13UT/100

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

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. ẤN ĐỘ
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HỒ CHÍ MINH

Name of Product: SUNPEXITAZ 500			AWS TYPE	Country	Language	Location
			Show box	VIETNAM	ENGLE	HALOL
Artwork Code	PANSB1760		Void artwork Code No:		Drawing No.: PGB092166496	
Actual Size	85x59x47 mm		Reason:		REMARKS:	
Unvarnished Area			No. of Colors : 6			
Open position: Side opening			Color codes: PANTONE 3005 C, PANTONE PROCESS CYAN C, PANTONE PROCESS MAGENTA C, PANTONE PROCESS YELLOW C, PANTONE 151 C, 40% of PANTONE 151 C, BLACK		Artwork Prepared by : Sun Pharmaceutical Industries Limited Packaging Devolopment Department [PDD] SPIL - Vadodara	
Specification / Type of Board						
Cyber XL VAR Board						
GSM 260						
Lamination	Varnish		Prepared by	Checked by		Approved by
	U.V.	-	APPROVAL HISTORY ATTACEHD			
	Aqueous	YES				

Rx: Thuốc bán theo đơn

SUNPEXITAZ 500

Bột đông khô pha truyền tĩnh mạch

Mỗi lọ chứa:
Pemetrexed dinatri heptahydrat
tương đương pemetrexed 500mg

Quy cách đóng gói: hộp 1 lọ

Cách dùng, liều dùng, chỉ định, chống chỉ định và các thông tin khác: vui lòng xem trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Bảo quản dưới 30°C

"Số lô SX", "Ngày SX", "HD", "Số ĐK":
vui lòng xem phần "Batch No.", Mfg.Date", "Exp.Date"; "Visa No." trên nhãn hộp.
Sử dụng thuốc trong vòng 24 giờ sau khi hoàn nguyên

DNNK:

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

Sản xuất bởi:
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
Halol-Baroda Highway, Halol-389 350, Dist.
Panchmahal, Gujarat State, Ấn Độ

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. ẤN ĐỘ
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HỒ CHÍ MINH

℞ Prescription Drug

Pemetrexed For Injection 500 mg

SUNPEXITAZ 500

500 mg/Vial
Lyophilized

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USE
PRODUCT SPEC.: MANUFACTURER

Each Vial contains:
Pemetrexed Disodium Heptahydrate equivalent to Pemetrexed 500 mg

Dosage: As directed by the Physician.

Store below 30°C.

For reconstitution refer package insert.

Indication, contra-indication, administration, precaution and other information: *Please refer the package insert for details*

DO NOT EXCEED PRESCRIBED DOSAGE

Manufactured by:
Sun Pharmaceutical Industries Ltd.
Halol-Baroda Highway, Halol,
389 350, Dist.Panchmahal,
Gujarat State, India.
PANLB1543
GUJ/DRUGS/28/396

Batch No.:
Mfg. Date: dd/mm/yyyy
Exp. Date: dd/mm/yyyy

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED. ẤN ĐỘ
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HỒ CHÍ MINH

38 mm

Right Side of Copy Dispenses First

3 Copy

Size: 115x38 mm

115 mm

Name of Product: SUNPEXITAZ 500			AWS TYPE	Country	Language	Location
			Label	VIETNAM	ENGLE	Halol
Artwork Code	PANLB1543		Void artwork Code No:		CD No.:	
Actual Size	115x38 mm		Reason:		REMARKS:	
Unvarnished Area			No. of Colors : 2			
Specification / Type of Paper			Color codes:		Unwinding Direction:	
Sticker Label Roll Form			Pantone 3005 C			
60 GSM FASSON FASPHARMA PLUS/PERMANENT (HITAC)/PET23 (PT18451)			Pantone Process Cyan C		Artwork Prepared by : Sun Pharmaceutical Industries Limited Packaging Development Department [PDD] SPIL - Vadodara	
Lamination	Varnish		Prepared by	Checked by	Approved by	
	U.V.	-	APPROVAL HISTORY ATTACHED			
	Aqueous	YES				

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH
SUNPEXITAZ

Khuyến cáo:
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.
Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
Thuốc bán theo đơn

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc

SUNPEXITAZ 100

Mỗi lọ chứa:

Dinatri pemetrexed heptahydrat tương đương pemetrexed 100 mg.

Tá dược: mannitol, natri hydroxid*, acid hydroclorid*.

*chỉnh pH.

SUNPEXITAZ 500

Mỗi lọ chứa:

Dinatri pemetrexed heptahydrat tương đương pemetrexed 500 mg.

Tá dược: mannitol, natri hydroxid*, acid hydroclorid*.

*chỉnh pH

2. Mô tả sản phẩm: Sunpexitaz là bột đông khô, vô trùng, màu trắng đến trắng ngà hoặc vàng nhạt hoặc vàng xanh lá cây, được dùng để pha dịch truyền tĩnh mạch

3. Quy cách đóng gói:

Sunpexitaz 100 được đóng trong từng lọ riêng, mỗi lọ chứa 100mg bột đông khô pemetrexed, mỗi hộp một lọ.

Sunpexitaz 500 được đóng trong từng lọ riêng, mỗi lọ chứa 500mg bột đông khô pemetrexed, mỗi hộp một lọ.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì:

Pemetrexed là thuốc điều trị ung thư.

Pemetrexed được kết hợp với cisplatin, một thuốc kháng ung thư khác, để điều trị ung thư biểu mô màng phổi ác tính, một dạng của ung thư ảnh hưởng lên màng phổi, ở những bệnh nhân không được hóa trị trước đó.

Pemetrexed cũng được kết hợp với cisplatin để điều trị khởi đầu cho bệnh nhân ung thư phổi tiến triển.

Pemetrexed được kê đơn điều trị ung thư phổi ở giai đoạn tiến triển nếu bệnh nhân đáp ứng điều trị hoặc bệnh không trở nặng sau khi hóa trị ban đầu.

Pemetrexed cũng được chỉ định điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi tiến triển, những người mà bệnh tiếp diễn sau khi đã được điều trị bằng các biện pháp hóa trị ban đầu khác.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng:

Chỉ dùng truyền tĩnh mạch.

Liều khuyến cáo của pemetrexed là 500 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể (BSA). Diện tích bề mặt cơ thể được tính toán trên chiều cao và cân nặng. Bác sĩ sẽ dựa vào diện tích bề mặt cơ thể để tính toán liều. Tùy thuộc vào số lượng tế bào máu và tổng trạng của bệnh nhân mà có thể điều chỉnh liều dùng hoặc hoãn trị liệu. Dược sĩ bệnh viện, y tá hay bác sĩ sẽ pha pemetrexed với dung dịch natri clorid pha tiêm 9mg/ml (0,9%) trước khi truyền cho bệnh nhân.

Pemetrexed được dùng để truyền tĩnh mạch và thường kéo dài khoảng 10 phút.

Khi phối hợp pemetrexed với cisplatin:

Bác sĩ hoặc dược sĩ bệnh viện sẽ xác định liều dựa trên chiều cao và cân nặng. Cisplatin được truyền vào tĩnh mạch sau khi kết thúc truyền pemetrexed khoảng 30 phút. Thời gian truyền cisplatin kéo dài khoảng 2 giờ.
Bệnh nhân sẽ được điều trị một lần mỗi 3 tuần.
Các thuốc phối hợp:
Các corticosteriod: bác sĩ sẽ kê đơn steroid (tương đương 4mg dexamethasone 2 lần/ngày) cho bệnh nhân vào ngày trước, ngày sử dụng pemetrexed và ngày sau của điều trị. Steroid được kê đơn để làm giảm tần suất cũng như mức độ các phản ứng da mà bạn có thể mắc phải trong quá trình điều trị ung thư.
Bổ sung vitamin: bác sĩ sẽ kê đơn acid folic uống (vitamin) hoặc một chế phẩm đa vitamin có chứa acid folic (350 đến 1000 microgram) cho bệnh nhân dùng hằng ngày trong khi điều trị với pemetrexed. Bệnh nhân sẽ được dùng ít nhất 5 liều thuốc trong 7 ngày trước khi bắt đầu liều pemetrexed đầu tiên. Bệnh nhân phải tiếp tục dùng acid folic trong 21 ngày sau liều pemetrexed cuối cùng. Bệnh nhân có thể được tiêm vitamin B_{12} (1000 microgram) vào tuần trước của đợt điều trị pemetrexed và sau đó mỗi 9 tuần (tương ứng với 3 đợt điều trị pemetrexed). Vitamin B_{12} và acid folic được dùng để giảm thiểu độc tính khi điều trị ung thư.
Nếu bạn có bất kỳ thắc mắc nào về thuốc, hãy hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này:

Bệnh nhân có tiền sử dị ứng nghiêm trọng với pemetrexed hoặc với bất kỳ thành phần nào được sử dụng trong công thức.
Phụ nữ cho con bú: phải ngưng cho con bú khi điều trị với pemetrexed.
Nếu bệnh nhân có tiêm hoặc dự định tiêm vắc xin sốt vàng.

7. Tác dụng không mong muốn:

Giống như các thuốc khác, thuốc này cũng có thể gây ra các tác dụng không mong muốn, tuy nhiên không phải ai cũng mắc phải.
Cần liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu bạn bị:

- Sốt hay nhiễm trùng (phổ biến): nếu nhiệt độ cơ thể tăng lên 38°C hoặc cao hơn, vả mồ hôi hoặc các dấu hiệu khác của nhiễm trùng (bởi vì số lượng tế bào bạch cầu sẽ giảm đi so với bình thường). Nhiễm khuẩn (nhiễm trùng) có thể nặng và có thể dẫn đến tử vong.
- Nếu bạn cảm thấy đau ngực (phổ biến) hoặc nhịp tim nhanh hay nhịp tim bất thường (không phổ biến).
- Nếu bạn thấy đau, đỏ, sưng hoặc loét ở miệng (rất phổ biến).
- Phản ứng dị ứng: phát ban da (rất phổ biến)/cảm giác bỏng hoặc cảm thấy đau nhói (phổ biến), hoặc sốt (phổ biến). Hiếm gặp các phản ứng da nặng và có thể dẫn đến tử vong. Liên hệ với bác sĩ nếu bạn phát ban nặng, ngứa hoặc giộp da (hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử biểu bì da nhiễm độc)
- Nếu bạn cảm thấy mệt mỏi, cảm giác ngất xỉu, thở hổn hển hoặc nếu da nhợt nhạt (bởi vì lượng haemoglobin sẽ thấp hơn mức bình thường)
- Chảy máu nướu răng, mũi hoặc miệng hoặc chảy máu không cầm được ở bất kỳ vị trí nào, nước tiểu đỏ hoặc hồng, vết thâm tím bất ngờ (bởi vì số lượng tiểu cầu sẽ ít hơn bình thường).
- Nếu bạn đột ngột khó thở, đau ngực nặng hoặc ho ra đờm có lẫn máu (không phổ biến) (có thể biểu thị cục máu nghẽn ở mạch máu phổi).

Tác dụng không mong muốn với pemetrexed có thể bao gồm:
Rất phổ biến (có thể ảnh hưởng nhiều hơn 1 trong 10 người)

Số lượng tế bào bạch cầu thấp.
Lượng haemoglobin thấp (thiếu máu).
Lượng tiểu cầu thấp.
Tiêu chảy, táo bón, buồn nôn, nôn, chán ăn.
Đau, đỏ, sưng hoặc loét miệng.

Mệt mỏi, phát ban da.
Rụng tóc, mất cảm giác.
Thận: xét nghiệm máu bất thường.

Phổ biến (có thể ảnh hưởng đến 1 trong 10 người)

Phản ứng dị ứng: phát ban da/cảm giác bỏng hoặc cảm thấy đau nhói.
Nhiễm trùng bao gồm nhiễm khuẩn, sốt, mất nước, suy thận.
Kích ứng da và ngứa.
Đau ngực.
Yếu cơ, viêm màng kết (viêm mắt).
Khó tiêu, đau bụng, vị giác thay đổi.
Gan: bất thường xét nghiệm máu.
Chảy nước mắt.

Không phổ biến (có thể ảnh hưởng đến 1 trong 100 người)

Suy thận cấp, nhịp tim nhanh.
Viêm màng thực quản đã được ghi nhận khi điều trị với pemetrexed/xạ trị.
Viêm trực tràng (viêm màng đại tràng có thể đi kèm với xuất huyết ruột hoặc xuất huyết trực tràng).
Viêm phổi mô kẽ (sẹo túi khí ở phổi).
Phù (lượng dịch trong mô quá mức, gây sưng).
Một số trường hợp bệnh nhân bị đau tim, đột quỵ hoặc đột quỵ thiếu máu thoáng qua trong khi điều trị với pemetrexed phối hợp với các liệu pháp điều trị ung thư khác.
Thiếu máu không tái tạo đi kèm với giảm số lượng tế bào bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu.
Viêm phổi xạ trị (vết sẹo ở túi khí của phổi liên quan đến xạ trị) có thể xảy tra khi bệnh nhân được xạ trị trước đó hoặc trong và sau khi điều trị với pemetrexed.
Đã ghi nhận các trường hợp đau tứ chi, nhiệt độ giảm, da đổi màu, cục máu đông trong mạch máu phổi (tắc mạch phổi).

Hiếm gặp (có thể ảnh hưởng đến 1 trong 100 người)

Phản ứng viêm cấp (ban đỏ da giống như bỏng nắng nặng) có thể xảy tra ở vùng da đã tiếp xúc với xạ trị trước đó, nhiều ngày đến nhiều năm sau khi xạ trị.
Bệnh da bọng nước bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì da nhiễm độc.
Thiếu máu tán huyết liên quan miễn dịch (kháng thể tự phá hủy tế bào hồng cầu).
Viêm gan.
Phản ứng phản vệ (phản ứng dị ứng nghiêm trọng).

Không rõ: chưa đủ dữ liệu để thiết lập tần suất

Phù chi dưới có đau và đỏ.
Bệnh nhân có thể mắc phải các triệu chứng/tình trạng này. Bệnh nhân phải báo với bác sĩ càng sớm càng tốt khi xuất hiện các tác dụng không mong muốn này.

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

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này:

Hãy báo cho bác sĩ của bạn biết nếu bạn đang dùng các thuốc giảm đau hay kháng viêm như các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) kể cả các thuốc không kê đơn (ibuprofen). Các NSAID có thời gian hoạt tính khác nhau. Dựa vào liệu trình truyền thuốc và/hoặc chức năng thận, bác sĩ sẽ chỉ định loại thuốc và thời gian sử dụng thuốc. Nếu bạn cảm thấy không chắc chắn thuốc của bạn dùng có phải là NSAID không, hãy tham vấn bác sĩ hoặc dược sĩ.
Hãy báo với bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang và gần đây có sử dụng bất kỳ loại thuốc nào kể cả thuốc không kê đơn.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc:

Loại thuốc này được sử dụng bởi bác sĩ theo như lịch trình đã được ấn định. Bệnh nhân cần phải tuân thủ liệu trình điều trị.

Nếu bệnh nhân có bất cứ câu hỏi nào về việc sử dụng thuốc, hãy tham khảo ý kiến bác sĩ, dược sĩ hoặc y tá của bạn.

10. **Cần bảo quản thuốc này như thế nào:**

Bảo quản dưới 30°C.

Dung dịch hoàn nguyên và dung dịch tiêm truyền: cần được sử dụng ngay lập tức. Khi được chuẩn bị trực tiếp, độ ổn định hóa-lý của dung dịch hoàn nguyên và dung dịch tiêm truyền được xác định là 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh.

Thuốc được dùng một lần, loại bỏ phần thuốc không sử dụng theo đúng quy định.

11. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều:

Nếu bệnh nhân quá liều pemetrexed, tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn (xem mục **Tác dụng không mong muốn**)

12. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo:

Thuốc được dùng bởi chuyên viên y khoa/bác sĩ/dược sĩ theo như liệu trình đã được định trước và họ sẽ theo dõi dấu hiệu và triệu chứng quá liều của bệnh nhân và có biện pháp điều trị phù hợp.

Nếu bạn cần thêm thông tin về việc sử dụng thuốc, hãy tham vấn bác sĩ, dược sĩ của bạn.

13. **Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này:**

Hãy tham vấn bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng pemetrexed.

Nếu bạn đang mắc phải hoặc có tiền sử mắc phải các vấn đề về thận, hãy báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn vì bạn có thể không phải điều trị với pemetrexed.

Trước mỗi đợt truyền thuốc bạn sẽ được lấy mẫu máu để đánh giá chức năng thận và gan cũng như kiểm tra liệu bạn có đủ số lượng tế bào máu để điều trị với pemetrexed không.

Bác sĩ của bạn có thể quyết định việc điều chỉnh liều hoặc trì hoãn điều trị tùy thuộc vào tổng trạng của bạn và nếu số lượng tế bào máu quá thấp. Nếu bạn đang điều trị với cisplatin, bác sĩ của bạn sẽ phải đảm bảo bạn có đủ lượng nước và được điều trị phù hợp trước và sau khi bạn sử dụng cisplatin để phòng ngừa nôn.

Nếu bạn phải hoặc sẽ phải xạ trị, hãy tham vấn với bác sĩ của bạn nếu tia phóng xạ có tương tác sớm hoặc trễ với pemetrexed.

Nếu gần đây bạn có tiêm vắc xin, hãy báo cho bác sĩ của bạn biết vì có thể gây ra ảnh hưởng xấu lên pemetrexed.

Nếu bạn bị bệnh tim hoặc tiền sử có bệnh lý tim, hãy báo cho bác sĩ của bạn.

Nếu bạn bị ứ dịch quanh phổi, bác sĩ của bạn có thể quyết định loại bỏ dịch trước khi chỉ định sử dụng pemetrexed cho bạn.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Chưa có dữ liệu liên quan cho việc sử dụng pemetrexed ở dân số trẻ.

Thai kỳ

Nếu bạn đang mang thai, bạn nghĩ là bạn mang thai hoặc có kế hoạch có con, hãy báo cho bác sĩ của bạn.

Nên tránh sử dụng pemetrexed trong thai kỳ. Bác sĩ của bạn sẽ thảo luận với bạn về nguy cơ tiềm ẩn khi sử dụng pemetrexed trong thai kỳ. Nữ bệnh nhân nên dùng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong khi điều trị với pemetrexed.

Cho con bú

Nếu bạn đang cho con bú, hãy báo cho bác sĩ của bạn biết.

Nên ngưng cho con bú trong suốt quá trình điều trị với pemetrexed.

Khả năng sinh sản

Nam bệnh nhân được khuyên không nên có con trong suốt quá trình cho đến 6 tháng sau khi điều trị với pemetrexed và vì vậy nên sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt quá trình điều trị với pemetrexed và cho đến 6 tháng sau khi ngưng điều trị. Nếu bạn muốn có con trong quá trình điều trị hoặc trong 6 tháng sau khi được điều trị, hãy tham vấn ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ. Bạn có thể cần phải tìm kiếm biện pháp bảo quản tinh trùng trước khi bắt đầu

trị liệu.

Lái xe và vận hành máy móc

Pemetrexed có thể làm bạn cảm thấy mệt mỏi. Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Pemetrexed có chứa natri

Pemetrexed 500 mg có chứa lượng natri xấp xỉ 54 mg/lọ. Cần được cân nhắc ở bệnh nhân có chế độ ăn kiêng muối.

Pemetrexed 100 mg chứa lượng ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi lọ, về cơ bản "không có natri".

14. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ? cần có ý kiến bác sĩ chuyên khoa trong suốt quá trình trị liệu, sau trị liệu. Nếu bạn nhận thấy bạn có bất kỳ biểu hiện nào như được mô tả ở mục Tác dụng không mong muốn, hãy tham vấn bác sĩ của bạn ngay lập tức.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

15. Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không sử dụng thuốc khi đã quá hạn dùng của thuốc in trên bao bì.

16. Tên, địa chỉ, biểu tượng (nếu có) của cơ quan, cá nhân chịu trách nhiệm về thuốc:

SUN PHARMA

Sun Pharmaceutical Industries Ltd

Halol-Baroda Highway, Halol-389 350, Dist: Panchmahal, Gujarat State, Ấn Độ.

17. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ
SUNPEXITAZ

1. Thành phần cấu tạo

SUNPEXITAZ 100

Mỗi lọ chứa:

Dinatri pemetrexed heptahydrat tương đương pemetrexed 100 mg.

Tá dược: mannitol, natri hydroxid*, acid hydroclorid*.

*chỉnh pH.

SUNPEXITAZ 500

Mỗi lọ chứa:

Dinatri pemetrexed heptahydrat tương đương pemetrexed 500 mg.

Tá dược: mannitol, natri hydroxid*, acid hydroclorid*.

*chỉnh pH

2. Dạng bào chế: bột đông khô pha dịch tiêm truyền.

3. Các đặc tính dược lý

1.1 Đặc tính dược lực học

Pemetrexed là chất kháng acid folic chứa nhân pyrrolopyrimidin. Mã ATC: L01BA04.

Cơ chế tác động

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

Nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy pemetrexed ức chế thymidylate synthase (TS), reductase dihydrofolate (DHFR), và glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), là những enzym phụ thuộc folat chính đối với sinh tổng hợp của thymidin và các nucleotid có nhân purin. Pemetrexed được vận chuyển vào trong tế bào bởi cả các hệ thống chất mang khử folat và hệ thống vận chuyển protein gắn kết folat màng. Một khi ở trong tế bào, pemetrexed được chuyển thành dạng polyglutamat bởi enzym folylpolyglutamat synthetase. Các dạng polyglutamat được giữ lại trong tế bào và là những chất ức chế của TS và GARFT. Sự polyglutamat hóa là quá trình phụ thuộc thời gian và nồng độ xảy ra trong các tế bào ung thư, và ở một mức độ hạn chế hơn trong các mô bình thường. Các chất chuyển hóa sau quá trình polyglutamat hóa làm tăng thời gian bán thải trong tế bào, kết quả làm kéo dài tác động của thuốc trong các tế bào ung thư.

Nghiên cứu tiền lâm sàng đã chỉ ra rằng pemetrexed ức chế sự tăng trưởng *in vitro* của dòng tế bào u trung biểu mô (MSTO-211H, NCl-H2052). Nghiên cứu với dòng tế bào u trung biểu mô MSTO-211H cho thấy tác dụng hiệp lực khi pemetrexed được kết hợp đồng thời với cisplatin.

1.2 Đặc tính dược động học

Đặc tính dược động học của pemetrexed sau khi sử dụng đơn liều đã được đánh giá trên bệnh nhân ung thư có khối u rắn khác biệt với liều lượng trong khoảng 0,2-838 mg/m^2 tiêm truyền trong 10 phút. Thể tích pha phân bố của pemetrexed là 9 L/m^2. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy pemetrexed gắn kết với protein huyết tương khoảng 81%. Sự gắn kết này không bị ảnh hưởng đáng kể bởi mức độ suy thận. Pemetrexed được chuyển hóa có giới hạn ở gan và được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu với khoảng 70% đến 90% liều dùng được thu hồi với dạng không biến đổi trong nước tiểu trong vòng 24 giờ đầu dùng thuốc. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy pemetrexed được bài tiết chủ động bởi OAT3 (chất vận chuyển anion hữu cơ).

Hệ số thanh thải tổng cộng của pemetrexed là 91,8 ml/phút và thời gian bán thải của pemetrexed là 3,5 giờ ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin 90 ml/phút). Biến thiên độ thanh thải giữa các bệnh nhân ở mức độ trung bình là 19,3%. Mức độ phơi nhiễm hệ

thống (AUC) của pemetrexed và nồng độ tối đa trong huyết tương (Cmax) tăng lên tương ứng với liều. Dược động học pemetrexed không thay đổi trong nhiều chu kỳ điều trị.
Dược động học pemetrexed không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với cisplatin. Bổ sung acid folic đường uống hoặc tiêm bắp vitamin B_{12} không ảnh hưởng đến dược động học của pemetrexed.

4. Quy cách đóng gói:

Sunpexitaz 100 được đóng trong từng lọ riêng, mỗi lọ chứa 100mg bột đông khô pemetrexed, mỗi hộp một lọ.

Sunpexitaz 500 được đóng trong từng lọ riêng, mỗi lọ chứa 500mg bột đông khô pemetrexed, mỗi hộp một lọ.

5. Chỉ định điều trị

U trung biểu mô màng phổi ác tính

- Sunpexitaz kết hợp với cisplatin trong hóa trị liệu cho bệnh nhân bị u trung biểu mô màng phổi ác tính không thể cắt bỏ.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

- **Sunpexitaz** kết hợp với cisplatin là liệu pháp được lựa chọn hàng đầu cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ khu trú hoặc đã di căn (NSCLC), không phải tế bào vảy theo mô học.
- **Sunpexitaz** được chỉ định như một thuốc đơn trị trong điều trị duy trì cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ khu trú hoặc đã di căn, không phải tế bào vảy theo mô học mà bệnh không tiến triển sau khi hóa trị với platinum.
- **Sunpexitaz** được chỉ định như một đơn trị liệu hàng thứ hai cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ khu trú hoặc đã di căn, không phải tế bào vảy theo mô học.

6. Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch. Pemetrexed phải được sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ đủ điều kiện tiến hành hóa trị ung thư.

Pemetrexed kết hợp với cisplatin: Liều khuyến cáo của **Sunpexitaz** là 500 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể (BSA) dùng truyền tĩnh mạch trong 10 phút vào ngày 1 của mỗi chu kỳ 21 ngày. Liều khuyến cáo của cisplatin là 75mg/m^2 BSA truyền trong 2 giờ sau khi sau truyền xong **Sunpexitaz** khoảng 30 phút vào ngày 1 của mỗi chu kỳ 21 ngày. Bệnh nhân cần được điều trị chống nôn đầy đủ và được bù nước thích hợp trước và/hoặc sau khi truyền cisplatin.

Đơn trị liệu với pemetrexed: Ở những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ đã từng được hóa trị trước đó, liều khuyến cáo của **Sunpexitaz** là 500 mg/m^2 BSA dùng truyền tĩnh mạch trong 10 phút vào ngày 1 của mỗi chu kỳ 21 ngày.

Tiền trị liệu:

Để giảm tỉ lệ và mức độ của các phản ứng da nặng, nên sử dụng một loại corticosteroid vào ngày trước, ngày điều trị và ngày sau điều trị với pemetrexed. Liều corticosteroid nên tương đương với 4 mg dexamethasone uống hai lần một ngày.

Để giảm độc tính, bệnh nhân nên được bổ sung vitamin. Bệnh nhân phải uống acid folic hoặc multivitamin có chứa acid folic (350 đến 1000 microgram) mỗi ngày. Ít nhất phải sử dụng 5 liều acid folic trong suốt 7 ngày trước khi bắt đầu đợt điều trị pemetrexed đầu tiên và phải duy trì trong suốt quá trình điều trị và sau 21 ngày của liều pemetrexed cuối cùng. Bệnh nhân phải được

tiêm bắp vitamin B_{12} (1000 mcg) vào tuần trước của liều pemetrexed đầu tiên và mỗi 3 chu kỳ điều trị sau đó. Những liều vitamin B_{12} tiếp theo nên được sử dụng cùng ngày với pemetrexed.

Theo dõi công thức máu và những khuyến nghị giảm liều

Bệnh nhân cần được kiểm tra toàn bộ số lượng tế bào máu, bao gồm cả các dạng bạch cầu khác nhau (WCC) và tiểu cầu trước mỗi đợt trị liệu. Trước mỗi đợt hóa trị, cần thu thập công thức máu để đánh giá chức năng gan và thận. Trước khi bắt đầu bất kỳ chu kỳ hóa trị nào, bệnh nhân phải có: số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) ≥ 1.500 tế bào/mm^3, số lượng tiểu cầu ≥ 100.000 tế bào/mm^3; độ thanh thải creatinine ≥ 45 ml/phút; bilirubin toàn phần phải ≤ 1,5 lần giá trị trên của mức bình thường; alkaline phosphate (AP), aspartate aminotransferase (AST hoặc SGOT) và alanine aminotransferase (ALT hoặc SGPT) phải ≤ 3 lần giá trị giới hạn trên mức bình thường. Alkaline phosphatase, AST và ALT ≤ 5 lần giá trị giới hạn trên mức bình thường có thể được chấp nhận nếu gan có khối u.

Khuyến nghị giảm liều- Điều chỉnh liều khi bắt đầu chu kỳ tiếp theo được dựa trên số lượng tế bào máu thấp nhất hoặc độc tính tối đa trên các cơ quan khác ngoài hệ huyết học từ các chu kỳ điều trị trước. Việc điều trị có thể bị hoãn lại để bệnh nhân có đủ thời gian phục hồi. Sau khi phục hồi, bệnh nhân có thể tái điều trị theo các chỉ dẫn ở bảng 1, 2 và 3 có thể áp dụng cho **Sunpexitaz** dùng đơn độc hoặc kết hợp với cisplatin.

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

ANC thấp nhất <500/mm^3 và tiểu cầu thấp nhất ≥ 50000/mm^3	75% liều trước đó (đối với cả 2 thuốc)
Tiểu cầu thấp nhất <50000/mm^3, không tính đến ANC thấp nhất	75% liều trước đó (đối với cả 2 thuốc)
Tiểu cầu thấp nhất < 50000/mm^3 có chảy máu[a] không tính đến ANC thấp nhất	50% liều trước đó (đối với cả 2 thuốc)

[a]Giá trị này đáp ứng theo định nghĩa giá trị cho phép của độc tính theo Viện ung thư quốc gia (NCI) (CTC phiên bản 2.0, NCI 1998) ≥ chảy máu CTC độ 2.

Nếu bệnh nhân xuất hiện các độc tính khác ngoài huyết học (trừ độc tính trên thần kinh) ≥ mức độ 3 (trừ tăng men gan độ 3), phải ngưng dùng **Sunpexitaz** đến khi thuyên giảm đến mức thấp hơn hoặc bằng trị số trước điều trị của bệnh nhân. Việc điều trị lại nên được tiếp tục theo chỉ dẫn của bảng 2.

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

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

[a] Tiêu chuẩn độc tính chung của Viện ung thư quốc gia (NCI)

[b] Không kể độc tính thần kinh

Trong trường hợp có độc thần kinh, liều lượng khuyến cáo cho **Sunpexitaz** và cisplatin được điều chỉnh theo Bảng 3. Bệnh nhân phải ngưng điều trị nếu quan sát thấy độc tính thần kinh độ 3 hoặc 4.

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

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

CTC: tiêu chuẩn độc tính chung.

Phải ngừng điều trị bằng **Sunpexitaz** sau 2 lần giảm liều nếu bệnh nhân có bất kỳ độc tính nào trên hoặc ngoài hệ huyết học ở mức độ 3 hoặc 4 (trừ tăng men gan độ 3) hoặc ngừng ngay lập tức nếu quan sát thấy độc tính thần kinh mức độ 3 hoặc 4.

Bệnh nhân lớn tuổi: không ghi nhận các báo cáo tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn ở đối tượng bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Do đó, không cần sự giảm liều nào khác cho bệnh nhân trên 65 tuổi ngoài chế độ giảm liều được khuyến cáo chung cho tất cả bệnh nhân.

Trẻ em và thiếu niên: không có chỉ định pemetrexed cho bệnh nhi bị ung thư biểu mô màng phổi ác tính và ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Suy gan: chưa xác định được mối quan hệ giữa AST (SGOT), ALT (SGPT) và bilirubin tổng với dược động học pemetrexed. Tuy nhiên, chưa có các báo cáo cụ thể đối với bệnh nhân suy gan có bilirubin >1,5 lần giới hạn trên mức bình thường và/hoặc aminotransferase > 3,0 lần giới hạn trên mức bình thường (không có sự di căn gan) hoặc > 5,0 lần giới hạn trên mức bình thường (có sự di căn gan).

Suy thận (công thức Cockroft và Gault chuẩn hoặc tốc độ lọc cầu thận đo bằng phương pháp thanh thải huyết thanh Tc99m-DPTA): Pemetrexed được thải trừ chủ yếu dạng không đổi qua thận. Các báo cáo cho thấy bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 45 ml/phút không cần sự điều chỉnh liều nào khác ngoài sự điều chỉnh được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân. Chưa đủ thử nghiệm dùng thuốc cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 45 ml/phút để đưa ra khuyến cáo liều lượng cho nhóm bệnh nhân này. Do đó, pemetrexed không được khuyến cáo sử dụng cho đối tượng này.

7. Chống chỉ định

Bệnh nhân có tiền sử dị ứng nghiêm trọng với pemetrexed hoặc với bất kỳ thành phần nào được sử dụng trong công thức.

Dùng đồng thời với vắc xin sốt vàng.

Phụ nữ cho con bú.

8. Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc:

Pemetrexed có thể ức chế chức năng của tủy, biểu hiện bằng giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu (hay thiếu máu bất sản). Suy tủy thường là độc tính giới hạn liều lượng. Bệnh nhân cần được theo dõi bệnh lý suy tủy trong suốt quá trình điều trị và không nên sử dụng pemetrexed cho đến khi bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) trở về mức

≥ 1500 tế bào/mm^3, số lượng tiểu cầu ≥ 100000 tế bào/mm^3. Giảm liều cho chu kỳ tiếp theo dựa trên số lượng tế bào bạch cầu trung tính (ANC) thấp nhất, số lượng tiểu cầu, và độc tính tối đa trên hệ khác ngoài huyết học quan sát được trong các chu kỳ trước (xem mục **Liều lượng và cách dùng**).

Khi được điều trị trước với acid folic và vitamin B_{12}, độc tính ít hơn và giảm mức độ độc tính trên hệ huyết học và ngoài hệ huyết học độ 3/4. Do đó, tất cả bệnh nhân được điều trị với pemetrexed phải được hướng dẫn dùng trước acid folic và vitamin B_{12} như biện pháp phòng ngừa để làm giảm độc tính liên quan đến điều trị (xem mục **Liều lượng và cách dùng**).

Phản ứng da đã được báo cáo ở bệnh nhân không được tiền trị liệu với corticosteroid. Điều trị trước với dexamethasone (hoặc tương đương) có thể làm giảm tỉ lệ và mức độ các phản ứng da (xem mục **Liều lượng và cách dùng**).

Chưa đủ dữ liệu đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 45ml/phút. Do đó, không khuyến cáo sử dụng pemetrexed cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 45 ml/phút (xem mục **Liều lượng và cách dùng**).

Bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin từ 45 đến 79 ml/phút) nên tránh dùng các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), như là ibuprofen và acid acetyl saclicylic (> 1,3g hằng ngày) vào 2 ngày trước, vào ngày sử dụng thuốc và 2 ngày sau khi dùng thuốc pemetrexed (xem **Tương tác thuốc**).

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa phù hợp điều trị với pemetrexed, nên ngưng các NSAIDs có thời gian bán thải dài ít nhất 5 ngày trước, ngày sử dụng và ít nhất 2 ngày sau khi dùng pemetrexed (xem **Tương tác thuốc**).

Bệnh lý thận nặng bao gồm suy thận cấp đã được báo cáo khi dùng pemetrexed đơn trị hoặc kết hợp với các tác nhân hóa trị khác. Trong đó nhiều trường hợp bệnh nhân đã có yếu tố nguy cơ biến cố trên thận bao gồm mất nước hoặc tiền sử tăng huyết áp hay đái tháo đường.

Ảnh hưởng của dịch ở khoang thứ ba như dịch tràn màng phổi và dịch cổ trướng trên pemetrexed chưa được biết. Không có sự khác biệt ở liều pemetrexed để bình thường hóa nồng độ trong huyết tương hay độ thanh thải được so sánh ở 2 nhóm bệnh nhân khối u rắn không có dịch ở khoang thứ 3 và có lượng dịch ở khoang thứ 3 ổn định. Vì vậy, cần dẫn lưu dịch ở khoang thứ ba trước khi điều trị nhưng việc này có thể không cần thiết.

Do độc tính trên hệ tiêu hóa khi sử dụng pemetrexed với cisplatin, mất nước nặng đã được báo cáo. Vì vậy, bệnh nhân cần được điều trị chống nôn phù hợp và bù nước trước khi và/hoặc sau khi trị liệu.

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim và biến cố mạch máu não được ghi nhận không phổ biến trong suốt quá trình điều trị với pemetrexed, thường khi kết hợp với các tác nhân độc tế bào khác. Đa số bệnh nhân có các biến cố này đã được báo cáo có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước (xem **Tác dụng không mong muốn**).

Do tình trạng suy giảm miễn dịch ở các bệnh nhân ung thư, không khuyến cáo sử dụng đồng thời các vắc xin sống giảm độc lực.

Pemetrexed có thể gây tổn hại hệ di truyền, bệnh nhân nam được khuyên không nên có con trong khi điều trị và đến 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Các biện pháp tránh thai hoặc kiêng quan hệ tình dục cần được khuyến cáo. Vì ảnh hưởng của pemetrexed lên khả năng sinh sản không hồi phục, bệnh nhân nam cần được tư vấn bảo quản tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị.

Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt quá trình điều trị với pemetrexed (xem **Phụ nữ có thai và cho con bú**).

Các trường hợp viêm phổi do xạ trị đã được báo cáo ở bệnh nhân được xạ trị trước đó, trong quá trình hoặc sau khi được điều trị với pemetrexed. Thận trọng đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân này và cẩn trọng trong quá trình sử dụng các tác nhân có tính phóng xạ khác.

Các trường hợp khởi phát phản ứng viêm do hóa trị sau khi xạ trị đã được ghi nhận ở các đối tượng bệnh nhân được xạ trị nhiều tuần hoặc nhiều năm trước đó.

Cảnh báo có liên quan đến tá dược

Thuốc có chứa natri hydroxid.

Mỗi lọ SUNPEXITAZ 500 chứa khoảng 54 mg natri. Cần được dùng thận trọng cho những bệnh nhân có chế độ ăn kiêng natri.

Mỗi lọ SUNPEXITAZ 100 chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) được xem như là không chứa natri.

Chế phẩm cũng có chứa mannitol có khả năng gây nhuận tràng nhẹ.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Chưa có dữ liệu liên quan cho việc sử dụng pemetrexed ở dân số trẻ.

Thai kỳ

Nếu bạn đang mang thai, bạn nghĩ là bạn mang thai hoặc có kế hoạch có con, hãy báo cho bác sĩ của bạn.

Nên tránh sử dụng pemetrexed trong thai kỳ. Bác sĩ của bạn sẽ thảo luận với bạn về nguy cơ tiềm ẩn khi sử dụng pemetrexed trong thai kỳ. Nữ bệnh nhân nên dùng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong khi điều trị với pemetrexed.

Cho con bú

Nếu bạn đang cho con bú, hãy báo cho bác sĩ của bạn biết.

Nên ngưng cho con bú trong suốt quá trình điều trị với pemetrexed.

Khả năng sinh sản

Nam bệnh nhân được khuyên không nên có con trong suốt quá trình cho đến 6 tháng sau khi điều trị với pemetrexed và vì vậy nên sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả trong suốt quá trình điều trị với pemetrexed và cho đến 6 tháng sau khi ngưng điều trị. Nếu bạn muốn có con trong quá trình điều trị hoặc trong 6 tháng sau khi được điều trị, hãy tham vấn ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ. Bạn có thể cần phải tìm kiếm biện pháp bảo quản tinh trùng trước khi bắt đầu trị liệu.

Lái xe và vận hành máy móc

Pemetrexed có thể làm bạn cảm thấy mệt mỏi. Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. **Tương tác của thuốc với thuốc khác và các loại tương tác khác**

Pemetrexed được đào thải chủ yếu ở dạng không đổi qua thận nhờ bài tiết ở ống thận và một phần bằng lọc ở cầu thận. Dùng đồng thời các thuốc gây độc cho thận (ví dụ, aminoglycoside, thuốc lợi tiểu quai, hợp chất platin, cyclosporin) đều có thể làm chậm sự thanh thải pemetrexed. Sự kết hợp thuốc nên được sử dụng một cách thận trọng. Nếu cần dùng, phải theo dõi chặt chẽ độ thanh thải creatinin.

Dùng đồng thời các chất cùng thuốc bài tiết ở ống thận (ví dụ, probenecid, penicillin) có khả năng làm chậm sự thanh thải pemetrexed. Phải thận trọng khi kết hợp các thuốc này với pemetrexed. Nếu cần dùng, phải theo dõi chặt chẽ thanh thải creatinin.

Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (thanh thải creatinin ≥ 80 ml/phút), liều cao của thuốc kháng viêm không- steroid (NSAIDs, như ibuprofen >1600 mg/ngày) và acid

acetylsalicylic ở liều cao (> 1,3 g/ngày) có thể làm giảm đào thải pemetrexed và hậu quả làm tăng xuất hiện các tác dụng không mong muốn của pemetrexed. Do đó, thận trọng khi sử dụng liều cao NSAIDs hoặc acid acetylsalicylic đồng thời với pemetrexed cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường (thanh thải creatinin ≥ 80ml/phút).

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa (thanh thải creatinin từ 45 đến 79 ml/phút), nên tránh sử dụng đồng thời pemetrexed với NSAIDs hoặc acid acetylsalicylic liều cao trong 2 ngày trước, trong ngày sử dụng và trong 2 ngày tiếp theo sau khi sử dụng pemetrexed.

Do thiếu dữ liệu liên quan đến nguy cơ tương tác với NSAID có thời gian bán thải dài, chẳng hạn như piroxicam hoặc rofecoxib, nên tránh điều trị đồng thời với pemetrexed trong ít nhất 5 ngày trước, vào ngày sử dụng, và ít nhất 2 ngày sau khi truyền pemetrexed. Nếu cần thiết phải dùng đồng thời một NSAIDs, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ độc tính, đặc biệt là sự ức chế tủy, độc tính thận, và độc tính đường tiêu hóa.

Pemetrexed ít bị chuyển hóa ở gan. Kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* với microsome gan người cho thấy pemetrexed không gây ức chế có ý nghĩa lâm sàng lên sự chuyển hóa đào thải của thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, và CYP1A2.

Các tương tác chung đối với tất cả các chất độc tế bào:

Do nguy cơ huyết khối tăng lên ở bệnh nhân ung thư, liệu pháp chống đông thường được sử dụng. Do có sự dao động lớn giữa các cá thể về tình trạng đông máu trong các bệnh và do khả năng tương tác gữa các thuốc kháng đông đường uống với các thuốc hóa trị liệu chống ung thư nên cần phải theo dõi INR (chỉ số bình thường hóa quốc tế) thường xuyên hơn nếu quyết định sử dụng các thuốc chống đông đường uống cho bệnh nhân.

Chống chỉ định dùng đồng thời:

Sử dụng đồng thời pemetrexed với vắc xin sốt vàng là chống chỉ định do nguy cơ tử vong liên quan đến bệnh lý do vắc xin..

Sử dụng đồng thời với các thuốc không được khuyến cáo:

Sử dụng đồng thời pemetrexed với vắc xin sống giảm độc lực (trừ vắc xin sốt vàng là chống chỉ định) không được khuyến cáo do nguy cơ bệnh lý toàn thân, có thể gây tử vong, bệnh tật. Nguy cơ tăng cao ở đối tượng đã bị suy giảm miễn dịch do nguyên nhân bệnh lý. Sử dụng vắc xin bất hoạt nếu cần (bệnh bại liệt).

10. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất liên quan đến pemetrexed đơn trị hay điều trị phối hợp là: suy tủy xương trong các trường hợp thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và bệnh lý hệ tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón, viêm họng, viêm niêm mạc và viêm miệng. Các tác dụng không mong muốn khác bao gồm độc tính trên thận, tăng các aminotransferase, rụng tóc, mệt mỏi, mất nước, ban đỏ, nhiễm trùng và độc tính thần kinh. Hiếm gặp các trường hợp bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì da nhiễm độc.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Bảng bên dưới cung cấp thông tin về tần suất và mức độ của các tác dụng không mong muốn được ghi nhận > 5 % đối tượng bệnh nhân bị u trung biểu mô được cho sử dụng cisplatin và pemetrexed một cách ngẫu nhiên và bệnh nhân u trung biểu mô được đơn trị với cisplatin ngẫu

nhiên. Cả hai mục đích trị liệu, các bệnh nhân đều được bổ sung đầy đủ acid folic và vitamin B_{12}.

Các tác dụng không mong muốn

Tần suất được xác định: Rất phổ biến (≥1/10), phổ biến (≥1/100 và <1/10), không phổ biến (≥1/1000 và <1/100), hiếm (≥1/10000 và <1/1000), rất hiếm (<1/10000) và không rõ (chưa xác định được từ các dữ liệu hiện có – các báo cáo tự phát).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được thể hiện theo tính nghiêm trọng giảm dần.

Hệ cơ quan	**Tần suất**	**Tác dụng không mong muốn***	**Pemetrexed/Cisplatin**		**Cisplatin**	
			Tất cả các nhóm độc tính (%)	**Độc tính độ 3-4 (%)**	**Tất cả các nhóm độc tính (%)**	**Độc tính độ 3-4 (%)**
Rối loạn hệ huyết học và hệ bạch huyết	Rất phổ biến	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 haemoglobin	26,2	4,2	10,4	0,0
		Giảm tiểu cầu	23,2	5,4	8,6	0,0
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Phổ biến	Mất nước	6,5	4,2	0,6	0,6
Rối loạn hệ thần kinh	Rất phổ biến	Bệnh lý thần kinh cảm giác	10,1	0,0	9,8	0,6
	Phổ biến	Loạn vị giác	7,7	0,0***	6,1	0,0***
Rối loạn mắt	Phổ biến	Viêm kết mạc	5,4	0,0	0,6	0,0
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rất phổ biến	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
	Phổ biến	Khó tiêu	5,4	0,6	0,6	0,0
Rối loạn da và mô dưới da	Rất phổ biến	Ban đỏ	16,1	0,6	4,9	0,0
		Rụng tóc	11,3	0.0***	5,5	0,0***
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Rất phổ biến	Tăng creatinin	10,7	0,6	9,8	1,2
		Giảm thanh thải creatinin**	16,1	0,6	17,8	1,8
Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm	Rất phổ biến	Mệt mỏi	47,6	10,1	42,3	9,2

* Theo phân loại độc tính chung Viện ung thư quốc gia phiên bản 2 cho mỗi nhóm độc tính ngoại trừ "giảm thanh thải creatinin"

** Bắt nguồn từ thuật ngữ "thận/hệ sinh dục khác".

*** Theo Viện ung thư quốc gia, tiêu chuẩn độc tính chung (phiên bản 2.0; NCI 1998), rối loạn vị giác và rụng tóc nên được báo cáo ở độ 1 hoặc 2.

Với mục đích cuả bảng này, mức cắt giảm 5% được sử dụng cho kết luận của tất cả các biến cố được xem là có thể có liên quan đến pemetrexed và cisplatin.

Các độc tính liên quan đến độc tính chung trên lâm sàng được báo cáo ≥ 1% và ≤ 5% ở các bệnh nhân được cho dùng cisplatin và pemetrexed theo thiết kế ngẫu nhiên bao gồm: suy thận, nhiễm trùng, sốt, giảm bạch cầu trung tính có sốt, tăng AST, ALT và GGT, mày đay và đau ngực.

Các độc tính liên quan đến độc tính chung trên lâm sàng được báo cáo < 1% ở nhóm bệnh nhân được cho dùng cisplatin và pemetrexed theo thiết kế ngẫu nhiên bao gồm loạn nhịp và bệnh lý thần kinh vận động.

Bảng bên dưới cung cấp thông tin về tần suất và mức độ của các tác dụng không mong muốn được báo cáo > 5% bệnh nhân theo thiết kế ngẫu nhiên được cho dùng đơn liều pemetrexed với acid folic và vitamin B_{12} và nhóm bệnh nhân được cho dùng docetaxel. Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tiến triển khu trú hoặc di căn và đã được hóa trị trước đó.

Hệ cơ quan	**Tần suất**	**Tác dụng không mong muốn***	**Pemetrexed**		**Docetaxel**	
			Tất cả các nhóm độc tính (%)	**Độc tính độ 3-4 (%)**	**Tất cả các nhóm độc tính (%)**	**Độc tính độ 3-4 (%)**
Rối loạn hệ huyết học và bạch huyết	Rất phổ biến	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 haemoglobin	19,2	4,2	22,1	4,3
	Phổ biến	Giảm tiểu cầu	8,3	1,9	1,1	0,4
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rất phổ biến	Tiêu chảy	12,8	0,4	24,3	2,5
		Buồn nôn	16,2	1,5	12,0	1,1
		Viêm miệng/viêm họng	14,7	1,1	17,4	1,1
		Nôn	30,9	2,6	16,7	1,8
		Chán ăn	21,9	1,9	23,9	2,5
	Phổ biến	Táo bón	5,7	0,0	4,0	0,0
Rối loạn gan mật	Phổ biến	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 phổ biến	Ban đỏ/tróc vảy	14,0	0,0	6,2	0,0
	Phổ biến	Ngứa	6,8	0,4	1,8	0,0
		Rụng tóc	6,4	0,4**	37,7	2,2**

Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm	Rất phổ biến	Mệt mỏi	34,0	5,3	35,9	5,4
	Phổ biến	Sốt	8,3	0,0	7,6	0,0

*Theo phân loại độc tính chung Viện ung thư quốc gia phiên bản 2 cho mỗi loại độc tính.

**Theo phân loại độc tính chung Viện ung thư quốc gia (phiên bản 2.0; NCI 1998), rụng tóc chỉ được báo cáo ở độ 1 hoặc 2.

Với mục đích cuả bảng này, mức cắt giảm 5% được sử dụng cho kết luận của tất cả các biến cố được xem là có thể có liên quan đến pemetrexed.

Các độc tính liên quan đến độc tính chung trên lâm sàng được báo cáo ≥ 1% và ≤ 5% bệnh nhân được điều trị với pemetrexed bao gồm: nhiễm trùng không giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính có sốt, phản ứng dị ứng/quá mẫn, tăng creatinin, bệnh lý thần kinh vận động, bệnh lý thần kinh cảm giác, hồng ban đa dạng, và đau bụng.

Các độc tính liên quan đến độc tính chung trên lâm sàng được báo cáo < 1% ở bệnh nhân được điều trị với pemetrexed bao gồm loạn nhịp trên thất.

Độc tính trên lâm sàng độ 3 và độ 4 tương tự nhau giữa kết quả tích hợp pha 2 từ 3 báo cáo đơn trị với pemetrexed và báo cáo pha 3 đơn trị với pemetrexed được nêu trên, ngoại lệ giảm bạch cầu trung tính (12,8% so với 5,3%) và tăng alanin aminotransferase (15,2% và 1,9%). Sự khác biệt gần như do sự khác biệt trong dân số bệnh, bởi vì các nghiên cứu giai đoạn 2 báo cáo cho cả những bệnh nhân ung thư vú chưa được hóa trị trước đó và đã được hóa trị đã có di căn gan và/hoặc các xét nghiệm chức năng gan cơ sở bất thường.

Bảng bên dưới cung cấp thông tin về tần suất và mức độ các tác dụng không mong muốn liên quan đến thử nghiệm thuốc được báo cáo ở > 5% bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ được cho dùng cisplatin và pemetrexed ngẫu nhiên và những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ được dùng ngẫu nhiên cisplatin và gemcitabine. Tất cả bệnh nhân trong các nghiên cứu được điều trị trước ung thư phổi không phải tế bào nhỏ di căn hoặc tiến triển khu trú và bệnh nhân ở cả hai nhóm điều trị đều được bổ sung acid folic và vitamin B_{12} đầy đủ.

Hệ cơ quan	**Tần suất**	**Tác dụng không mong muốn****	**Pemetrexed/Cisplatin**		**Gemcitabine/ Cisplatin**	
			Tất cả các nhóm độc tính (%)	**Độc tính độ 3-4 (%)**	**Tất cả các nhóm độc tính (%)**	**Độc tính độ 3-4 (%)**
Rối loạn huyết học và bạch huyết	Rất phổ biến	Giảm haemoglobin	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	Phổ biến	Bệnh lý 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 hệ tiêu hóa	Rất phổ biến	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/họng	13,5	0,8	12,4	0,1
		Tiêu chảy không có hậu môn giả	12,4	1,3	12,8	1,6
	Phổ biến	Khó tiêu/ợ nóng	5,2	0,1	5,9	0,0
Rối loạn da và mô dưới da	Rất phổ biến	Rụng tóc	11,9*	0***	21,4*	0,5***
	Phổ biến	Phát ban/tróc vảy	6,6	0,1	8,0	0,5
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất phổ biến	Tăng creatinin	10,1*	0,8	6,9*	0,5
Phản ứng toàn thân và tại vị trí tiêm	Rất phổ biến	Mệt mỏi	42,7	6,7	44,9	4,9

*p-values < 0.05 so sánh giữa pemetrexed/cisplatin và gemcitabine/cisplatin, với phép thử Fisher.

**theo độc tính chung của Viện ung thư quốc gia (phiên bản 2.0, NCI 1998) cho mỗi độ độc tính.

***theo độc tính chung của Viện ung thư quốc gia (phiên bản 2.0, NCI 1998), rối loạn vị giác và rụng tóc nên được báo cáo ở độ 1 hoặc 2.

Theo mục đích của bảng này, mức cắt giảm 5% được sử dụng cho kết luận của tất cả các biến cố được xem là có thể có liên quan đến pemetrexed và cisplatin.

Độc tính liên quan trên lâm sàng được báo cáo ≥ 1% và ≤ 5% bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên cisplatin và pemetrexed bao gồm: tăng AST, tăng ALT, nhiễm khuẩn, giảm bạch cầu trung tính có sốt, suy thận, sốt, mất nước, viêm kết mạc và giảm độ thanh thải creatinin.

Độc tính liên quan trên lâm sàng được báo cáo < 1% bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên cisplatin và pemetrexed bao gồm: tăng GGT, đau ngực, loạn nhịp và bệnh lý thần kinh vận động.

Độc tính liên quan trên lâm sàng liên quan đến giới tính tương tự ở nhóm bệnh được sử dụng pemetrexed với cisplatin.

Bảng bên dưới cung cấp tần suất của tác dụng không mong muốn được xem là có liên quan đến thuốc đã được báo cáo > 5% bệnh nhân được sử dụng ngẫu nhiên pemetrexed đơn liều và bệnh nhân được dùng ngẫu nhiên giả dược trong báo cáo pemetrexed đơn liều duy trì và trong các báo cáo nghiên cứu điều trị duy trì pemetrexed. Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB hoặc IV và đã được hóa trị trước với platinum. Các bệnh nhân đã được bổ sung đầy đủ với acid folic và vitamin B_{12}.

Hệ cơ quan	**Tần suất***	**Tác dụng không mong muốn****	**Pemetrexed*** **		**Giả dược*** **	
			Tất cả các nhóm độc tính (%)	**Độc tính độ 3-4 (%)**	**Tất cả các nhóm độc tính (%)**	**Độc tính độ 3-4 (%)**
Hệ huyết học và bạch huyết	Rất phổ biến	Giảm haemoglobin	18,0	4,5	5,2	0,5

	Phổ biến	Giảm tế bào 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	Phổ biến	Bệnh lý thần kinh cảm giác	7,4	0,6	5,0	0,2
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rất phổ biến	Buồn nôn	17,3	0,8	4,0	0,2
		Chán ăn	12,8	1,1	3,2	0,0
	Phổ biến	Nôn	8,4	0,3	1,5	0,0
		Viêm niêm mạc/viêm miệng	6,8	0,8	1,7	0,0
Rối loạn hệ gan mật	Phổ biến	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	Phổ biến	Phát ban/tróc vảy	8,1	0,1	3,7	0,0
Phản ứng toàn thân và tại vị trí tiêm	Rất phổ biến	Mệt mỏi	24,1	5,3	10,9	0,7
	Phổ biến	Đau	7,6	0,9	4,5	0,0
		Phù	5,6	0,0	1,5	0,0
Rối loạn trên thận	Phổ biến	Rối loạn thận****	7,6	0,9	1,7	0,0

Từ viết tắt: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = serum glutamic oxaloacetic aminotransferase; SGPT = serum glutamic pyruvic aminotransferase.

* Định nghĩa tần suất: Rất phổ biến ≥ 10%; Phổ biến > 5% và < 10%. Theo mục đích của bảng này, mức cắt giảm 5% cho tất cả các biến cố được cho là có liên quan đến pemetrexed.

** Theo tiêu chuẩn NCI CTCAE (phiên bản 3.0; NCI 2003) cho mỗi mức độ độc tính. Tỉ lệ báo cáo được báo cáo theo CTCAE phiên bản 3.0.

***Bảng tổng hợp các phản ứng không mong muốn trong các nghiên cứu điều trị duy trì và tiếp tục duy trì với pemetrexed.

**** bao gồm tăng creatinin huyết thanh/máu, giảm độ lọc cầu thận, suy thận và bệnh lý thận/tiết niệu.

Các độc tính chung liên quan đến lâm sàng ở tất cả mức độ được báo cáo ≥ 1% và ≤ 5% bệnh nhân được điều trị pemetrexed bao gồm: giảm bạch cầu trung tính có sốt, nhiễm kuhẩn, giảm tiểu cầu, tiêu chảy, táo bón, rụng tóc, mày đay/ngứa, sốt (không có giảm bạch cầu trung tính), bệnh lý bề mặt mắt (bao gồm viêm kết mạc), tăng tiết nước mắt, chóng mặt, bệnh lý thần kinh vận động.

Các độc tính chung liên quan đến lâm sàng ở tất cả mức độ được báo cáo < 1% bệnh nhân được điều trị với pemetrexed bao gồm: phản ứng dị ứng/quá mẫn, hồng ban đa dạng, loạn nhịp trên thất và tắc mạch phổi.

Tính an toàn đã được báo cáo cho nhóm bệnh nhân được sử dụng ngẫu nhiên pemetrexed. Tỉ lệ tác dụng không mong muốn được báo cáo trên nhóm bệnh nhân được sử dụng ≤ 6 chu kỳ pemetrexed duy trì và được so sánh với nhóm bệnh nhân được sử dụng > 6 chu kỳ pemetrexed. Điều trị lâu dài được ghi nhận tăng các tác dụng không mong muốn (tất cả các mức độ). Tăng đáng kể tỉ lệ giảm bạch cầu trung tính độ 3/4 khi sử dụng lâu dài pemetrexed (≤ 6 chu kỳ: 3,3%, > 6 chu kỳ: 6,4%: p=0,046). Không có sự khác biệt thống kê đáng kể ở các cá nhân mắc phải các tác dụng không mong muốn độ 3/4/5 khi sử dụng thuốc lâu dài.

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 thiếu máu thoáng qua được báo cáo không phổ biến ở những bệnh nhân điều trị pemetrexed kết hợp với các tác nhân độc tế bào khác. Đa số các bệnh nhân được ghi nhận các tác dụng này đã có các biến cố tim mạch từ trước.

Hiếm gặp các trường hợp viêm gan, có khả năng trở nặng đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng của pemetrexed.

Giảm ba dòng tế bào máu thường không phổ biến trong các nghiên cứu lâm sàng với pemetrexed.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, một số trường hợp viêm ruột (bao gồm chảy máu ruột non và trực tràng, đôi khi tử vong, loét ruột, hoại tử ruột và viêm ruột thừa) được báo cáo không phổ biến ở bệnh nhân được điều trị với pemetrexed.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, một số trường hợp viêm phổi thâm nhiễm có suy hô hấp, đôi khi tử vong đã được báo cáo không phổ biến với pemetrexed.

Ghi nhận một số trường hợp không phổ biến, bệnh nhân sử dụng pemetrexed bị phù, viêm thực quản/viêm thực quản do xạ trị.

Nhiễm trùng, đôi khi tử vong đã được báo cáo phổ biến ở những bệnh nhân sử dụng pemetrexed.

Trong các báo cáo cảnh giác sau lưu hành, các trường hợp tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với pemetrexed:

Các trường hợp suy thận cấp không phổ biến khi sử dụng pemetrexed một mình hoặc khi kết hợp với các tác nhân hóa trị khác (xem **Cảnh báo & Thận trọng**).

Ghi nhận các trường hợp viêm phổi do hóa trị không phổ biến ở bệnh nhân được xạ trị trước đó, trong suốt thời gian hoặc sau khi điều trị với pemetrexed (xem **Cảnh báo & Thận trọng**).

Hiếm gặp các trường hợp viêm cấp do xạ trị được báo cáo ở bệnh nhân đã được xạ trị trước đó (xem **Cảnh báo & Thận trọng**).

Đã ghi nhận các biến cố không phổ biến: thiếu máu ngoại vi dẫn đến hoại tử đầu chi.

Hiếm gặp các trường hợp bọng nước: hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì da nhiễm độc, một số trường hợp tử vong.

Hiếm gặp các trường hợp thiếu máu tán huyết qua trung gian miễn dịch được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với pemetrexed.

Hiếm gặp các trường hợp sốc phản vệ.

Phù phát ban ở vùng chi dưới được ghi nhận nhưng không rõ tần suất.

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

11. Quá liều và cách xử trí

Các triệu chứng quá liều ghi nhận được bao gồm giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, viêm niêm mạc, bệnh lý đa dây thần kinh cảm giác và phát ban. Các biến chứng đã được biết khi quá liều bao gồm ức chế tủy xương biểu hiện bởi sự giảm tế bào bạch cầu trung tính, tiểu cầu và thiếu máu. Hơn nữa, nhiễm trùng có hoặc không có sốt, tiêu chảy, và/hoặc viêm niêm mạc đã được ghi nhận.

Khi nghi ngờ quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi số lượng tế bào máu và nên được điều trị hỗ trợ khi cần thiết. Có thể cân nhắc sử dụng calci folinat/acid folic trong điều trị quá liều pemetrexed.

Chuẩn bị dịch truyền tĩnh mạch

1. Sử dụng kỹ thuật vô trùng trong suốt quá trình hoàn nguyên và pha loãng pemetrexed dùng để truyền tĩnh mạch.
2. Tính toán liều lượng và số lượng lọ thuốc cần thiết. Mỗi lọ thuốc có chứa một lượng dư pemetrexed để bù lượng hao hụt.
3. Hoàn nguyên lọ 100mg với 4,2ml dung dịch tiêm natri clorid 9mg/ml (0,9%) không chứa chất bảo quản, thu được dung dịch 25mg/ml pemetrexed. Xoay đều nhẹ nhàng lọ thuốc đến khi lượng bột thuốc trong lọ được hòa tan hoàn toàn, thu được dung dịch trong suốt, từ không màu đến vàng hoặc vàng xanh không có ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng thuốc. Giá trị pH của dung dịch hoàn nguyên khoảng từ 6,6 đến 7,8. Yêu cầu pha loãng tiếp tục.
   Hoàn nguyên lọ 500mg với 20 ml dung dịch tiêm natri clorid 9mg/ml (0,9%) không chứa chất bảo quản, thu được dung dịch có chứa 25mg/ml pemetrexed. Xoay đều nhẹ nhàng lọ thuốc đến khi lượng bột trong lọ được hòa tan hoàn toàn, thu được dung dịch trong suốt, từ không màu đến màu vàng hay vàng xanh không có ảnh hưởng bất lợi đến chất lượng thuốc. Giá trị pH của dung dịch hoàn nguyên khoảng từ 6,6 đến 7,8. Yêu cầu pha loãng tiếp tục.
4. Một thể tích dung dịch hoàn nguyên pemetrexed phù hợp sẽ được tiếp tục pha loãng với 100ml dung dịch tiêm natri clorid 9mg/ml (0,9%) không chứa chất bảo quản và được truyền tĩnh mạch kéo dài hơn 10 phút.
5. Dung dịch truyền pemetrexed được chuẩn bị trực tiếp tương thích với các thiết bị và túi dịch truyền bằng chất liệu polyvinyl clorid và polyolefin.
6. Chế phẩm thuốc được dùng theo đường tiêm nên được kiểm tra các phân tử nhìn thấy và sự mất màu trước khi sử dụng. Nếu quan sát thấy các hiện tượng này, không nên dùng thuốc.
7. Thuốc chỉ sử dụng một lần, lượng thuốc không được dùng tới hoặc vật liệu bỏ đi phải được xử lý theo quy định.

Thận trọng khi pha chế và truyền thuốc

Cũng như với các thuốc ung thư khác, cần hết sức thận trọng trong quá trình thao tác và chuẩn bị dịch truyền pemetrexed, khuyến cáo sử dụng găng tay. Nếu một lượng thuốc dính vào da, rửa sạch ngay lập tức với xà phòng và nước. Nếu thuốc dính trên màng nhày, rửa sạch với nước. Cần tuân theo các hướng dẫn xử lý và loại bỏ các tác nhân kháng ung thư. Pemetrexed không phải là tác nhân làm giộp da, không có thuốc giải độc đặc hiệu khi thoát mạch pemetrexed. Đã có một vài báo cáo thoát mạch nhưng không được đánh giá chặt chẽ bởi các nhà nghiên cứu. Nên xử lý thoát mạch theo các nguyên tắc thực hành chuẩn cho các thuốc không phải là tác nhân gây phồng giộp khác.

12. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

Rx: Thuốc kê đơn

13. Điều kiện bảo quản

Bảo quản dưới 30°C.

Sử dụng dịch truyền trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu hoàn nguyên. Loại bỏ phần thừa không sử dụng.

14. Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn dùng

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

SUN PHARMA

Sun Pharmaceutical Industries Ltd

Halol-Baroda Highway, Halol-389 350, Dist: Panchmahal, Gujarat State, Ấn Độ.

16. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

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

LIMITED