì hoãn để bệnh nhân có đủ thời gian hồi phục. Sau khi phục hồi, bệnh nhân nên được tái điều trị sử dụng hướng dẫn điều trị ở bảng 1, 2 và 3, áp dụng cho pemetrexed sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với cisplatin.

ANC thấp nhất $< 500/mm^3$ và số lượng tiểu cầu thấp nhất $\geq 50.000/mm^3$	75% liều dùng trước của (cả pemetrexed và cisplatin)
Số lượng tiểu cầu thấp nhất $< 50.000/mm^3$ bất kể ANC	75% liều dùng trước của (cả pemetrexed và cisplatin)
Số lượng tiểu cầu thấp nhất $< 50.000/mm^3$ và có xuất huyết <sup>a</sup> , bất kể ANC	50% liều dùng trước của (cả pemetrexed và cisplatin)

<sup>a</sup> Tiêu chuẩn này phù hợp với định nghĩa xuất huyết  $\geq$  mức độ CTC - 2 trong tiêu chuẩn độc tính chung của Viện Ung thư Quốc Gia (CTC v2.0; NCI 1998).

Nếu bệnh nhân xuất hiện độc tính không liên quan tới huyết học  $\geq$  mức độ 3 (trừ độc tính thần kinh), pemetrexed nên được tạm dừng đến khi có giải pháp đưa về mức độc tính thấp hơn hoặc tương đương với giá trị trước khi điều trị của bệnh nhân. Điều trị nên được tiếp tục theo hướng dẫn trong bảng 2.

	Liều pemetrexed (mg/m <sup>2</sup> )	Liều cisplatin (mg/m <sup>2</sup> )
Bất kỳ độc tính mức độ 3 hoặc 4 trừ viêm niêm mạc	75% liều dùng trước	75% liều dùng trước
Tiêu chảy bất kỳ cần nhập viện (bất cứ mức độ nào) hoặc tiêu chảy mức độ 3 hoặc 4	75% liều dùng trước	75% liều dùng trước
Viêm niêm mạc mức độ 3 hoặc 4	50% liều dùng trước	100% liều dùng trước

<sup>a</sup> Tiêu chuẩn độc tính chung của Viện Ung thư Quốc gia (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Ngoại trừ độc tính thần kinh

Trong trường hợp xuất hiện độc tính thần kinh, điều chỉnh liều khuyến cáo của pemetrexed và cisplatin được trình bày trong Bảng 3. Nên ngừng điều trị nếu bệnh nhân xuất hiện độc tính thần kinh bậc 3 hoặc 4.

Bậc CTC <sup>a</sup>	Liều pemetrexed (mg/m <sup>2</sup> )	Liều cisplatin (mg/m <sup>2</sup> )
0 – 1	100% liều dùng trước	100% liều dùng trước
2	100% liều dùng trước	50% liều dùng trước

<sup>a</sup> Tiêu chuẩn độc tính chung theo Viện Ung thư Quốc Gia (CTC v2.0; NCI 1998)

Dừng điều trị với pemetrexed nếu bệnh nhân gặp phải bất cứ độc tính liên quan hoặc không liên quan tới huyết học bậc 3 hoặc 4 sau 2 lần giảm liều hoặc ngay lập tức nếu độc tính thần kinh bậc 3 hoặc 4 xuất hiện.

*Người cao tuổi:*

Các nghiên cứu lâm sàng không chỉ ra rằng bệnh nhân trên 65 tuổi hoặc nhiều tuổi hơn có nguy cơ cao gặp tác dụng không mong muốn so với bệnh nhân dưới 65 tuổi. Không cần thiết phải giảm liều ở nhóm bệnh nhân này.

*Trẻ em:*

Pemetrexed không sử dụng trên trẻ em trong điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính và ung thư phổi không tế bào nhỏ.

*Suy thận*

(Đánh giá dựa vào công thức Cockcroft – Gault tiêu chuẩn hoặc mức độ lọc cầu thận thông qua theo dõi độ thanh thải Tc99m-DPTA huyết thanh): Pemetrexed bị thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận. Trong

các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $\geq 45$  ml/phút không cần hiệu chỉnh liều. Không có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng pemetrexed ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 45 ml/phút; vì vậy việc sử dụng pemetrexed không được khuyến cáo.

#### Suy gan

Không có mối liên quan giữa nồng độ AST (SGOT), ALT (SGPT), hoặc bilirubin toàn phần với dược động học của pemetrexed. Tuy nhiên, việc sử dụng pemetrexed những bệnh nhân suy gan có nồng độ bilirubin > 1,5 lần giới hạn trên bình thường và/ hoặc aminotransferase > 3,0 lần giới hạn trên bình thường (không có u ở gan) hoặc > 5 lần giới hạn trên bình thường (có khối u ở gan) chưa được nghiên cứu cụ thể.

#### Cách dùng

Những chú ý trước khi hoàn nguyên hoặc sử dụng pemetrexed.

Pemetrexed nên được truyền tĩnh mạch trong vòng 10 phút vào ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ 21 ngày. Hướng dẫn hoàn nguyên và pha loãng pemetrexed trước khi sử dụng. Sau khi hoàn nguyên sẽ thu được dung dịch trong suốt và có màu từ không màu tới vàng hoặc vàng xanh.

#### **Cách hoàn nguyên:**

1. Sử dụng kỹ thuật vô trùng trong quá trình hoàn nguyên pemetrexed và pha loãng tiếp theo để sử dụng đường truyền tĩnh mạch.
2. Tính toán liều và số lọ pemetrexed cần thiết.
3. Hoàn nguyên lọ 100 mg trong 4,2 ml dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%) dùng pha tiêm, không có chất bảo quản, thu được dung dịch pemetrexed có nồng độ 25 mg/ml. Lắc nhẹ đến khi bột tan hoàn toàn. Dung dịch thu được trong suốt và có màu từ không màu tới vàng hoặc vàng xanh. Giá trị pH của dung dịch sau khi hoàn nguyên từ 6,6 đến 7,8. **Dung dịch cần tiếp tục pha loãng.**
- Hoàn nguyên lọ 500 mg trong 20 ml dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%) dùng pha tiêm, không có chất bảo quản, thu được dung dịch pemetrexed có nồng độ 25 mg/ml. Lắc nhẹ đến khi bột tan hoàn toàn. Dung dịch thu được trong suốt, có màu từ không màu tới vàng hoặc vàng xanh. Giá trị pH của dung dịch sau khi hoàn nguyên từ 6,6 đến 7,8. **Dung dịch cần tiếp tục pha loãng.**
4. Thẻ tích thích hợp của dung dịch pemetrexed sau khi hoàn nguyên cần được pha loãng đến 100 ml với dung dịch natri clorid pha tiêm 9 mg/ml (0,9%) không có chất bảo quản, và truyền tĩnh mạch trong vòng 10 phút.
5. Dung dịch truyền pemetrexed được chuẩn bị như hướng dẫn trên phù hợp với bộ ống và túi truyền polyvinyl clorid và polyolefin.
6. Sản phẩm sử dụng đường tĩnh mạch cần được kiểm tra bằng cảm quan để phát hiện tiểu phân và sự biến màu trước khi sử dụng. Nếu xuất hiện tiểu phân thì không được sử dụng.
7. Dung dịch pemetrexed chỉ dùng một lần. Phần không dùng hoặc vật liệu thải phải được vứt bỏ theo yêu cầu của địa phương.

**Chú ý khi chuẩn bị và sử dụng:** Như các thuốc chống ung thư có khả năng gây độc khác, cần cẩn thận khi vận chuyển và chuẩn bị dung dịch truyền pemetrexed. Khuyến cáo sử dụng găng tay. Nếu dung dịch pemetrexed tiếp xúc với da, rửa ngay lập tức và hoàn toàn với nước và xà phòng. Nếu dung dịch pemetrexed tiếp xúc với niêm mạc, rửa kỹ với nước. Pemetrexed không gây rộp da. Không có thuốc giải độc trong trường hợp pemetrexed bị thoát mạch. Có một số ít ca pemetrexed bị thoát mạch được báo cáo nhưng không được đánh giá ở mức độ nghiêm trọng bởi các nhà nghiên cứu. Sự rỉ ra nên được kiểm soát theo tiêu chuẩn thực hành địa phương như những thuốc không gây rộp da khác.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Phụ nữ đang cho con bú.

Sử dụng đồng thời với vacin bệnh sốt vàng.

#### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

Pemetrexed có thể ức chế chức năng tủy xương, biểu hiện như giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu (hoặc giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi). Suy tủy thường là độc tính giới hạn liều. Bệnh nhân nên được theo dõi suy tủy trong khi điều trị và nên ngừng pemetrexed cho đến khi số lượng bạch cầu trung tính (ANC) tăng  $\geq 1.500$  tế bào/mm<sup>3</sup> và số lượng tiểu cầu  $\geq 100.000$  tế bào/mm<sup>3</sup>. Giảm liều ở các chu kỳ tiếp theo dựa vào ANC thấp nhất, số lượng tiểu cầu và độc tính tối đa không liên quan tới huyết học ghi nhận được ở các chu kỳ trước.

Bổ sung acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trước khi điều trị giúp giảm tần suất gặp và mức độ nghiêm trọng của độc tính huyết học không liên quan đến huyết học mức độ 3/4 như giảm bạch cầu đa nhân trung tính, sốt rét giảm

bạch cầu đa nhân trung tính và nhiễm trùng có triệu chứng giảm bạch cầu đa nhân trung tính mức độ 3/4. Vì vậy, tất cả bệnh nhân điều trị với pemetrexed phải được hướng dẫn dự phòng bằng acid folic và vitamin B<sub>12</sub> để giảm độc tính khi điều trị.

Các phản ứng da được báo cáo ở những bệnh nhân không sử dụng corticoid trước khi điều trị. Dự phòng bằng dexamethason (hoặc tương đương) có thể làm giảm tần suất và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng da.

Chỉ một số lượng nhỏ bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 45 ml/phút được nghiên cứu. Vì vậy, sử dụng pemetrexed ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 45 ml/phút không được khuyến cáo.

Bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin từ 45 đến 79 ml/phút) nên tránh sử dụng các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) như ibuprofen, và aspirin (> 1,3g hàng ngày) 2 ngày trước, trong, và 2 ngày sau truyền pemetrexed. Bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình điều trị với pemetrexed: nên tạm dừng sử dụng NSAID có thời gian bán thải dài ít nhất 5 ngày trước, trong và ít nhất 2 ngày sau khi truyền pemetrexed.

Những biến chứng nghiêm trọng trên thận, bao gồm suy thận cấp, đã được báo cáo khi điều trị pemetrexed đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác. Nhiều bệnh nhân trong số này đã có những yếu tố nguy cơ tiến triển các tai biến trên thận như mất nước, cao huyết áp hoặc tiểu đường.

Ảnh hưởng tạo thành khoang dịch thứ 3 như tràn dịch màng phổi hoặc cổ chướng khi sử dụng pemetrexed chưa được xác định. Một nghiên cứu pha 2 của pemetrexed trên 31 bệnh nhân ung thư có khối u rắn có khoang dịch thứ 3 ổn định cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc độ thanh thải của pemetrexed so với bệnh nhân không có khoang dịch thứ 3. Vì vậy, việc rút bớt dịch ở khoang thứ 3 trước khi điều trị với pemetrexed nên được cân nhắc, nhưng có thể là không cần thiết.

Do độc tính trên đường tiêu hóa của pemetrexed khi sử dụng kết hợp với cisplatin như mất nước nghiêm trọng đã được ghi nhận. Vì vậy bệnh nhân cần được điều trị thuốc chống nôn đầy đủ và bù nước thích hợp trước và/ hoặc sau khi điều trị.

Các biến chứng tim mạch nghiêm trọng bao gồm nhồi máu cơ tim và tai biến mạch não ít khi xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng với pemetrexed, thường gặp khi kết hợp với một thuốc gây độc tế bào khác. Hầu hết là các bệnh nhân đều có sẵn các yếu tố nguy cơ tim mạch.

Tình trạng suy giảm miễn dịch thường xuất hiện ở bệnh nhân ung thư. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các vắc xin sống giảm độc lực.

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

Các trường hợp phản ứng trên da nghiêm trọng do xạ trị được ghi nhận ở những bệnh nhân xạ trị những tuần hoặc những năm trước đó.

Lọ 100mg: Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi lọ, nghĩa là về cơ bản "không có natri".

Lọ 500mg: Sản phẩm này có chứa khoảng 54mg natri mỗi lọ. Cần cân nhắc ở những bệnh nhân đang tuân thủ chế độ ăn kiêng giảm natri.

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

### Tránh thai ở nam và nữ

Phụ nữ có khả năng mang thai cần sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả khi điều trị với pemetrexed. Pemetrexed 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 phương pháp tránh thai hoặc kiêng giao hợp được khuyến cáo.

### Mang 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 nên được sử dụng trong khi 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 loại trừ tác dụng phụ có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ. Cần dừng cho trẻ bú khi sử dụng liệu pháp pemetrexed.

### Khả năng sinh sản

Pemetrexed 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 phương 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 tiến hành điều trị.

## **ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Không có nghiên cứu nào về tác dụng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc được tiến hành. Tuy nhiên, pemetrexed được ghi nhận là có thể gây mệt mỏi. Vì vậy, bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc nếu triệu chứng xuất hiện.

## **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

### **Tương tác**

Pemetrexed chủ yếu bị thải trừ dưới dạng không đổi qua thận bởi bài tiết ở ống thận và một phần ít hơn thông qua lọc cầu thận. Việc sử dụng đồng thời các thuốc gây độc thận (như aminoglycosid, thuốc lợi tiểu quai, hợp chất platin, cyclosporin) có thể dẫn tới việc chậm thải trừ pemetrexed. Cần thận trọng khi phối hợp các thuốc này với pemetrexed. Theo dõi chặt chẽ độ thanh thải creatinin nếu cần thiết.

Sử dụng đồng thời với các chất cũng được bài tiết qua ống thận (như probenecid, penicillin) cũng có thể dẫn tới chậm thải trừ pemetrexed. Cần thận trọng khi phối hợp các thuốc này với pemetrexed. Theo dõi chặt chẽ độ thanh thải creatinin nếu cần thiết.

Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin  $\geq 80$  ml/phút), liều cao các thuốc chống viêm không steroid (NSAID, như ibuprofen  $> 1.600$  mg/ngày) và aspirin liều cao ( $> 1,3$  g/ngày) có thể làm giảm thải trừ pemetrexed, dẫn tới tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng các NSAID và aspirin liều cao ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin  $\geq 80$  ml/phút) đang điều trị pemetrexed.

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin từ 45 đến 79 ml/phút), nên tránh sử dụng pemetrexed đồng thời với các NSAID (như ibuprofen) hoặc aspirin liều cao 2 ngày trước, trong, và 2 ngày sau ngày truyền pemetrexed.

Do thiếu dữ liệu liên quan tới khả năng tương tác với các NSAID có thời gian bán thải dài như piroxicam hoặc rofecoxib, nên dừng sử dụng đồng thời với pemetrexed ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình ít nhất 5 ngày trước, trong, và 2 ngày sau ngày truyền pemetrexed. Nếu cần thiết phải kết hợp với các NSAID, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ độc tính, đặc biệt là suy tủy và độc tính trên đường tiêu hóa.

Pemetrexed ít bị chuyển hóa ở gan. Kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* trên các microsom gan ở người cho thấy pemetrexed ức chế không đáng kể quá trình chuyển hóa, thải trừ của các thuốc chuyển hóa qua CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, và CYP1A2 trên lâm sàng.

Tương tác hay gặp với tất cả các thuốc độc tế bào:

Do sự gia tăng nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân ung thư, các thuốc chống đông máu thường được sử dụng. Do tình trạng đông máu giữa các cá thể khác nhau nhiều và khả năng xảy ra tương tác giữa các thuốc chống đông máu đường uống và thuốc hóa trị chống ung thư, đòi hỏi tăng tần suất theo dõi INR (International Normalised Ratio – Chỉ số bình thường hóa quốc tế) nếu như bệnh nhân được chỉ định thuốc chống đông đường uống.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời với vắc xin bệnh sốt vàng: có nguy cơ gây tử vong.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với vắc xin sống giảm độc lực (ngoại trừ bệnh sốt vàng, chống chỉ định); do nguy cơ gặp các bệnh toàn thân, có thể tử vong. Tăng nguy cơ với những bệnh nhân đã bị suy giảm miễn dịch bởi các bệnh tiềm ẩn. Sử dụng vắc xin bất hoạt nếu có (bệnh bại liệt).

### **Tương kỵ:**

Pemetrexed tương kỵ vật lý với các chất pha loãng chứa calci, bao gồm dung dịch tiêm Ringer lactat và Ringer. Do không có nghiên cứu tương kỵ khác, sản phẩm thuốc này không được trộn lẫn với các sản phẩm được phẩm khác.

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

### **Tóm tắt về hồ sơ an toàn**

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo nhiều nhất liên quan tới pemetrexed khi sử dụng đơn độc hay phối hợp là ức chế tủy xương, biểu hiện như thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu; độc tính tiêu hóa, biểu hiện thông qua triệu chứng 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 trên thận, tăng enzym aminotransferase, rụng tóc, mệt mỏi, mất nước, phát ban, nhiễm khuẩn/ nhiễm trùng huyết, bệnh thần kinh. Các biến chứng hiếm gặp là hội chứng Stevens – Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc.

### **Bảng danh sách 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 được ghi nhận ở  $> 5\%$  trong 168 bệnh nhân bị u trung biểu mô được chọn ngẫu nhiên để sử dụng cisplatin và

pemetrexed và 163 bệnh nhân bị u trung biểu mô được chọn ngẫu nhiên để sử dụng cisplatin đơn độc. Các bệnh nhân đều chưa được hóa trị và được bổ sung đầy đủ acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong cả hai nhóm điều trị.

**Phản ứng bất lợi**

Tần suất ước lượng: Rất hay gặp ( $\geq 1/10$ ), Hay gặp ( $\geq 1/100$  và  $< 1/10$ ), Không hay 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 tính được dựa vào những dữ liệu sẵn có).

Trong mỗi nhóm theo tần suất, các tác dụng không mong muốn được xếp theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại hệ cơ quan	Tần suất	Biến chứng*	Pemetrexed/cisplatin (N = 168)		Cisplatin (N = 163)	
			Độc tính ở tất cả các mức độ (%)	Độc tính mức độ 3-4 (%)	Độc tính ở tất cả các mức độ (%)	Độc tính mức độ 3-4 (%)
			Rối loạn hệ máu và hệ bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm bạch cầu trung tính/ bạch cầu hạt	56,0
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	Rối loạn vị giác	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Rối loạn thị lực	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 mô dưới da	Rất hay gặp	Phát ban	16,1	0,6	4,9
Rụng tóc			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 thanh thải creatinin**	16,1	0,6	17,8	1,8
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Rất hay gặp	Mệt mỏi	47,6	10,1	42,3	9,2

\* Tham khảo CTC – Viện Ung thư Quốc gia phiên bản 2 cho mỗi mức độ độc tính trừ thuật ngữ “giảm thanh thải creatinin”

\*\* Theo định nghĩa “thận/niệu sinh dục khác”

\*\*\* Theo CTC – Viện Ung thư Quốc gia (v2.0; NCI 1998), rối loạn vị giác và rụng tóc chỉ được ghi nhận ở mức độ 1 hoặc 2.

Báo cáo viên sử dụng mức giới hạn 5% để bao gồm tất cả các biến cố có thể liên quan tới sử dụng pemetrexed và cisplatin.

Độc tính CTC có ý nghĩa trên lâm sàng được ghi nhận  $\geq 1\%$  và  $\leq 5\%$  ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để sử dụng cisplatin và pemetrexed bao gồm: suy thận, nhiễm trùng, sốt, sốt giảm bạch cầu, tăng AST, ALT, và GGT, mề đay và đau ngực.

Độc tính CTC có có ý nghĩa trên lâm sàng được ghi nhận < 1% bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng cisplatin và pemetrexed bao gồm loạn nhịp tim và bệnh thần kinh vận động.

Bảng dưới đây cung cấp tần suất gặp và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn được ghi nhận > 5% trong số 265 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng pemetrexed đơn độc có bổ sung acid folic và vitamin B và 276 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng docetaxel đơn độc. Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn và đã hóa trị trước đó.

Phân loại hệ cơ quan	Tần suất gặp	Biểu chứng*	Pemetrexed N = 265		Docetaxel N = 276	
			Tất cả các mức độ độc tính (%)	Độc tính mức độ 3-4 (%)	Tất cả các mức độ độc tính (%)	Độc tính mức độ 3-4 (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm bạch cầu đa nhân 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 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 mô dưới da	Rất hay gặp	Ban da/ tróc vảy	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 phản ứng tại vị trí dùng thuốc	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 cho mỗi mức độ độc tính.

\*\* Theo Viện Ung thư Quốc gia CTC (v2.0; NCI 1998), rụng tóc chỉ được báo cáo ở mức độ 1 hoặc 2.

Báo cáo viên sử dụng mức giới hạn 5% để bao gồm tất cả các biến cố có thể liên quan tới pemetrexed.

Độc tính CTC có ý nghĩa trên lâm sàng được ghi nhận  $\geq 1\%$  và  $\leq 5\%$  ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để sử dụng pemetrexed bao gồm: nhiễm khuẩn không giảm bạch cầu, sốt giảm bạch cầu, 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.

Độc tính CTC có có ý nghĩa trên lâm sàng được ghi nhận < 1% ở những bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng pemetrexed bao gồm loạn nhịp trên thất.

Độc tính thử nghiệm có ý nghĩa trên lâm sàng ở mức độ 3 và mức độ 4 tương tự giữa kết quả được tích hợp từ 3 nghiên cứu pha 2 sử dụng pemetrexed đơn độc (n = 164) với nghiên cứu pha 3 sử dụng pemetrexed đơn độc được trình bày ở trên, ngoại trừ biểu chứng giảm bạch cầu (12,8 % so với 5,3%) và tăng ALT (15,2% so với 1,9%). Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau giữa đối tượng nghiên cứu, vì các nghiên cứu pha 2 bao gồm cả bệnh nhân chưa sử dụng hóa trị liệu và bệnh nhân ung thư vú nặng chưa được điều trị có khối u ở gan và/ hoặc xét nghiệm chức năng gan không bình thường trước khi nghiên cứu.



Bảng dưới đây cung cấp tần suất gặp và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn có khả năng liên quan tới thuốc nghiên cứu đã được ghi nhận > 5% trong số 839 bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ được lựa chọn ngẫu nhiên được điều trị bằng cisplatin và pemetrexed và 830 bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng cisplatin và gemcitabin. Tất cả các bệnh nhân sử dụng liệu pháp nghiên cứu là phác đồ khởi đầu cho ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn và bệnh nhân ở cả hai nhóm điều trị đều được bổ sung đầy đủ acid folic và vitamin B<sub>12</sub>.

Phân loại hệ cơ quan	Tần suất	Biến chứng*	Pemetrexed/cisplatin (N = 839)		Gemcitabin/ cisplatin (N = 830)	
			Tất cả các mức độ độc tính (%)	Độc tính mức độ 3-4 (%)	Tất cả các mức độ độc tính (%)	Độc tính mức độ 3-4 (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Giảm bạch cầu trung tính/ bạch cầu hạt	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 hóa	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 họng	13,5	0,8	12,4	0,1
		Tiêu chảy không cần phẫu thuật thông ruột kết	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 mô dưới da	Rất hay gặp	Rụng tóc	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Hay gặp	Ban da/tróc vảy	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 phản ứng tại vị trí dùng thuốc	Rất hay gặp	Mệt mỏi	42,7	6,7	44,9	4,9

\* Giá trị p < 0,05 so sánh giữa pemetrexed/ cisplatin với gemcitabin/ cisplatin, sử dụng phương pháp Fisher Exact.

\*\* Tham khảo Viện Ung thư Quốc Gia CTC bản thứ 2 cho mỗi mức độ độc tính.

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

Báo cáo viên sử dụng giới hạn 5% để bao gồm tất cả các biến có cơ thể xảy ra liên quan tới điều trị bằng pemetrexed và cisplatin.

Độc tính có ý nghĩa trên lâm sàng được ghi nhận  $\geq 1\%$  và  $\leq 5\%$  ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để sử dụng pemetrexed và cisplatin bao gồm: tăng AST, tăng ALT, nhiễm trùng, sốt giảm bạch cầu, suy thận, sốt, mất nước điện giải, viêm kết mạc, và giảm thanh thải creatinin.

Độc tính có ý nghĩa trên lâm sàng được ghi nhận  $< 1\%$  ở những bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng pemetrexed và cisplatin bao gồm: tăng GGT, đau ngực, loạn nhịp tim, và bệnh thần kinh vận động.

Độc tính đối với giới tính có ý nghĩa trên lâm sàng là tương tự nhau trong toàn bộ quần thể nghiên cứu trên bệnh nhân sử dụng pemetrexed cùng với cisplatin.

Bảng dưới đây cung cấp tần suất gặp và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn được cho là có thể liên quan tới thuốc nghiên cứu đã được ghi nhận  $> 5\%$  trong số 800 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng pemetrexed đơn độc và 402 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng giả dược trong nghiên cứu duy trì sử dụng pemetrexed đơn độc (JMEN:N=663) và nghiên cứu duy trì liên tục sử dụng pemetrexed (PARAMOUNT:N=539). Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB hoặc IV và đã sử dụng hóa trị dựa trên platin trước đó. Bệnh nhân ở cả hai nhóm nghiên cứu đều được bổ sung acid folic và vitamin B<sub>12</sub>.

Phân loại hệ cơ quan	Tần suất gặp*	Biến chứng**	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			Tất cả các mức độ độc tính (%)	Độc tính mức độ 3-4 (%)	Tất cả các mức độ độc tính (%)	Độc tính mức độ 3-4 (%)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm hemoglobin	18,06	4,5	5,2	0,5
	Hay 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	Hay gặp	Bệnh thần kinh cảm giác	7,4	0,6	5,0	0,2
Rối loạn tiêu hóa	Rất hay gặp	Buồn nôn	17,3	0,8	4,0	0,2
		Chán ăn	12,8	1,1	3,2	0,0
	Hay 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	Hay 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	Hay gặp	Ban da/ tróc vảy	8,1	0,1	3,7	0,0
Rối loạn chung và phản ứng tại vị trí dùng thuốc	Rất hay gặp	Mệt mỏi	24,1	5,3	10,9	0,7
	Hay gặp	Đau	7,6	0,9	4,5	0,0
		Phù	5,6	0,0	1,5	0,0
Rối loạn thận	Hay gặp	Rối loạn chức năng thận****	7,6	0,9	1,7	0,0

Các từ viết tắt: ALT = alanin aminotransferase; AST = aspartat aminotransferase; CTCAE = Tiêu chuẩn thuật ngữ chung về tác dụng bất lợi; NCI = Viện Ung thư Quốc Gia; SGOT = nồng độ glutamic oxaloacetic aminotransferase huyết thanh; SGPT = nồng độ glutamic pyruvic aminotransferase huyết thanh.

\* Định nghĩa tần suất gặp: Rất hay gặp  $\geq 10\%$ , Hay gặp  $> 5\%$  và  $< 10\%$ . Người nghiên cứu sử dụng giới hạn  $5\%$  để bao gồm tất cả các biến cố xảy ra liên quan tới pemetrexed.

\*\* Tham khảo tiêu chuẩn của NCI CTCAE (bản 3.0; NCI 2003) cho mỗi mức độ độc tính. Tỷ lệ ghi nhận được thể hiện theo CTCAE bản 3.0.

\*\*\* Bảng các tác dụng bất lợi tích hợp kết quả hai nghiên cứu JMEN sử dụng pemetrexed để duy trì (N=663) và PARAMOUNT duy trì pemetrexed liên tục (N=539).

\*\*\*\* Định nghĩa hỗn hợp bao gồm tăng nồng độ creatinin máu/ huyết tương, giảm tốc độ lọc cầu thận, suy thận và các biến chứng thận/ niệu sinh dục khác.

Độc tính CTC có ý nghĩa trên lâm sàng được ghi nhận  $\geq 1\%$  và  $\leq 5\%$  bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để sử dụng pemetrexed bao gồm: sốt giảm bạch cầu, nhiễm trùng, giảm tiểu cầu, tiêu chảy, táo bón, rụng tóc, ngứa, sốt (không có giảm bạch cầu), bệnh trên bề mặt nhãn cầu (bao gồm cả viêm kết mạc), chảy nước mắt nhiều, chóng mặt và bệnh thần kinh vận động.

Độc tính CTC có ý nghĩa trên lâm sàng được ghi nhận  $< 1\%$  bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng pemetrexed và cisplatin bao gồm: phản ứng dị ứng/quá mẫn, ban đỏ đa dạng, loạn nhịp trên thất, nghẽn mạch phổi.

Mức độ an toàn được đánh giá trên bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng pemetrexed (N = 800). Tỷ lệ phản ứng bất lợi tăng lên ở những bệnh nhân điều trị  $\leq 6$  chu kỳ phác đồ pemetrexed duy trì (N=519) so với bệnh nhân sử dụng  $> 6$  chu kỳ pemetrexed (N = 281). Sự gia tăng phản ứng bất lợi (tất cả các mức độ) được ghi nhận với thời gian sử dụng dài hơn. Tỷ lệ giảm bạch cầu mức độ 3/4 có thể liên quan tới thuốc nghiên cứu tăng đáng kể được ghi nhận khi thời gian điều trị pemetrexed dài hơn ( $\leq 6$  chu kỳ: 3,3%,  $> 6$  chu kỳ: 6.4%;  $p=0,046$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phản ứng bất lợi mức độ 3/4/5 khi thời gian điều trị dài hơn.

Biến chứng tim mạch và mạch máu não nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua được báo cáo không thường xuyên trong các nghiên cứu lâm sàng với pemetrexed, và thường gặp khi kết hợp với một thuốc gây độc tế bào khác. Hầu hết các bệnh nhân có sự xuất hiện các biến chứng này có sẵn các yếu tố nguy cơ tim mạch.

Những ca viêm gan hiếm gặp có thể nghiêm trọng đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng với pemetrexed.

Giảm cả ba dòng tế bào máu ngoại vi được báo cáo không phổ biến trong các thử nghiệm lâm sàng với pemetrexed.

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) được báo cáo không phổ biến ở bệnh nhân điều trị bằng pemetrexed trong các thử nghiệm lâm sàng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các trường hợp viêm phổi kẽ với suy hô hấp, đôi khi tử vong, được báo cáo không phổ biến ở bệnh nhân điều trị với pemetrexed.

Các trường hợp phù nề được báo cáo không phổ biến ở bệnh nhân điều trị với pemetrexed.

Viêm thực quản/ viêm thực quản do xạ trị được báo cáo không phổ biến trong các thử nghiệm lâm sàng với pemetrexed.

Nhiễm trùng huyết đôi khi gây tử vong được báo cáo phổ biến trong các thử nghiệm lâm sàng với pemetrexed.

Trong quá trình theo dõi sau khi đưa ra thị trường, các phản ứng bất lợi dưới đây được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với pemetrexed:

Các trường hợp suy thận cấp được báo cáo không phổ biến ở bệnh nhân điều trị pemetrexed đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác.

Viêm phổi do xạ trị được báo cáo không phổ biến ở bệnh nhân xạ trị trước, trong hoặc sau khi điều trị với pemetrexed.

Rất hiếm các trường hợp phản ứng trên da nghiêm trọng do xạ trị ở những bệnh nhân đã xạ trị trước đó được ghi nhận.

Các trường hợp thiếu máu cục bộ ngoại vi đôi khi dẫn tới hoại tử chi được báo cáo không phổ biến.

Các trường hợp tình trạng bóng nước trên da bao gồm hội chứng Stevens – Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc, một số trường hợp dẫn tới tử vong đã được báo cáo hiếm gặp.

Thiếu máu tan huyết đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bằng pemetrexed.

Sốc phản vệ được báo cáo hiếm gặp.

Phù ban đỏ chủ yếu ở chân được báo cáo chưa rõ tần suất.

*Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc*

## QUÁ LIỀU

Triệu chứng quá liều được báo cáo bao gồm giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, viêm niêm mạc, bệnh đa thần kinh cảm giác và ban da. Các biến chứng quá liều được dự đoán bao gồm suy tủy biểu hiện như giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và thiếu máu. Ngoài ra, nhiễm trùng kèm hoặc không kèm sốt, tiêu chảy, và/ hoặc viêm niêm mạc có thể được ghi nhận. Trong trường hợp nghi ngờ quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi công thức máu và sử dụng các liệu pháp hỗ trợ khi cần thiết. Cân nhắc sử dụng calci folinat/ acid folinic trong kiểm soát quá liều pemetrexed.

## DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất đồng đẳng của acid folic, mã ATC: L01BA04

Pemetrexed là thuốc kháng folat chống ung thư đa đích hoạt động theo cơ chế ngăn chặn quá trình chuyển hóa quan trọng phụ thuộc folat cần thiết cho sự nhân lên của tế bào.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy pemetrexed là thuốc kháng folat đa đích bằng các ức chế enzym thymidylat synthase (TS), dihydrofolat reductase (DHFR), và glycinamid ribonucleotid formyl transferase (GARFT), là các enzym quan trọng phụ thuộc folat trong quá trình sinh tổng hợp mới các nucleotid thymidin và purin. Pemetrexed được vận chuyển vào trong tế bào thông qua chất mang khử folat và hệ thống vận chuyển folat gắn protein màng tế bào. Khi vào trong tế bào, pemetrexed được chuyển đổi nhanh và với hiệu suất cao thành dạng polyglutamat bởi enzym folylpolyglutamat synthetase. Dạng polyglutamat được giữ lại trong tế bào và còn là chất ức chế TS và GARFT mạnh hơn. Sự đa glutamat hóa là quá trình phụ thuộc thời gian và nồng độ xảy ra trong tế bào ung thư và một phần ít hơn, trong các tế bào bình thường. Các chất chuyển hóa đa glutamat có thời gian bán thải trong tế bào lâu hơn, dẫn đến kéo dài thời gian tác dụng của thuốc ở các tế bào ác tính.

Cơ quan quản lý dược Châu Âu đã miễn trách nhiệm nộp kết quả các nghiên cứu pemetrexed trên nhóm đối tượng trẻ em dựa trên những chỉ định đã được cấp phép.

### Hiệu lực lâm sàng:

#### U trung biểu mô màng phổi ác tính:

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

Trong nghiên cứu, bệnh nhân được bổ sung acid folic và vitamin B<sub>12</sub> liều thấp để giảm độc tính. Phân tích chính của nghiên cứu này được tiến hành trên quần thể của tất cả bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên vào một nhóm điều trị để sử dụng thuốc nghiên cứu (ngẫu nhiên và được điều trị). Phân tích phân nhóm tiến hành trên những bệnh nhân được bổ sung acid folic và vitamin B<sub>12</sub> trong suốt quá trình nghiên cứu (được bổ sung đầy đủ). Kết quả về các phân tích hiệu quả được thể hiện ở bảng dưới đây:

### Hiệu lực của pemetrexed kết hợp với cisplatin so với cisplatin ở bệnh nhân u trung biểu mô màng phổi ác tính

Thông số hiệu lực	Bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên và điều trị		Bệnh nhân được bổ sung đầy đủ	
	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)
Giá trị p Log Rank*	0,020		0,051	
Trung vị 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 (2,8-4,5)
Giá trị 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)
Giá trị p Log Rank*	0,001		0,001	
Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ** (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)
Giá trị p Fisher's*	<0,001		<0,001	

Các từ 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 tới u trung biểu mô màng phổi ác tính ở nhánh sử dụng pemetrexed/cisplatin so với nhánh sử dụng cisplatin đơn độc dựa vào thang đo triệu chứng ung thư phổi. Đã quan sát thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê trong các xét nghiệm chức năng phổi. Sự phân tách các nhánh điều trị đạt được thể hiện qua việc cải thiện chức năng phổi ở nhánh sử dụng pemetrexed/cisplatin và suy giảm chức năng phổi ở nhánh đối chứng theo thời gian.

Dữ liệu về bệnh nhân bị u trung biểu mô màng phổi ác tính sử dụng pemetrexed đơn độc còn hạn chế. Pemetrexed đơn độc, liều 500 mg/m<sup>2</sup> được tiến hành trên 64 bệnh nhân u trung biểu mô màng phổi ác tính chưa từng hóa trị trước đó. Tỷ lệ đáp ứng chung là 14,1%.

**Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), phác đồ thay thế (hàng thứ 2):**

Một nghiên cứu pha 3 đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở của pemetrexed so với docetaxel ở bệnh nhân NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn đã từng hóa trị cho thấy thời gian sống sót trung bình 8,3 tháng đối với bệnh nhân được điều trị bằng pemetrexed (quần thể dự định điều trị (ITT) n = 283) và 7,9 tháng ở bệnh nhân được điều trị bằng docetaxel (ITT n = 288). Hóa trị liệu trước đó không bao gồm pemetrexed. Một phân tích ảnh hưởng của mô học ung thư phổi không tế bào nhỏ lên hiệu quả điều trị tính chung thông qua thời gian sống cho thấy sự vượt trội của pemetrexed so với docetaxel trong trường hợp mô học không phải chủ yếu là tế bào vảy (n = 399; 9,3 tháng 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 trường hợp mô học ung thư biểu mô 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 có sự khác biệt nào trên lâm sàng về mức độ an toàn của pemetrexed được ghi nhận ở các phân nhóm mô học.

Dữ liệu lâm sàng hạn chế từ một nghiên cứu pha 3 độc lập, ngẫu nhiên có đối chứng gợi ý rằng thông số hiệu quả (thời gian sống sót tính chung, thời gian sống không có sự tiến triển bệnh) của pemetrexed là giống nhau giữa các bệnh nhân đã được điều trị bằng docetaxel trước đó (n = 41) và bệnh nhân chưa được điều trị bằng docetaxel (n = 540).

**Hiệu quả của pemetrexed so với docetaxel ở bệnh nhân NSCLC- Quần thể dự định điều trị**

	<b>Pemetrexed</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Thời gian sống sót (tháng)</b>	(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	
<b>Thời gian sống sót không có sự phát triển bệnh (tháng)</b>	(n = 283)	(n = 288)
• Trung vị	2,9	2,9
• HR (95% CI)	0,97 (0,82–1,16)	
<b>Thời gian tới khi thất bại điều trị (TTTF – tháng)</b>	(n = 283)	(n = 288)
• Trung vị	2,3	2,1
• HR (95% CI)	0,84 (0,71-0,997)	
<b>Đáp ứng (n: đủ tiêu chuẩn về đáp ứng)</b>		
• Tỷ lệ đáp ứng (%) (95% CI)	(n = 264)	(n = 274)
• Bệnh ổn định (%)	9,1 (5,9-13,2)	8,8 (5,7-12,8)
	45,8	46,4

Các từ viết tắt: CI = khoảng tin cậy; HR = tỉ số nguy cơ; ITT = dự định điều trị; n = kích thước lượng quần thể

**Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), phác đồ đầu tay**

Nghiên cứu pha 3 đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở so sánh pemetrexed kết hợp cisplatin so với gemcitabin phối hợp cisplatin ở bệnh nhân chưa từng hóa trị bị NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn (Giai đoạn IIIb

hoặc IV) cho thấy pemetrexed phối hợp với cisplatin (quần thể dự định điều trị (ITT) n = 862) đã đạt được chỉ tiêu chính và thể hiện hiệu quả trên lâm sàng tương tự như gemcitabin phối hợp cisplatin (ITT n = 863) về thời gian sống sót nói chung (tỉ số nguy cơ hiệu chỉnh 0,94; 95% CI = 0,84 – 1,05). Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu có khả năng thực hiện công việc ECOG là 0 hoặc 1.

Phân tích hiệu quả chủ yếu 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 (PQ). Phân tích hiệu quả trên quần thể PQ tương đồng với phân tích trên quần thể ITT và thể hiện AC không thua kém so với GC.

Khả năng sống sót không có sự tiến triển bệnh (PFS) và tỉ lệ đáp ứng tính chung tương tự giữa các nhánh điều trị: trung vị PFS là 4,8 tháng cho pemetrexed phối hợp cisplatin so với 5,1 tháng cho gemcitabin phối hợp cisplatin (tỉ 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) cho pemetrexed phối hợp cisplatin so với 28,2% (95% CI = 25,0 – 31,4) cho gemcitabin phối hợp cisplatin. Dữ liệu PFS được khẳng định một phần thông qua một đánh giá độc lập (400/1725 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để đánh giá). Phân tích ảnh hưởng của mô học NSCLC lên thời gian sống sót chung chứng minh những khác biệt trên lâm sàng về thời gian sống sót dựa trên mô học, xem bảng dưới đây:

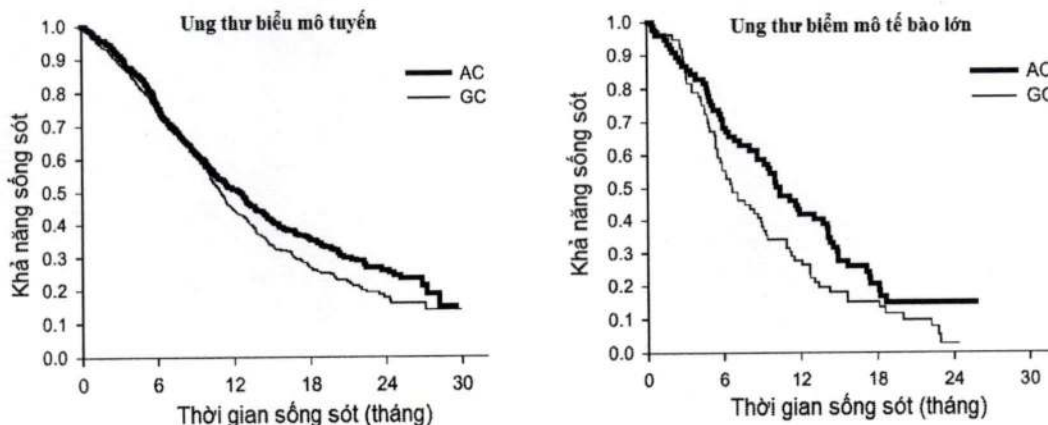
**Hiệu lực của pemetrexed + cisplatin so với gemcitabin + cisplatin trong phác đồ đầu tay điều trị NSCLC - Quần thể ITT và phân nhóm mô học**

Quần thể ITT và phân nhóm mô học	Trung bình thời gian sống sót chung (95% CI)				Tỉ số nguy cơ điều chỉnh (HR) (95% CI)	Giá trị p vượt trội
	pemetrexed + cisplatin		Gemcitabine + cisplatin			
Quần thể ITT (N = 1725)	10,3 (9,8-11,2)	N=862	10,3 (9,6-10,9)	N=863	0,94 <sup>a</sup> (0,84-1,05)	0,259
Ung thư biểu mô 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

Các từ viết tắt: CI = khoảng tin cậy; ITT = dự định điều trị; N = Kích thước quần thể.

<sup>a</sup> Có ý nghĩa thống kê về tương quan 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 chung theo mô học**



Không có sự khác biệt có ý nghĩa trên lâm sàng về hồ sơ an toàn khi kết hợp pemetrexed phối hợp cisplatin trong các phân nhóm mô học.

Bệnh nhân được điều trị với pemetrexed phối hợp cisplatin ít cần truyền hơn (16,4% so với 28,9%,  $p < 0,001$ ), ít phải truyền khối 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 cần sử dụng erythropoietin/darbopoietin (10,4% so với 18,1%,  $p < 0,001$ ), G-CSF/GM-CSF (3,1% so với 6,1%,  $p = 0,004$ ), và bổ sung chế phẩm sắt (4,3% so với 7,0%,  $p = 0,021$ ).

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

#### JMEN

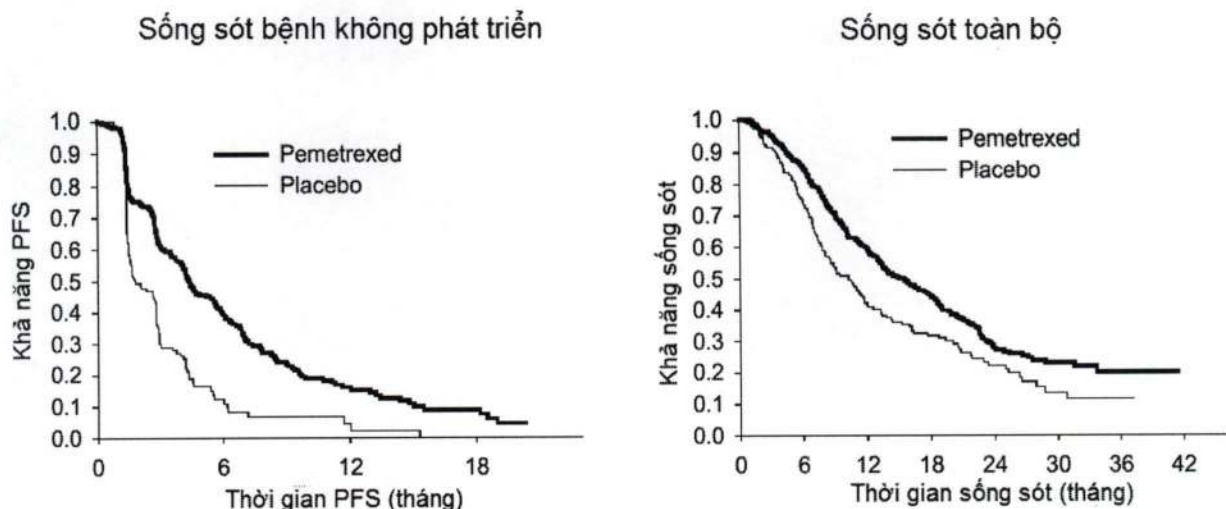
Một nghiên cứu pha 3 đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (JMEN), so sánh hiệu lực và an toàn của điều trị duy trì sử dụng pemetrexed cùng sự chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (BSC) ( $n = 441$ ) với sử dụng giả dược cùng BSC ( $n = 222$ ) ở bệnh nhân NSCLC tiến triển tại chỗ (Giai đoạn IIIb) hoặc di căn (Giai đoạn IV) không tiến triển sau 4 chu kỳ sử dụng phác đồ bộ đôi gồm cisplatin hoặc carboplatin phối hợp với gemcitabin, paclitaxel hoặc docetaxel. Không bao gồm phác đồ bộ đôi đầu tay có pemetrexed. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều có tình trạng vận động ECOG là 0 hoặc 1. Bệnh nhân điều trị duy trì cho đến khi bệnh tiến triển. Hiệu quả và 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 với phác đồ duy trì pemetrexed và 3,5 chu kỳ với giả dược. Tổng cộng 213 bệnh nhân (48,3%) hoàn thành  $\geq 6$  chu kỳ và tổng cộng 103 bệnh nhân (23,4%) hoàn thành  $\geq 10$  chu kỳ điều trị với pemetrexed.

Nghiên cứu đạt được mục tiêu chính và thể hiện sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS trong nhánh pemetrexed so với nhóm giả dược ( $n = 581$ , không phụ thuộc vào đối tượng đánh giá; trung bình 4,0 tháng và 2,0 tháng) (tỉ số nguy cơ = 0,60; 95% CI = 0,49 – 0,73;  $p < 0,00001$ ). Kết quả đánh giá độc lập khẳng định các kết quả đánh giá điều tra của PFS. Tỉ lệ sống sót tổng thể trung bình cho các đối tượng nói chung ( $n = 663$ ) là 13,4 tháng với nhánh pemetrexed và 10,6 tháng với nhánh giả dược, tỉ số nguy cơ = 0,79 (95% CI = 0,65 – 0,95;  $p = 0,01192$ ).

Phù hợp với những nghiên cứu của pemetrexed, sự khác biệt về hiệu quả theo NSCLC mô học cũng được ghi nhận ở JMEN. Bệnh nhân NSCLC không phải loại chủ yếu là tế bào hình vảy theo mô học ( $n = 430$ , không phụ thuộc vào đối tượng đánh giá) có PFS trung bình là 4,4 tháng với nhánh pemetrexed và 1,8 tháng cho nhánh giả dược, tỉ số nguy cơ = 0,47 (95% CI = 0,37 – 0,60;  $p = 0,00001$ ). Thời gian sống sót trung bình nhìn chung ở bệnh nhân NSCLC không phải loại chủ yếu là tế bào hình vảy theo mô học ( $n = 481$ ) là 15,5 tháng ở nhánh pemetrexed và 10,3 tháng ở nhánh giả dược, tỉ số nguy cơ = 0,70 (95% CI = 0,56 – 0,88;  $p = 0,002$ ). Bao gồm cả pha cảm ứng, thời gian sống sót chung trung bình của bệnh nhân NSCLC không phải loại chủ yếu là tế bào hình vảy theo mô học là 18,6 tháng với nhánh pemetrexed và 13,6 tháng với nhóm giả dược, tỉ số nguy cơ = 0,71 (95% CI = 0,56 – 0,88;  $p = 0,002$ ). Kết quả PFS và OS ở bệnh nhân có tế bào vảy trên mô học không cho thấy lợi ích của pemetrexed so với giả dược.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về hồ sơ an toàn của pemetrexed ở các phân nhóm mô học.

**JMEN: Minh họa Kaplan Meier về thời gian sống sót không phát triển bệnh (PFS) và thời gian sống sót chung của pemetrexed so với giả dược ở bệnh nhân NSCLC không phải loại chủ yếu là tế bào hình vảy theo mô học:**



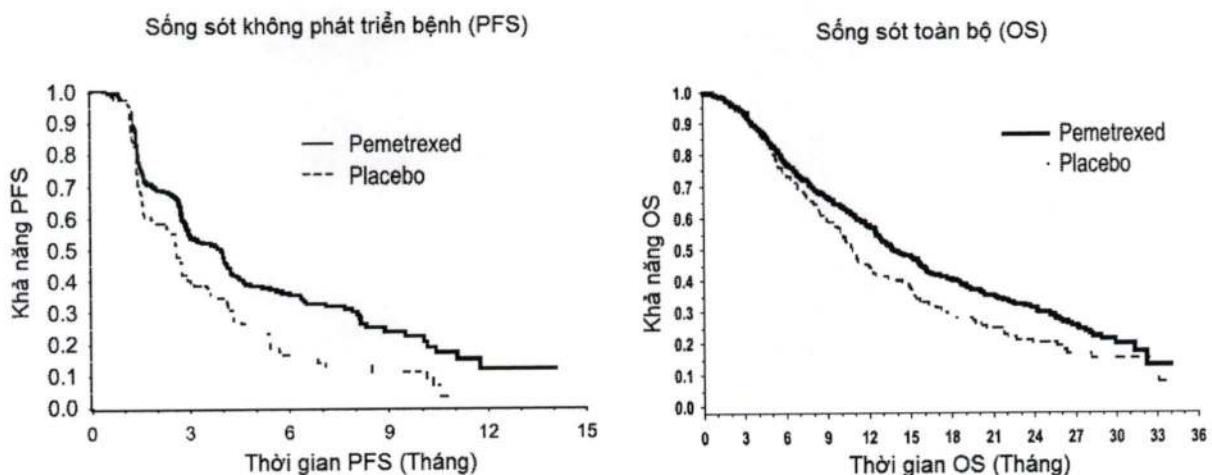
## PARAMOUNT

Một nghiên cứu pha 3 đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (PARAMOUNT) so sánh hiệu quả và an toàn của phác đồ điều trị duy trì liên tục với pemetrexed kết hợp BSC (n=359) so với giả dược kết hợp BSC (n=180) ở bệnh nhân NSCLC tiến triển tại chỗ không phải loại chủ yếu là tế bào hình vẩy theo mô học (Giai đoạn IIIb) hoặc di căn (Giai đoạn IV) không tiến triển sau 4 chu kỳ điều trị bộ đôi đầu tay gồm pemetrexed phối hợp với cisplatin. Trong số 939 bệnh nhân được điều trị cảm ứng bằng pemetrexed phối hợp cisplatin, 539 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để sử dụng phác đồ duy trì bằng pemetrexed hoặc giả dược. Trong số những bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên trên, 44,9% có đáp ứng hoàn toàn/ một phần và 51,9% có đáp ứng bệnh ổn định khi điều trị cảm ứng với pemetrexed phối hợp cisplatin. Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên cho phác đồ duy trì được yêu cầu tình trạng vận động ECOG 0 hoặc 1. Thời gian trung bình từ khi bắt đầu điều trị cảm ứng pemetrexed kết hợp cisplatin đến khi bắt đầu điều trị duy trì là 2,96 tháng đối với cả hai nhánh pemetrexed và giả dược. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên điều trị duy trì cho đến khi bệnh tiến triển. Hiệu quả và an toàn được đánh giá từ thời điểm chọn ngẫu nhiên sau khi hoàn thành trị liệu (cảm ứng) đầu tay. Bệnh nhân được nhận trung bình 4 chu kỳ điều trị duy trì với pemetrexed và 4 chu kỳ giả dược. Tổng cộng 169 bệnh nhân (47,1%) hoàn thành  $\geq 6$  chu kỳ điều trị duy trì với pemetrexed, đại diện cho ít nhất tổng cộng 10 chu kỳ pemetrexed.

Nghiên cứu đạt được mục tiêu chính và thể hiện sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS trong nhánh pemetrexed so với nhánh giả dược (n=472, không phụ thuộc vào đối tượng đánh giá; trung bình tương ứng là 3,9 tháng và 2,6 tháng) (tỉ số nguy cơ = 0,64; 95% CI = 0,51 – 0,81; p = 0,0002). Kết quả đánh giá độc lập khẳng định các kết quả đánh giá của điều tra của PFS. Với những bệnh nhân ngẫu nhiên, như đã được đánh giá từ khi bắt đầu điều trị cảm ứng đầu tay với pemetrexed phối hợp cisplatin, PFS trung bình được nhà nghiên cứu đánh giá là 6,9 tháng ở nhóm pemetrexed và 5,6 tháng với nhánh giả dược (tỉ số nguy cơ = 0,59; 95% CI = 0,47 – 0,74).

Sau phác đồ cảm ứng pemetrexed kết hợp với cisplatin (4 chu kỳ), điều trị với pemetrexed thể hiện sự vượt trội có ý nghĩa thống kê so với giả dược về thời gian sống sót chung (trung bình 13,9 tháng so với 11 tháng, tỉ số nguy cơ = 0,78; 95% CI = 0,64 – 0,96; p = 0,0195). Tại thời điểm phân tích mức độ sống sót cuối cùng, 28,7% bệnh nhân còn sống hoặc đã mất theo dõi ở nhóm pemetrexed so với 21,7% ở nhóm giả dược. Sự liên quan giữa hiệu quả điều trị của pemetrexed là nhất quán giữa các phân nhóm (bao gồm giai đoạn bệnh, đáp ứng cảm ứng, ECOG PS, tình trạng hút thuốc lá, giới, mô học và tuổi) và giống như kết quả ghi nhận được của phân tích OS và FPS chưa hiệu chỉnh. Tỉ lệ sống sót năm 1 và năm 2 với bệnh nhân sử dụng pemetrexed lần lượt là 58% và 32%, so với 45% và 21% ở nhánh giả dược. Từ khi bắt đầu điều trị cảm ứng đầu tay pemetrexed phối hợp cisplatin, OS trung bình của bệnh nhân là 16,9 tháng cho nhánh pemetrexed và 14 tháng cho nhánh giả dược (tỉ số nguy cơ = 0,78; 95% CI = 0,64 – 0,96). Tỉ lệ phần trăm bệnh nhân được điều trị sau nghiên cứu là 64,3% ở nhánh pemetrexed và 71,7% ở nhánh giả dược.

**PARAMOUNT: Minh họa Kaplan – Meier về thời gian sống sót không phát triển bệnh (PFS) và thời gian sống sót chung (OS) khi sử dụng phác đồ pemetrexed duy trì liên tục và giả dược ở bệnh nhân NSCLC không phải loại chủ yếu là tế bào hình vẩy theo mô học (được đo ngẫu nhiên)**



Hồ sơ an toàn khi sử dụng phác đồ pemetrexed duy trì ở 2 nghiên cứu JMEN và PARAMOUNT là giống nhau.



## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc tính dược động học của pemetrexed sau khi sử dụng đơn liều được đánh giá ở 426 bệnh nhân ung thư có các khối u rắn khác nhau ở liều dao động từ 0,2 đến 838 mg/m<sup>2</sup> truyền trong vòng 10 phút. Pemetrexed có thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng là 9 l/m<sup>2</sup>. Nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng khoảng 81% pemetrexed gắn với protein huyết tương. Sự kết hợp không bị ảnh hưởng đáng kể bởi các mức độ suy giảm chức năng thận. Pemetrexed ít chuyển hóa ở gan. Pemetrexed được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, 70% đến 90% liều đưa vào được thu hồi ở dạng không biến đổi trong nước tiểu sau khi sử dụng 24 tiếng. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy pemetrexed bài tiết bởi OAT3 (organic anion transporter - hệ vận chuyển anion hữu cơ). Tổng hệ số thanh thải toàn hệ thống của pemetrexed là 91,8 ml/phút và thời gian bán thải từ huyết tương là 3,5 giờ ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin 90 ml/phút). Giữa các bệnh nhân, độ thanh thải dao động ở mức độ trung bình 19,3%. Mức độ phơi nhiễm hệ thống (AUC) và nồng độ cao nhất trong huyết tương của pemetrexed tăng tỉ lệ với liều. Dược động học của pemetrexed ổn định trong nhiều chu kỳ điều trị.

Đặc điểm dược động học của pemetrexed không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời với cisplatin. Bổ sung acid folic đường uống và vitamin B<sub>12</sub> đường tiêm bắp không ảnh hưởng tới dược động học của pemetrexed.

## DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Sử dụng pemetrexed trên chuột mang thai gây suy giảm khả năng sống, trọng lượng của bào thai, làm hóa xương không hoàn toàn ở một số cấu trúc của bộ xương và hở hàm ếch.

Sử dụng pemetrexed trên chuột đực gây ra độc tính trên hệ sinh sản có biểu hiện giảm khả năng thụ thai và teo tinh hoàn. Trong một nghiên cứu tiền hành sử dụng pemetrexed trên chó săn tiêm bolus tĩnh mạch trong 9 tháng, các rối loạn của tinh hoàn đã được quan sát (thoái hóa/ hoại tử biểu mô ống sinh tinh). Điều này cho thấy pemetrexed có thể làm giảm khả năng sinh sản ở nam giới. Khả năng sinh sản ở nữ giới không được nghiên cứu.

Pemetrexed không gây đột biến gen trong cả thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể trong tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc và xét nghiệm Ames *in vitro*. Pemetrexed được ghi nhận gây bất thường nhiễm sắc thể về mặt cấu trúc trong thử nghiệm *in vivo* vi nhân của chuột.

Các nghiên cứu đánh giá khả năng gây ung thư của pemetrexed chưa được tiến hành.

## ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ.

## BẢO QUẢN

Lọ chưa mở nắp: Bảo quản dưới 30°C.

Dung dịch sau khi pha bảo quản ở nhiệt độ 2°C - 8°C.

## HẠN DÙNG

Lọ chưa mở nắp: 36 tháng

Dung dịch sau khi pha sử dụng trong vòng 24 giờ.

*Không dùng thuốc đã quá hạn in trên bao bì.*

## TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất

## NHÀ SẢN XUẤT

Nhà sản xuất: **Oncomed manufacturing a. s.**

Karásek 2229/1b, budova 02, 621 00 Brno-Řečkovice, Cộng Hòa Séc.

Nhà xuất xưởng: **Synthon Hispania S.L**

Pol.Ind.Les Salines. Carrer Castelló, 1

08830 Sant Boi de Llobregat, Tây Ban Nha.



TU. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
*Phạm Thị Vân Hạnh*

