



BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 04/07/2018



Rx Prescription Drug

Cytotoxic Agent

# PODOXRED 500 mg

Pemetrexed for injection 500mg/Vial

Must be diluted

For Intravenous Use Only

1 Vial

500 mg/Vial

*MCC*

Un Varnished Area for Coding (88x50 mm)

101-88-05

### CONTENTS

Each vial contains: Pemetrexed sodium equivalent to Pemetrexed 500 mg (Lyophilized)

Keep medicines out of reach of children

Jauhi ubat dari kanak-kanak

**Dosage:** Parenteral Preparations in the form of Powder for injection (Lyophilised cake)

Single dose vial

Ubatterkawal /Controlled Medicine

Discard unused portion.

Store below 30°C.

Space for barcode

Space for Pharmacode

B.No.:  
MFD:  
EXP:



Rx Prescription Drug

Cytotoxic Agent

# PODOXRED 500 mg

Pemetrexed for injection 500mg/Vial

Must be diluted

For Intravenous Use Only

1 Vial

500 mg/Vial

xxxxxx0091


Mfd. by:  
Dr. Reddy's Laboratories Limited,  
Formulation Unit - VII,  
Plot No.P1to P9, Phase-III,  
VSEZ, Duvvada,  
Visakhapatnam District 530046,  
Andhra Pradesh, India.  
M.L. 41/VPAP/2006/F/R  
Code No.:AP/DRUGS/41/2006  
GTIN:(01)xxxxxxxxxxxx

Rx Thuốc bán theo đơn **PODOXRED 500 mg**  
Thành phần: Mỗi lọ chứa:  
Pemetrexed disodium (dạng vô định hình) 551,4 mg tương đương với pemetrexed 500 mg  
**Dạng bào chế:** Bột đông khô pha dung dịch tiêm truyền.  
**Đường dùng:** Truyền tĩnh mạch  
Đóng gói: Hộp 1 lọ.  
**Chỉ định, Chống chỉ định, Liều lượng, Cách dùng và các thông tin khác:**  
xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.  
Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng.  
**Độc xạ tiềm tàng:** Độc xạ tiềm tàng khi dùng.  
Số đăng ký: S6/18/SX, NSX và Hạn dùng xem B. No., MFD. và EXP trên vỏ hộp.  
Sản xuất tại Ấn Độ bởi:  
**Dr. Reddy's Laboratories Ltd.**  
Formulation Unit-VII, Plot No. P1 to P9, Phase-III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District-530046, Andhra Pradesh.  
Nhà nhập khẩu:

*M2795*

*Handwritten signature*

1500xxxxx

**Dr.Reddy's** 

**PRESCRIPTION DRUG**

**PODOXRED 500 mg**

Pemetrexed for injection  
500 mg/Vial  
Must be diluted

 1 Vial **500mg/Vial**

**Cytotoxic Agent**

**For Intravenous Use Only**  
**Contents:** Each vial contains:  
 Pemetrexed disodium equivalent to  
 Pemetrexed 500 mg  
 (Lyophilized)  
**Dosage:** Parenteral Preparations in the form of  
 Powder for Injection (Lyophilised cake)  
 Single dose vial  
 Keep medicines out of reach of children.  
 Store below 30°C.  
 Discard unused portion.  
 M.L. 41/VP/AP/2006/FR  
 Code No.: AP/DRUGS/41/2006  
 Jaithi ubat dari Karnak-Karnak  
 Ubat terkawal /Controlled  
 Medicine

Mfd. By: **Dr. Reddy's Laboratories Ltd.**  
 Formulation Unit-VII, Plot No. P1 to P9, Phase III,  
 VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District 530046,  
 Andhra Pradesh, INDIA.


**B.No. :**  
**MFD.:**  
**EXP. :**



150% of actual size artwork

105x38 mm


1500xxxxx

**Dr.Reddy's** 

**PRESCRIPTION DRUG**

**PODOXRED 500 mg**

Pemetrexed for injection  
500 mg/Vial  
Must be diluted

 1 Vial **500mg/Vial**

**Cytotoxic Agent**

**For Intravenous Use Only**  
**Contents:** Each vial contains:  
 Pemetrexed disodium equivalent to  
 Pemetrexed 500 mg  
 (Lyophilized)  
**Dosage:** Parenteral Preparations in the form of  
 Powder for Injection (Lyophilised cake)  
 Single dose vial  
 Keep medicines out of reach of children.  
 Store below 30°C.  
 Discard unused portion.  
 M.L. 41/VP/AP/2006/FR  
 Code No.: AP/DRUGS/41/2006  
 Jaithi ubat dari Karnak-Karnak  
 Ubat terkawal /Controlled  
 Medicine

Mfd. By: **Dr. Reddy's Laboratories Ltd.**  
 Formulation Unit-VII, Plot No. P1 to P9, Phase III,  
 VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District 530046,  
 Andhra Pradesh, INDIA.

**B.No. :**  
**MFD.:**  
**EXP. :**

Area for Coding (20x 38 mm)

100% of actual size artwork

105x38 mm



Thuốc này chỉ bán theo đơn của Bác sĩ  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Hỏi Bác sĩ hoặc Dược sĩ để có thêm thông tin chi tiết

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

### PODOXRED 100mg & 500mg

#### THÀNH PHẦN

##### PODOXRED 100mg

Mỗi lọ chứa:

*Hoạt chất:* Pemetrexed disodium (dạng vô định hình).....110,28 mg  
(tương đương với pemetrexed ..... 100 mg)

*Tá dược:* Mannitol (không chất gây sốt), natri hydroxid, acid hydrochloric.

##### PODOXRED 500mg

Mỗi lọ chứa:

*Hoạt chất:* Pemetrexed disodium (dạng vô định hình) .....551,4 mg  
(tương đương với pemetrexed .....500 mg)

*Tá dược:* Mannitol (không chất gây sốt), natri hydroxid, acid hydrochloric.

#### DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô dùng để pha dung dịch tiêm truyền.

#### ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

##### Dược lực học:

Nhóm dược trị liệu: các chất chống tân sinh, chống chuyển hóa, chất đồng đẳng của acid folic.

##### Cơ chế tác dụng:

Pemetrexed là một thuốc điều trị ung thư đa mục tiêu theo tác động kháng folat, 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 các thymidin và 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.

##### 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/m<sup>2</sup> được tiêm truyền trong thời gian 10 phút.

##### Hấp thu

Pemetrexed có độ phơi nhiễm toàn thân/ hệ thống (AUC) và nồng độ tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) gia tăng theo tỷ lệ của liều. Dược động học của pemetrexed thì ổn định trong nhiều chu kỳ điều trị.

#### Phân bố

Pemetrexed có thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng là 16,1 lít. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy pemetrexed liên kết với protein huyết tương khoảng 81%. Sự kết hợp không bị ảnh hưởng bởi các mức độ suy thận. Các nghiên cứu *in vivo* cho thấy pemetrexed được đào thải tích cực bởi OAT3 (chất vận chuyển anion hữu cơ).

#### Chuyển hóa

Pemetrexed không được chuyển hóa ở một mức độ đáng kể.

#### Bài tiết

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 [được tính bằng công thức Cockcroft và Gault chuẩn hoặc độ lọc cầu thận đo bằng phương pháp thanh thải huyết tương  $Tc^{99m}$ -DPTA]). Độ thanh thải biến thiên trên từng bệnh nhân là khoảng 19,3%.

Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) sau khi dùng đơn liều pemetrexed trên bệnh nhân không được dùng hỗ trợ bằng acid folic và vitamin B<sub>12</sub> được xác định trong các phân tích dược lực học. Mức độ nghiêm trọng của độc tính huyết học được đo lường bằng điểm ANC thấp nhất, thì tỷ lệ nghịch với độ phơi nhiễm toàn thân của pemetrexed. Cũng quan sát thấy các điểm thấp nhất ANC thấp hơn xuất hiện ở bệnh nhân có nồng độ cystathionin hoặc homocystein ở vạch tới hạn. Hàm lượng các chất này có thể giảm khi bổ sung acid folic và vitamin B<sub>12</sub>. Pemetrexed không có tác dụng tích tụ thể hiện qua lượng ANC thấp nhất qua nhiều chu kỳ điều trị.

Thời gian xuất hiện ANC thấp nhất cùng với AUC của pemetrexed là khoảng 8 - 9,6 ngày với nồng độ phơi nhiễm trong khoảng 38,3 - 316,8  $\mu$ g.giờ/ml. Thời gian ANC trở về mức giới hạn là 4,2 - 7,5 ngày sau khi điểm thấp nhất xuất hiện trong khoảng nồng độ phơi nhiễm tương tự.

#### **Dược động học trên nhóm đối tượng đặc biệt**

Dược động học của pemetrexed trên nhóm đối tượng đặc biệt được thực hiện trên 400 bệnh nhân trong các nghiên cứu kiểm soát và nhánh đơn.

#### Bệnh nhi:

Độ an toàn và hiệu quả của pemetrexed chưa được đánh giá trên bệnh nhi.

#### Người lớn tuổi:

Không có ảnh hưởng của tuổi tác trên dược động học của pemetrexed được quan sát trên các nhóm bệnh nhân từ 26 - 80 tuổi.

#### Giới tính:

Dược động học của pemetrexed không khác biệt trên các bệnh nhân nam và nữ.

#### Chủng tộc:

Dược động học của pemetrexed thì tương tự ở người da trắng và da đen. Dữ liệu sẵn có thì không đầy đủ để so sánh dược động học trên các nhóm dân số khác.

#### Suy gan:

Không có ảnh hưởng của tăng AST (SGOT), ALT (SGPT) hoặc bilirubin toàn phần trên dược động học của pemetrexed. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan chưa được thực hiện.

#### Suy thận:

Các phân tích dược động học của pemetrexed bao gồm 127 bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Độ thanh thải huyết tương của pemetrexed khi dùng chung cisplatin suy giảm khi chức



năng thận giảm, đi kèm gia tăng AUC. Các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin bằng 45, 50 và 80 ml/phút có độ phơi nhiễm toàn thân pemetrexed gia tăng tương ứng là 65%, 54% và 13% khi so sánh với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin bằng 100 ml/phút.

## CHỈ ĐỊNH

### U trung biểu mô màng phổi ác tính

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

### Ung thư phổi không tế bào nhỏ

- Pemetrexed kết hợp với cisplatin là phác đồ được lựa chọn hàng đầu trong điều trị các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn, không phải loại chủ yếu là tế bào hình vảy theo mô học.
- Pemetrexed dùng đơn trị liệu để điều trị duy trì bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, không phải loại tế bào hình vảy, tiến triển tại chỗ hoặc di căn mà bệnh không tiến triển tức thì sau hóa trị liệu dựa trên platinum.
- Pemetrexed được chỉ định trong đơn trị liệu hàng thứ hai để điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại chỗ hoặc di căn, không phải loại chủ yếu là tế bào hình vảy theo mô học.

## LIỀU LƯỢNG & CÁCH DÙNG

Pemetrexed chỉ được dùng dưới sự giám sát của bác sỹ có kinh nghiệm 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 – body surface area), 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/m<sup>2</sup> BSA, tiêm truyền trong 2 giờ, khoảng 30 phút sau khi 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 bù nước thích hợp trước và/ hoặc sau khi tiêm truyền cisplatin.

### *Pemetrexed dùng đơn độc*

Trên các bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ đã từng được hóa trị trước đó, liều khuyến cáo của pemetrexed là 500 mg/m<sup>2</sup> BSA, tiêm truyền tĩnh mạch trong 10 phút ở ngày thứ nhất của mỗi chu kỳ 21 ngày.

### *Chế độ trị liệu chuẩn bị*

Để làm giảm tần suất và mức độ nặng của các phản ứng trên da, một loại corticosteroid được khuyến dùng vào ngày trước, trong và sau khi tiêm truyền pemetrexed. Loại corticosteroid nên dùng tương đương với dexamethason 4 mg uống 2 lần trong ngày. Để làm giảm độc tính khi được điều trị với pemetrexed, bệnh nhân nên được dùng thêm vitamin. Bệnh nhân nên uống acid folic hoặc một chế phẩm đa sinh tố chứa acid folic (350 đến 1000 mcg) hằng ngày. Tối thiểu 5 lần uống acid folic trong 7 ngày trước khi tiêm truyền liều pemetrexed đầu tiên, và dùng liên tục trong đợt điều trị và 21 ngày sau liều pemetrexed cuối cùng. Bệnh nhân phải được tiêm bắp vitamin B<sub>12</sub> (1000 mcg) trong tuần trước liều pemetrexed đầu tiên và mỗi 3 chu kỳ 1 lần sau đó. Những lần tiêm vitamin B<sub>12</sub> tiếp theo có thể tiêm cùng ngày với ngày tiêm pemetrexed.

### *Theo dõi*

Trước khi được tiêm pemetrexed phải được kiểm tra toàn bộ công thức máu bao gồm công thức bạch cầu (WCC) và số lượng tiểu cầu. Trước mỗi lần đợt hóa trị, các thử nghiệm sinh hóa máu phải được thực hiện để đánh giá chức năng thận và gan. Trước khi bắt đầu mỗi chu kỳ hóa trị, bệnh nhân phải đạt các tiêu chuẩn sau:

- Số lượng bạch cầu trung tính (ANC) phải  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Số lượng tiểu cầu phải  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ .



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

-Bilirubin toàn phần phải  $\leq 1,5$  lần giới hạn trên bình thường. Phosphatase kiềm (AP), aspartate aminotransferase (AST hay SGOT), và alanine aminotransferase (ALT hay SGPT)  $\leq 5$  lần giới hạn trên bình thường có thể chấp nhận trong trường hợp có di căn tới gan.

#### Điều chỉnh liều

Sự điều chỉnh liều lúc bắt đầu một chu kỳ tiếp theo phải dựa trên số lượng tế bào máu thấp nhất hoặc độc tính tối đa không thuộc huyết học từ chu kỳ điều trị trước. Việc điều trị có thể hoãn lại để bệnh nhân có thể phục hồi. Sau khi phục hồi, bệnh nhân phải được tiếp tục điều trị theo hướng dẫn trong các Bảng 1, 2 và 3; có thể dùng pemetrexed trong phác đồ đơn trị hoặc phối hợp với cisplatin.

**Bảng 1. Bảng hiệu chỉnh liều cho pemetrexed (dùng đơn trị hay phối hợp) và cisplatin dựa trên độc tính huyết học.**

ANC thấp nhất $< 500/mm^3$ và tiểu cầu thấp nhất $\geq 50.000/mm^3$	75% của liều trước (cả pemetrexed và cisplatin)
Tiểu cầu thấp nhất $< 50.000/mm^3$ không tính đến ANC thấp nhất	75% của liều trước (cả pemetrexed và cisplatin)
Tiểu cầu thấp nhất $< 50.000/mm^3$ , có chảy máu <sup>a</sup> và không tính đến ANC thấp nhất	50% của liều trước (cả pemetrexed và cisplatin)

<sup>a</sup> Theo tiêu chuẩn độc tính chung của Viện ung thư quốc gia (CTC v2.0; NCI 1998) quy định chảy máu  $\geq$  CTC mức 2.

Nếu bệnh nhân có độc tính không thuộc huyết học  $\geq$  mức 3 (bao gồm độc tính thần kinh), phải ngưng dùng pemetrexed đến khi phục hồi ở mức thấp hơn hoặc bằng trị số trước khi điều trị bệnh nhân. Việc điều trị sẽ được tiếp tục theo các chỉ dẫn ở Bảng 2.

**Bảng 2. Bảng hiệu chỉnh liều cho pemetrexed (dùng đơn trị hay phối hợp) và cisplatin dựa trên độc tính không huyết học<sup>a,b</sup>.**

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

<sup>a</sup> Theo tiêu chuẩn độc tính chung của Viện ung thư quốc gia (CTC v2.0; NCI 1998)

<sup>b</sup> Không kể độc tính thần kinh.

Trong các trường hợp có độc tính thần kinh, sự hiệu chỉnh liều khuyến cáo của pemetrexed và cisplatin theo Bảng 3. Bệnh nhân phải ngưng điều trị nếu có độc tính thần kinh mức 3 hoặc 4 xuất hiện.

**Bảng 3. Bảng hiệu chỉnh liều cho pemetrexed (dùng đơn trị hay phối hợp) và cisplatin dựa trên độc tính thần kinh.**

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

<sup>a</sup> Theo tiêu chuẩn độc tính chung của Viện ung thư quốc gia (CTC v2.0; NCI 1998)

Phải ngưng điều trị bằng pemetrexed nếu bệnh nhân có bất cứ độc tính huyết học hoặc không huyết học ở mức 3 hoặc 4 sau 2 lần giảm liều hoặc thấy xuất hiện độc tính thần kinh mức 3 hoặc 4.

*Người già:* trong các nghiên cứu lâm sàng, không có xác định là bệnh nhân trên 65 tuổi có nguy cơ xuất hiện các phản ứng có hại nhiều hơn so với bệnh nhân dưới 65 tuổi. Không có sự giảm liều nào khác ngoài chế độ giảm liều được khuyến dùng cho tất cả bệnh nhân.



**Bệnh nhi:** không có kinh nghiệm dùng pemetrexed trên bệnh nhi mắc u trung biểu mô màng phổi ác tính và ung thư phổi tế bào nhỏ.

**Bệnh nhân suy thận (công thức Cockcroft và Gault chuẩn hay tốc độ lọc cầu thận được đo bằng phương pháp thanh thải huyết thanh  $Tc^{99m}DPTA$ ):** pemetrexed được bài tiết qua thận dưới dạng không đổi. Trên các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $\geq 45$  ml/phút không cần sự hiệu chỉnh liều nào khác ngoài chế độ hiệu chỉnh liều được khuyến dùng cho tất cả bệnh nhân. Không có kinh nghiệm dùng pemetrexed trên các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 45 ml/phút, do vậy không dùng pemetrexed cho các bệnh nhân này.

**Bệnh nhân suy gan:** chưa xác định được mối quan hệ giữa AST (SGOT), ALT (SGPT) hay bilirubin toàn phần và dược động học pemetrexed. Tuy vậy, bệnh nhân suy gan có bilirubin  $> 1,5$  lần giới hạn trên bình thường và/ hoặc aminotransferase  $> 3$  lần giới hạn trên bình thường (không có di căn gan) hoặc  $> 5$  lần giới hạn trên của bình thường (có di căn gan) chưa được nghiên cứu cụ thể.

### Cách dùng

Pemetrexed được tiêm truyền tĩnh mạch trong 10 phút ở ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ 21 ngày. Có sự hướng dẫn hoàn nguyên và pha loãng dung dịch pemetrexed bên dưới.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng cho bệnh nhân quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ cho con bú.

Dùng chung với vắc-xin sốt vàng.

### KHUYẾN CÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG

Pemetrexed có thể ức chế chức năng tủy xương gây giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu (hoặc giảm toàn thể huyết cầu). Suy tủy thường là độc tính liên quan đến giới hạn liều. Các bệnh nhân được theo dõi suy tủy trong quá trình điều trị và không được khuyến dùng pemetrexed đến khi bệnh nhân có ANC phục hồi đến  $\geq 1.500/mm^3$  và số lượng tiểu cầu phục hồi đến  $\geq 100.000/mm^3$ . Giảm liều cho các chu kỳ tiếp theo dựa trên lượng ANC thấp nhất, lượng tiểu cầu và độc tính tối đa không thuộc huyết học xuất hiện trong chu kỳ liền trước.

Tần xuất ít hơn và giảm mức độ nặng thấp hơn mức 3/4 của các độc tính huyết học và không huyết học như giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính có sốt và nhiễm trùng có giảm bạch cầu trung tính mức 3/4 được quan sát khi dùng trước acid folic và vitamin B<sub>12</sub>.

Do vậy, tất cả các bệnh nhân được tiêm truyền pemetrexed phải được dùng acid folic và vitamin B<sub>12</sub> như là cách phòng ngừa để làm giảm độc tính liên quan đến điều trị thuốc này.

Các phản ứng da được quan sát trên các bệnh nhân không dùng trước corticosteroid. Điều trị dự phòng bằng dexamethasone (hay thuốc tương đương) có thể làm giảm tần xuất và độ nặng của các phản ứng trên da.

Chưa có đủ số lượng bệnh nhân được nghiên cứu có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 45 ml/phút. Do vậy, không khuyến cáo việc sử dụng pemetrexed ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $< 45$  ml/phút.

Bệnh nhân có suy thận nhẹ và vừa (độ thanh thải creatinin từ 45 đến 79 ml/phút) phải tránh các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), như ibuprofen và aspirin ( $> 1,3$  g hằng ngày) trước 2 ngày, trong và sau 2 ngày được tiêm truyền pemetrexed.

Các biến cố trên thận nghiêm trọng bao gồm suy thận cấp, được quan sát khi dùng pemetrexed đơn trị hay phối hợp với các thuốc hóa trị khác. Nhiều bệnh nhân trong số này đã có các yếu tố nguy cơ tiến triển các tai biến trên thận bao gồm mất nước, cao huyết áp hoặc đái tháo đường.

Tác động của pemetrexed làm tràn dịch vào các khoang như dịch màng phổi hay dịch cổ trướng chưa được xác định. Một nghiên cứu lâm sàng pha 2 của pemetrexed trên 31 bệnh nhân có khối



u rấn có dịch trong khoang ổn định cho thấy không có sự khác nhau về nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc độ thanh thải của pemetrexed so với các bệnh nhân không có dịch trong khoang. Vì vậy, nên xem xét dẫn lưu dịch trong khoang trước khi điều trị bằng pemetrexed, nhưng có thể cũng không cần thiết.

Do độc tính trên hệ tiêu hóa của pemetrexed phối hợp với cisplatin gây mất nước nghiêm trọng đã được ghi nhận. Do vậy, bệnh nhân phải được điều trị chống nôn và bù nước thích hợp trước và/ hoặc sau khi được tiêm truyền.

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não ít xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng của pemetrexed, nhưng xuất hiện thường xuyên khi kết hợp với các thuốc gây độc tế bào khác. Hầu hết bệnh nhân trong các trường hợp đều có sẵn các yếu tố nguy cơ tim mạch.

Tình trạng suy giảm miễn dịch thường xảy ra trên các bệnh nhân ung thư. Do vậy, không khuyến cáo dùng đồng thời với các vắc-xin sống giảm hoạt lực.

Pemetrexed có thể gây ảnh hưởng có hại trên gen. Nam giới trong độ tuổi sinh sản không nên có con ít nhất 6 tháng sau khi điều trị. Các biện pháp tránh thai nên được khuyến cáo. Điều trị bằng pemetrexed có khả năng gây vô sinh không thể phục hồi, nam giới cần được tư vấn về việc lưu trữ tinh trùng trước khi điều trị bằng pemetrexed.

Các trường hợp viêm phổi đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng xạ trị trước, trong và sau khi điều trị bằng pemetrexed. Cần lưu ý đặc biệt ở những bệnh nhân này và thận trọng khi tiến hành với các tác nhân xạ trị khác. Các trường hợp kháng bức xạ được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng xạ trị những tuần hoặc những năm trước đó.

**Chế phẩm pemetrexed 500mg:** thuốc này chứa khoảng 54 mg natri mỗi lọ. Cần có sự xem xét đối với các bệnh nhân đang có chế độ kiểm soát lượng natri.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Pemetrexed được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi bằng sự bài tiết qua ống thận và một lượng ít hơn thông qua lọc cầu thận. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy pemetrexed được bài tiết chủ động thông qua OAT3 (anion vận chuyển hữu cơ). Sử dụng đồng thời với các thuốc gây độc thận (như aminoglycoside, thuốc lợi tiểu quai, các hợp chất platin, cyclosporin) có thể làm kéo dài độ thanh thải của pemetrexed. Cần thận trọng khi kết hợp với các thuốc này.

Sử dụng đồng thời với các thuốc cũng bài tiết qua ống thận (như probenecid, penicillin) có thể kéo dài độ thanh thải của pemetrexed. Cần thận trọng khi sử dụng chung pemetrexed với các thuốc này. Nếu cần, độ thanh thải creatinin phải được kiểm tra chặt chẽ.

Trên các bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin  $\geq 80$  ml/ phút), các liều cao của các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDS, như ibuprofen  $> 1.600$  mg/ ngày) và aspirin ( $\geq 1,3$  g hằng ngày) có thể làm giảm bài tiết pemetrexed và như vậy làm tăng sự xuất hiện các biến cố bất lợi của pemetrexed. Do vậy, cần thận trọng khi dùng liều cao các NSAIDS hay aspirin với pemetrexed ở các bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin  $\geq 80$  ml/ phút).

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa (độ thanh thải 45 – 79 ml/phút), phải tránh dùng đồng thời pemetrexed với NSAIDS (như ibuprofen) hoặc aspirin liều cao trước 2 ngày, trong và sau 2 ngày tiêm truyền pemetrexed.

Do thiếu các dữ liệu liên quan đến khả năng tương tác với các NSAIDS có thời gian bán thải dài như piroxicam hay rofecoxib, dùng đồng thời với pemetrexed trên các bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa phải gián đoạn tối thiểu trước 5 ngày, trong và tối thiểu sau 2 ngày tiêm truyền



pemetrexed. Nếu cần thiết phải điều trị đồng thời với NSAIDS, bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ các độc tính, đặc biệt suy tủy và trên đường tiêu hóa.

Pemetrexed chuyển hóa giới hạn ở gan. Kết quả từ nghiên cứu *in vitro* trên các ti thể tế bào gan người cho thấy pemetrexed không được dự đoán sẽ gây ra ức chế có ý nghĩa lâm sàng đối với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A, CYP2D6, CYP2P9 và CYP1A2.

#### Tương tác thường xuyên với tất cả các chất gây độc tế bào

Do gia tăng nguy cơ huyết khối trên các bệnh nhân ung thư, phải sử dụng thuốc chống đông thường xuyên. Sự khác nhau nhiều giữa mỗi người về tình trạng đông máu khi mắc bệnh và khả năng xảy ra tương tác giữa thuốc chống đông đường uống và thuốc chống ung thư đòi hỏi cần phải gia tăng tần suất theo dõi chỉ số bình thường hóa quốc tế \_ INR (International Normalised Ratio), khi cần thiết phải điều trị bằng thuốc chống đông đường uống.

#### Chống chỉ định khi sử dụng đồng thời

Vắc-xin sốt vàng: nguy cơ gây tử vong

#### Không khuyến cáo khi sử dụng đồng thời

Vắc-xin sống giảm hoạt tính (ngoại trừ vắc-xin sốt vàng bị chống chỉ định): nguy cơ nhiễm khuẩn toàn thân có thể tử vong. Nguy cơ này gia tăng ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Nên sử dụng loại vắc-xin bất hoạt nếu cần (bệnh bại liệt).

### **KHẢ NĂNG SINH SẢN, CÓ THAI VÀ CHO CHO BÚ**

#### Tránh thụ thai ở nam và nữ giới

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải dùng các biện pháp ngừa thai an toàn trong quá trình điều trị bằng pemetrexed. Pemetrexed có thể ảnh hưởng độc hại trên gen. Nam giới trong độ tuổi sinh sản không nên có con ít nhất 6 tháng sau khi điều trị. Các biện pháp tránh thai nên được khuyến cáo.

#### Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu sử dụng pemetrexed cho phụ nữ có thai; nhưng pemetrexed giống như các chất chống chuyển hóa khác được cho là gây tổn hại nghiêm trọng cho thai nhi khi dùng trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính này. Pemetrexed không được dùng trong thai kỳ trừ khi có chỉ định rõ ràng sau khi cân nhắc lợi ích cho mẹ và nguy cơ đối với thai nhi.

#### Phụ nữ cho con bú

Chưa biết pemetrexed có bài tiết qua sữa mẹ, và các phản ứng ngoại ý trên trẻ bú sữa không thể bị loại trừ. Phải ngưng cho con bú trong quá trình điều trị bằng pemetrexed.

#### Sinh sản

Điều trị bằng pemetrexed có khả năng gây vô sinh không thể phục hồi, nam giới cần được tư vấn về việc lưu trữ tinh trùng trước khi điều trị bằng pemetrexed.

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

Chưa có nghiên cứu của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, đã có ghi nhận rằng pemetrexed có thể gây mệt mỏi. Do vậy, bệnh nhân nên được khuyến cáo ngưng lái xe và vận hành máy khi có triệu chứng này xuất hiện.

### **CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

#### Tóm tắt về độ an toàn

Các tác dụng không mong muốn xảy ra thường xuyên được biết liên quan đến pemetrexed khi đơn trị hoặc phối hợp như suy tủy xương, cụ thể như thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và độc tính liên quan đến tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu

chảy, táo bón, viêm họng, viêm niêm mạc và viêm dạ dày. Các tác dụng mong muốn khác bao gồm: độc tính thận làm tăng aminotransferase, rụng tóc, mệt mỏi, mất nước, nổi ban, nhiễm trùng và bệnh thận. Hiếm khi có hội chứng Steven-Johnson và hoại tử biểu mô nhiễm độc.

### Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Bảng sau cho biết tần suất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng ngoại ý được ghi nhận ở > 5% ở 168 bệnh nhân u trung biểu mô nhận ngẫu nhiên phác đồ cisplatin và pemetrexed, và 163 bệnh nhân u trung biểu mô nhận ngẫu nhiên phác đồ đơn trị cisplatin. Trong cả 2 nhánh điều trị này, các bệnh nhân đều được điều trị hỗ trợ bằng acid folic và vitamin B<sub>12</sub>.

### Các tác dụng ngoại ý

Tần suất đánh giá: rất hay gặp ( $\geq 1/10$ ), hay 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 ( $< 1/10.000$ ) và không được biết (có thể không được đánh giá từ các dữ liệu có sẵn – báo cáo tự phát). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng ngoại ý được thể hiện theo mức độ giảm dần

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng ngoại ý	Pemetrexed/ cisplatin (N=168)		Cisplatin (N=163)	
			Tất cả mức độ độc tính	Độc tính mức 3 – 4 (%)	Tất cả mức độ độc tính	Độc tính mức 3 – 4 (%)
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm bạch cầu trung tính/ bạch cầu hạt	56,0	23,2	13,5	3,1
		Giảm bạch cầu	53,0	14,9	16,6	0,6
		Giảm hemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Giảm tiểu cầu	23,2	5,4	8,6	0,0
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hay gặp	Mất nước	6,5	4,2	0,6	0,6
Rối loạn thần kinh	Rất hay gặp	Bệnh thần kinh cảm giác	10,1	0,0	9,8	0,6
	Hay gặp	Loạn vị giác	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Rối loạn thị giác	Hay gặp	Viêm kết mạc	5,4	0,0	0,6	0,0
Rối loạn hệ 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	Ban	16,1	0,6	4,9	0,0
		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 độ thanh thải creatinin**	16,1	0,6	17,8	1,8



Rối loạn chung và tại vị trí tiêm	Rất hay gặp	Mệt mỏi	47,6	10,1	42,3	9,2
-----------------------------------	-------------	---------	------	------	------	-----

\*: tham khảo CTC của Viện quốc gia ung thư phiên bản 2 đối với mỗi độ độc tính ngoại trừ thuật ngữ “giảm độ thanh thải creatinin”  
 \*\*: được trích dẫn từ thuật ngữ “thận/ sinh dục niệu khác”  
 \*\*\*: theo CTC Viện ung thư quốc gia (v2.0, NCI 1998), loạn vị giác và rụng tóc chỉ được báo cáo ở mức 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  $\leq 5\%$  bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng cisplatin và pemetrexed bao gồm: suy thận, nhiễm trùng, sốt, sốt giảm bạch cầu trung tính, tăng AST, ALT, và GGT, mày đay và đau ngực.

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

Bảng 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 B<sub>12</sub>, 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 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 ngoại ý	Pemetrexed (N=265)		Docetaxel (N=276)	
			Độc tính tất cả mức độ	Độc tính mức 3 – 4 (%)	Độc tính tất cả mức độ	Độc tính mức 3 – 4 (%)
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm bạch cầu trung tính/ bạch cầu hạt	10,9	5,3	45,3	40,2
		Giảm bạch cầu	12,1	4,2	34,1	27,2
		Giảm hemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Hay gặp	Giảm tiểu cầu	8,3	1,9	1,1	0,4
Rối loạn hệ 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/ tróc vảy da	14,0	0,0	6,2	0,0
		Hay gặp	Ngứa	6,8	0,4	1,8
	Rụng tóc		6,4	0,4**	37,7	2,2**
Rối loạn chung và vị trí tiêm	Rất hay gặp	Mệt mỏi	34,0	5,3	35,9	5,4
		Hay gặp	Sốt	8,3	0,0	7,6

\*: tham khảo CTC của Viện ung thư quốc gia phiên bản 2 cho mỗi độ độc tính  
 \*\*: theo CTC Viện ung thư quốc gia (v2.0, NCI 1998), rụng tóc chỉ được báo cáo ở mức 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.

Các độc tính CTC có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ở  $\geq 1\%$  và  $\leq 5\%$  bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed bao gồm: nhiễm trùng không có giảm bạch cầu trung tính, sốt giảm bạch cầu trung tính, phản ứng dị ứng/ mẫn cảm, tăng creatinine, 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  $< 1\%$  bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed bao gồm loạn nhịp trên thất.

Các độc tính về xét nghiệm độ 3 và 4 có ý nghĩa lâm sàng tương tự nhau giữa các kết quả 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 alanine 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 tần suất và mức độ nghiêm trọng của tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở  $> 5\%$  của 839 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ngẫu nhiên được điều trị bằng cisplatin và pemetrexed và 830 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ngẫu nhiên được điều trị bằng cisplatin và gemcitabine. Tất cả các bệnh nhân dùng thuốc nghiên cứu như là trị liệu khởi đầu cho ung thư phổi không tế bào nhỏ tại chỗ tiến triển hoặc đã di căn; bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều được điều trị hỗ trợ bằng acid folic và vitamin B<sub>12</sub>.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng ngoại ý	Pemetrexed/ Cisplatin (N=839)		Gemcitabine/ Cisplatin (N=830)	
			Độc tính tất cả mức độ	Độc tính mức 3-4 (%)	Độc tính tất cả mức độ	Độc tính mức 3- 4 (%)
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm hemoglobin	33,0*	5,6*	45,7*	9,9*
		Giảm bạch cầu trung tính	29,0*	15,1*	38,4*	26,7*
		Giảm bạch cầu hạt	17,8	4,8*	20,6	7,6*
	Hay gặp	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*
		Loạn vị giác	8,1	0,0***	8,9	0,0***
Rối loạn hệ 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 hầu họng	13,5	0,8	12,4	0,1
		Tiêu chảy không phẫu thuật hậu môn	12,4	1,3	12,8	1,6
		Hay gặp	Khó tiêu/ ợ nóng	5,2	0,1	5,9
Rối loạn da và mô dưới da	Rất hay gặp	Rụng tóc	11,9*	0***	21,4*	0,5***
		Ban/ tróc vảy da	6,6	0,1	8,0	0,5
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hay gặp	Tăng creatinin	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Rối loạn chung và vị trí	Rất hay gặp	Mệt mỏi	42,7	6,7	44,9	4,9



tiêm						
------	--	--	--	--	--	--

\* : 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 (v2.0, NCI 1998) cho 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 ở mức 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  $\leq 5\%$  bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed và cisplatin bao gồm: tăng AST, tăng ALT, nhiễm trùng, giảm bạch cầu trung tính kèm sốt, suy thận, sốt, mất nước, viêm kết mạc, tăng độ thanh thải creatinin.

Các độc tính CTC có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ở  $< 1\%$  bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed và cisplatin bao gồm 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.

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 800 bệnh nhân được ngẫu nhiên điều trị đơn độc bằng pemetrexed và 402 bệnh nhân 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 chuẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III hoặc IV và đã dùng hóa trị liệu cơ bản platin trước kia. Bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều được điều trị hỗ trợ bằng acid folic và vitamin B<sub>12</sub>.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng ngoại ý	Pemetrexed*** (N=800)		Giả dược*** (N=402)	
			Độc tính tất cả mức độ	Độc tính mức 3 – 4 (%)	Độc tính tất cả mức độ	Độc tính mức 3 – 4 (%)
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Rất hay gặp	Giảm hemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5
		Giảm bạch cầu	5,8	1,9	0,7	0,2
	Hay gặp	Giảm bạch cầu hạt 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 hệ 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
		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/ tróc vảy da	8,1	0,1	3,7	0,0
Rối loạn chung và vị trí	Rất hay gặp	Mệt mỏi	24,1	5,3	10,9	0,7





tiêm						
Rối loạn thận	Hay gặp	Đau	7,6	0,9	4,5	0,0
		Phù nề	5,6	0,0	1,5	0,0
	Hay gặp	Rối loạn thận****	7,6	0,9	1,7	0,0

Các từ viết tắt: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event (Tiêu chuẩn độc tính chung); NCI = National Cancer Institute (Viện ung thư quốc gia); SGOT = serum glutamic oxaloacetic aminotransferase; SGPT = serum glutamic pyruvic aminotransferase

\*: định nghĩa của thuật ngữ tần suất: rất hay gặp  $\geq 10\%$ , hay gặp  $> 5\%$  và  $< 10\%$ . 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.

\*\* : tham khảo tiêu chuẩn CTC CTCAE Viện ung thư quốc gia (v3.0, NCI 2003) cho mỗi độ độc tính. Tỷ lệ báo cáo 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 PARAMOUNT điều trị duy trì pemetrexed tiếp tục (n = 539)

\*\*\*\* : thuật ngữ kết hợp bao gồm tăng creatinin huyết thanh/ máu, tăng tốc độ lọc cầu thận, suy thận và thận/ cơ quan niệu sinh dục – khác.

Các độc tính CTC có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ở  $\geq 1\%$  và  $\leq 5\%$  bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed: giảm bạch cầu trung tính kèm sốt, nhiễm trùng, giảm tiểu cầu, tiêu chảy, táo bón, rụng tóc, ngứa, sốt (không có giảm bạch cầu trung tính), bệnh bề mặt mắt (bao gồm viêm kết mạc), tăng chảy nước mắt, chóng mặt và bệnh thần kinh vận động.

Các độc tính CTC có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo ở  $< 1\%$  bệnh nhân đã được chỉ định ngẫu nhiên dùng pemetrexed bao gồm phản ứng dị ứng/ mẫn cảm, 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  $\leq 6$  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 ( $\leq 6$  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 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 manh tràng) 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.

ĐRA  
PHÒNG  
DIỆT  
ẢNH  
HÍ M  
★



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.
- Có ít trường hợp báo cáo về thiếu máu ngoại vi đôi khi dẫn tới hoại tử chi.
- Các tình trạng bọng nước hiếm gặp đã được báo cáo bao gồm cả hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, trong một số trường hợp đã gây tử vong.
- Đã có báo cáo hiếm gặp về bệnh thiếu máu tan huyết ở bệnh nhân được điều trị bằng pemetrexed.
- Các trường hợp hiếm gặp về sốc phản vệ đã được báo cáo.

**Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

### QUÁ LIỀU

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

### HƯỚNG DẪN PHA CHẾ VÀ SỬ DỤNG: tuân theo kỹ thuật vô khuẩn

Dung dịch natri clorid 0,9% là dung dịch được khuyến cáo để hoàn nguyên và pha loãng thuốc trước khi tiêm truyền tĩnh mạch. Pemetrexed thì tương kỵ về mặt lý tính với các dung dịch có chứa calci như Thuốc tiêm Lactated Ringer's và Ringer's. Dùng đồng thời pemetrexed với các thuốc và dung dịch pha loãng khác chưa được nghiên cứu, và do vậy không khuyến cáo sử dụng.

1. Kỹ thuật vô khuẩn được áp dụng trong suốt quá trình hoàn nguyên và pha loãng dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch pemetrexed.
2. Tính toán liều và số lọ cần dùng. Mỗi lọ chứa một lượng dư pemetrexed để dễ lấy lượng thuốc ghi nhãn.
3. A. Hoàn nguyên lọ chế phẩm 100 mg với 4,2ml dung dịch tiêm natri clorid 9 mg/ml (0,9%), không dùng chất bảo quản, được dung dịch có nồng độ pemetrexed 25 mg/ml. Lắc xoay lọ nhẹ nhàng để bột tan hoàn toàn. Dung dịch thu được trong suốt, không màu hoặc có màu vàng hoặc vàng xanh lá. Dung dịch hoàn nguyên có pH trong khoảng 6,6 – 7,8. **Cần tiếp tục pha loãng dung dịch này.**  
B. Hoàn nguyên lọ chế phẩm 500 mg với 20 ml dung dịch tiêm natri clorid 9 mg/ml (0,9%), không dùng chất bảo quản, được dung dịch có nồng độ pemetrexed 25 mg/ml. Lắc xoay lọ nhẹ nhàng để bột tan hoàn toàn. Dung dịch thu được trong suốt, không màu hoặc có màu vàng hoặc vàng xanh lá. Dung dịch hoàn nguyên có pH trong khoảng 6,6 – 7,8. **Cần tiếp tục pha loãng dung dịch này.**
4. Lượng dịch thích hợp để pha loãng tiếp dung dịch hoàn nguyên là 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 9 mg/ml (0,9%), không chất bảo quản, và dùng như dịch tiêm tĩnh mạch truyền trong 10 phút.
5. Dung dịch thuốc tiêm phải được kiểm tra cảm quan về tạp chất và màu sắc trước khi dùng. Nếu quan sát thấy tạp chất thì không sử dụng nữa.

6. Dung dịch pemetrexed là dạng dùng đơn liều. Lượng dư của chế phẩm và phế phẩm phải được hủy theo quy định hiện hành.

Dung dịch hoàn nguyên và dung dịch tiêm truyền pemetrexed có độ ổn định đến 24 giờ sau khi hoàn nguyên nếu được bảo quản dưới 25°C hoặc 2-8°C. Tuy nhiên, bởi vì pemetrexed và dịch pha loãng được khuyến cáo không chứa chất bảo quản, nên để tránh nhiễm khuẩn cần sử dụng dung dịch hoàn nguyên và tiêm truyền ngay sau khi pha. Loại bỏ phần chế phẩm dư.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 lọ thủy tinh cấp I, đóng bằng nút cao su bromobutyl và hàn kín bằng nắp nhôm.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất. **Không dùng thuốc quá hạn cho phép.**

Dung dịch hoàn nguyên và dung dịch tiêm truyền có thể bảo quản trong 24 giờ ở nhiệt độ 25°C hoặc 2-8°C.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng. **Để thuốc xa tầm tay trẻ em.**

**TIÊU CHUẨN:** Nhà sản xuất.

**NGÀY CẬP NHẬT NỘI DUNG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG:**

**Nhà sản xuất:**

**DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.**

Formulation Unit-7, Plot No. P1 to P9, Phase III, VSEZ,  
Duvvada, Visakhapatnam District-530046, Andhra Pradesh, Ấn Độ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG

*Phạm Thị Vân Hạnh*