PEMCANT

Pemetrexed for Injection

500 mg/vial

COMPOSITION:

Each vial contains: Pemetrexed Disodium Equivalent to Pemetrexed 500 mg.

EXCIPIENTS:

Mannitol, Hydrochloric Acid and Sodium Hydroxide

PRODUCT DESCRIPTION:

A White to either light yellow or green yellow lyophilized cake or solid filled into flint vial with rubber stopper and aluminium seal.

PHARMACOLOGY:

Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Folic acid analogues

ATC code: L01BA04.

Mechanism of action

Pemetrexed for Injection 500 mg/vial (pemetrexed) is a multi-targeted anti-cancer antifolate agent that exerts its action by disrupting crucial folatedependent metabolic processes essential for cell replication.

In vitro studies have shown that pemetrexed behaves as a multi-targeted antifolate by inhibiting thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), and glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), which are key folate-dependent enzymes for the de novo biosynthesis of thymidine and purine nucleotides. Pemetrexed is transported into cells by both the reduced folate carrier and membrane folate binding protein transport systems. Once in the cell, pemetrexed is rapidly and efficiently converted to polyglutamate forms by the enzyme folylpolyglutamate synthetase. The polyglutamate forms are retained in cells and are even more potent inhibitors of TS and GARFT. Polyglutamation is a time- and concentration-dependent process that occurs in tumour cells and, to a lesser extent, in normal tissues. Polyglutamated metabolites have an increased intracellular half-life resulting in prolonged drug action in malignant cells.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Pemetrexed for Injection 500 mg/vial in all subsets of the paediatric population in the granted indications (see **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**).

Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of pemetrexed following single-agent administration have been evaluated in 426 cancer patients with a variety of solid tumours at doses ranging from 0.2 to 838mg/m^2 infused over a 10-minute period. Pemetrexed has a steady-state volume of distribution of 9 L/m^2. In vitro studies indicate that pemetrexed is approximately 81% bound to plasma proteins. Binding was not notably affected by varying degrees of renal impairment. Pemetrexed undergoes limited hepatic metabolism. Pemetrexed is primarily eliminated in the urine, with 70% to 90% of the administered dose being recovered unchanged in urine within the first 24 hours following administration. In vitro studies indicate that pemetrexed is actively secreted by OAT3 (organic anion transporter).

Pemetrexed total systemic clearance is 91.8mL/min and the elimination half-life from plasma is 3.5 hours in patients with normal renal function (creatinine clearance of 90mL/min). Between-patient variability in clearance is moderate at 19.3%. Pemetrexed total systemic exposure (AUC) and maximum plasma concentration increase proportionally with dose. The pharmacokinetics of pemetrexed are consistent over multiple treatment cycles.

The pharmacokinetic properties of pemetrexed are not influenced by concurrently administered cisplatin. Oral folic acid and intramuscular vitamin B_{12} supplementation do not affect the pharmacokinetics of pemetrexed.

Preclinical safety data

Administration of pemetrexed to pregnant mice resulted in decreased foetal viability, decreased foetal weight, incomplete ossification of some skeletal structures, and cleft palate.

Administration of pemetrexed to male mice resulted in reproductive toxicity characterised by reduced fertility rates and testicular atrophy. In a study conducted in beagle dog by intravenous bolus injection for 9 months, testicular findings (degeneration/necrosis of the seminiferous epithelium) have been observed. This suggests that pemetrexed may impair male fertility. Female fertility was not investigated.

Pemetrexed was not mutagenic in either the in vitro chromosome aberration test in Chinese hamster ovary cells, or the Ames test. Pemetrexed has been shown to be clastogenic in the in vivo micronucleus test in the mouse.

Studies to assess the carcinogenic potential of pemetrexed have not been conducted.

INDICATIONS:

Malignant pleural mesothelioma:

Pemetrexed for Injection 500 mg/vial in combination with cisplatin is indicated for the treatment of chemotherapy naive patients with unresectable malignant pleural mesothelioma.

Non-small cell lung cancer:

Pemetrexed for Injection 500 mg/vial in combination with cisplatin is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) other than predominantly squamous cell histology (see **PHARMACODYNAMIC PROPERTIES**).

Pemetrexed for Injection 500 mg/vial is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology in patients whose disease has not progressed immediately following platinum-based chemotherapy (see **PHARMACODYNAMIC PROPERTIES**).

Pemetrexed for Injection 500 mg/vial is indicated as monotherapy for the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology (see **PHARMACODYNAMIC PROPERTIES**).

RECOMMENDED DOSE:

Posology

Pemetrexed for Injection 500 mg/vial must only be administered under the supervision of a physician qualified in the use of anti-cancer chemotherapy.

Pemetrexed for Injection 500 mg/vial in combination with cisplatin

The recommended dose of Pemetrexed for Injection 500 mg/vial is 500mg/m^2 of body surface area (BSA) administered as an intravenous infusion over 10 minutes on the first day of each 21-day cycle. The recommended dose of cisplatin is 75mg/m^2 BSA infused over two hours approximately 30 minutes after completion of the pemetrexed infusion on the first day of each 21-day cycle. Patients must receive adequate anti-emetic treatment and appropriate hydration prior to and/or after receiving cisplatin.

Pemetrexed for Injection 500 mg/vial as single agent

In patients treated for non-small cell lung cancer after prior chemotherapy, the recommended dose of Pemetrexed for Injection 500 mg/vial is 500mg/m^2 BSA administered as an intravenous infusion over 10 minutes on the first day of each 21-day cycle.

Pre-medication Regimen

To reduce the incidence and severity of skin reactions, a corticosteroid should be given the day prior to, on the day of, and the day after pemetrexed administration. The corticosteroid should be equivalent to 4mg of dexamethasone administered orally twice a day (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

To reduce toxicity, patients treated with pemetrexed must also receive vitamin supplementation (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**). Patients must take oral folic acid or a multivitamin containing folic acid (350 to 1,000 micrograms) on a daily basis. At least five doses of folic acid must be taken during the seven days preceding the first dose of pemetrexed, and dosing must continue during the full course of therapy and for 21 days after the last dose of pemetrexed. Patients must also receive an intramuscular injection of vitamin B_{12} (1,000 micrograms) in the week preceding the first dose of pemetrexed and once every three cycles thereafter. Subsequent vitamin B_{12} injections may be given on the same day as pemetrexed.

Monitoring

Patients receiving pemetrexed should be monitored before each dose with a complete blood count, including a differential white cell count (WCC) and platelet count. Prior to each chemotherapy administration, blood chemistry tests should be collected to evaluate renal and hepatic function. Before the start of any cycle of chemotherapy, patients are required to have the following: absolute neutrophil count (ANC) should be ≥ 1,500 cells/mm^3 and platelets should be ≥ 100,000 cells/mm^3. Creatinine clearance should be ≥ 45mL/min.

The total bilirubin should be ≤ 1.5-times upper limit of normal. Alkaline phosphatase (AP), aspartate aminotransferase (AST or SGOT), and alanine aminotransferase (ALT or SGPT) should be ≤ 3-times upper limit of normal. Alkaline phosphatase, AST, and ALT ≤ 5-times upper limit of normal is acceptable if liver has tumour involvement.

Dose Adjustments

Dose adjustments at the start of a subsequent cycle should be based on nadir haematologic counts or maximum non-haematologic toxicity from the preceding cycle of therapy. Treatment may be delayed to allow sufficient time for recovery. Upon recovery, patients should be re-treated using the guidelines in Tables 1, 2, and 3, which are applicable for Pemetrexed for Injection 500 mg/vial used as a single agent or in combination with cisplatin.

Table 1. Dose Modification Table for Pemetrexed for Injection 500 mg/vial (as Single Agent or in Combination) and Cisplatin – Haematologic Toxicities

Nadir ANC < 500/mm^3 and nadir platelets ≥ 50,000/mm^3	75% of previous dose (both Pemetrexed for Injection 500 mg/vial and cisplatin)
Nadir platelets < 50,000/mm^3 regardless of nadir ANC	75% of previous dose (both Pemetrexed for Injection 500 mg/vial and cisplatin)
Nadir platelets < 50,000/mm^3 with bleeding[a], regardless of nadir ANC	50% of previous dose (both Pemetrexed for Injection 500 mg/vial and cisplatin)

[a] These criteria meet the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998) definition of ≥ CTC Grade 2 bleeding.

If patients develop non-haematologic toxicities ≥ Grade 3 (excluding neurotoxicity), Pemetrexed for Injection 500 mg/vial should be withheld until resolution to less than or equal to the patient's pre-therapy value. Treatment should be resumed according to the guidelines in Table 2.

Table 2. Dose Modification Table for Pemetrexed for Injection 500 mg/vial (as Single Agent or in Combination) and Cisplatin – Non-Haematologic Toxicities [a, b]

	Dose of Pemetrexed for Injection 500 mg/vial (mg/m^2)	Dose for Cisplatin (mg/m^2)
Any Grade 3 or 4 toxicities except mucositis	75% of previous dose	75% of previous dose
Any diarrhoea requiring hospitalization (irrespective of grade) or Grade 3 or 4 diarrhoea	75% of previous dose	75% of previous dose
Grade 3 or 4 mucositis	50% of previous dose	100% of previous dose

[a] National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

[b] Excluding neurotoxicity

In the event of neurotoxicity, the recommended dose adjustment for Pemetrexed for Injection 500 mg/vial and cisplatin is documented in Table 3. Patients should discontinue therapy if Grade 3 or 4 neurotoxicity is observed.

Table 3. Dose Modification Table for Pemetrexed for Injection 500 mg/vial (as Single Agent or in Combination) and Cisplatin – Neurotoxicity

CTC[a] Grade	Dose of Pemetrexed for Injection 500 mg/vial (mg/m^2)	Dose for Cisplatin (mg/m^2)
0-1	100 % of previous dose	100 % of previous dose
2	100 % of previous dose	50 % of previous dose

[a] National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC v2.0; NCI 1998)

Treatment with Pemetrexed for Injection 500 mg/vial should be discontinued if a patient experiences any haematologic or non-haematologic Grade 3 or 4 toxicity after 2 dose reductions or immediately if Grade 3 or 4 neurotoxicity is observed.

Elderly: In clinical studies, there has been no indication that patients 65 years of age or older are at increased risk of adverse events compared to patients younger than 65 years old. No dose reductions other than those recommended for all patients are necessary.

Paediatric population: There is no relevant use of Pemetrexed for Injection 500 mg/vial in the paediatric population in malignant pleural mesothelioma and non-small cell lung cancer.

Patients with renal impairment (*standard Cockcroft and Gault formula or glomerular filtration rate measured Tc99m DPTA serum clearance method*): Pemetrexed is primarily eliminated unchanged by renal excretion. In clinical studies, patients with creatinine clearance of ≥ 45mL/min required no dose adjustments other than those recommended for all patients. There are insufficient data on the use of pemetrexed in patients with creatinine clearance below 45mL/min; therefore, the use of pemetrexed is not recommended (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

Patients with hepatic impairment: No relationships between AST (SGOT), ALT (SGPT), or total bilirubin and pemetrexed pharmacokinetics were identified. However, patients with hepatic impairment, such as bilirubin > 1.5- times the upper limit of normal and/or aminotransferase > 3.0-times the upper limit of normal (hepatic metastases absent) or > 5.0-times the upper limit of normal (hepatic metastases present), have not been specifically studied.

Method of administration

For Precautions to be taken before handling or administering Pemetrexed for Injection 500 mg/vial, see **DIRECTION FOR USE**.

Pemetrexed for Injection 500 mg/vial should be administered as an intravenous infusion over 10 minutes on the first day of each 21-day cycle. For instructions on reconstitution and dilution of Pemetrexed for Injection 500 mg/vial before administration, see **DIRECTION FOR USE**.

DIRECTIONS FOR USE:

1. Use aseptic technique during the reconstitution and further dilution of pemetrexed for intravenous infusion administration.
2. Calculate the dose and the number of Pemetrexed for Injection 500 mg/vial vials needed. Each vial contains an excess of pemetrexed to facilitate delivery of label amount.
3. Reconstitute 500mg vials with 20mL of 9mg/mL sodium chloride injection (0.9%), without preservative, resulting in a solution containing 25mg/mL pemetrexed. Gently swirl each vial until the powder is completely dissolved. The resulting solution is clear and ranges in colour from colourless to yellow or green-yellow without adversely affecting product quality. The pH of the reconstituted solution is between 6.6 and 7.8. **Further dilution is required.**
4. The appropriate volume of reconstituted pemetrexed solution must be further diluted to 100mL with 9mg/mL sodium chloride injection (0.9%), without preservative, and administered as an intravenous infusion over 10 minutes.
5. Pemetrexed infusion solutions prepared as directed above are compatible with polyvinyl chloride- and polyolefinlined administration sets and infusion bags.
6. Parenteral medicinal products must be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. If particulate matter is observed, do not administer.
7. Pemetrexed solutions are for single use only. Any unused medicinal product or waste material must be disposed of in accordance with local requirements.

Preparation and administration precautions: As with other potentially toxic anti-cancer agents, care should be exercised in the handling and preparation of pemetrexed infusion solutions. The use of gloves is recommended. If a pemetrexed solution contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. If pemetrexed solutions contact the mucous membranes, flush thoroughly with water. Pemetrexed is not a vesicant. There is not a specific antidote for extravasation of pemetrexed. There have been few reported cases of pemetrexed extravasation, which were not assessed as serious by the investigator. Extravasation should be managed by local standard practice as with other non-vesicants.

CONTRA-INDICATIONS:

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section List of **EXCIPIENTS**.

Breast-feeding (see **FERTILITY, PREGNANCY** and **LACTATION**).

Concomitant yellow fever vaccine (see **DRUGS INTERACTIONS**).

WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE:

Pemetrexed can suppress bone marrow function as manifested by neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia (or pancytopenia) (see **ADVERSE REACTIONS**). Myelosuppression is usually the dose-limiting toxicity. Patients should be monitored for myelosuppression during therapy and pemetrexed should not be given to patients until absolute neutrophil count (ANC) returns to ≥ 1,500 cells/mm^3 and platelet count returns to ≥ 100,000 cells/mm^3. Dose reductions for subsequent cycles are based on nadir ANC, platelet count, and maximum non-haematologic toxicity seen from the previous cycle (see **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**).

Less toxicity and reduction in Grade 3/4 haematologic and non-haematologic toxicities, such as neutropenia, febrile neutropenia, and infection with Grade 3/4 neutropenia, were reported when pre-treatment with folic acid and vitamin B_{12} was administered. Therefore, all patients treated with pemetrexed must be instructed to take folic acid and vitamin B_{12} as a prophylactic measure to reduce treatment-related toxicity (see **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**).

Skin reactions have been reported in patients not pre-treated with a corticosteroid. Pre-treatment with dexamethasone (or equivalent) can reduce the incidence and severity of skin reactions (see **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**).

An insufficient number of patients has been studied with creatinine clearance of below 45mL/min. Therefore, the use of pemetrexed in patients with creatinine clearance of <45mL/min is not recommended (see **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**).

Patients with mild to moderate renal insufficiency (creatinine clearance from 45 to 79mL/min) should avoid taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as ibuprofen, and acetylsalicylic acid (>1.3g daily) for 2 days before, on the day of, and 2 days following pemetrexed administration (see **DRUGS INTERACTIONS**).

In patients with mild to moderate renal insufficiency eligible for pemetrexed therapy, NSAIDs with long elimination half -lives should be interrupted for at least 5 days prior to, on the day of, and at least 2 days following pemetrexed administration (see **DRUGS INTERACTIONS**).

Serious renal events, including acute renal failure, have been reported with pemetrexed alone or in association with other chemotherapeutic agents. Many of the patients in whom these occurred had underlying risk factors for the development of renal events, including dehydration or pre-existing hypertension or diabetes.

Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular necrosis were also reported in post marketing setting with pemetrexed alone or with other chemotherapeutic agents. Most of these events resolved after pemetrexed withdrawal. Patients should be monitored for acute tubular necrosis and decreased renal function and signs and symptoms of nephrogenic diabetes insipidus (e.g. hypernatraemia).

The effect of third-space fluid, such as pleural effusion or ascites, on pemetrexed is not fully defined. In study of pemetrexed in solid tumour patients with stable third-space fluid demonstrated no difference in pemetrexed dose normalised plasma concentrations or clearance compared to patients without third-space fluid collections. Thus, drainage of third-space fluid collection prior to pemetrexed treatment should be considered, but may not be necessary.

Due to the gastrointestinal toxicity of pemetrexed given in combination with cisplatin, severe dehydration has been observed. Therefore, patients should receive adequate anti-emetic treatment and appropriate hydration prior to and/or after receiving treatment.

Serious cardiovascular events, including myocardial infarction and cerebrovascular events, have been uncommonly reported during clinical studies with pemetrexed, usually when given in combination with another cytotoxic agent.

Most of the patients in whom these events have been observed had pre-existing cardiovascular risk factors (see **ADVERSE REACTIONS**).

Immunodepressed status is common in cancer patients. As a result, concomitant use of live attenuated vaccines is not recommended (see **CONTRA-INDICATIONS** and **DRUGS INTERACTIONS**).

Pemetrexed can have genetically damaging effects. Sexually mature males are advised not to father a child during the treatment and up to 6 months thereafter. Contraceptive measures or abstinence are recommended. Owing to the possibility of pemetrexed treatment causing irreversible infertility, men are advised to seek counselling on sperm storage before starting treatment.

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment with pemetrexed (see **FERTILITY, PREGNANCY** and **LACTATION**).

Cases of radiation pneumonitis have been reported in patients treated with radiation either prior, during, or subsequent to their pemetrexed therapy. Particular attention should be paid to these patients, and caution exercised with use of other radio sensitising agents.

Cases of radiation recall have been reported in patients who received radiotherapy weeks or years previously.

500mg vial: This medicinal product contains approximately sodium hydroxide may have been added to adjust pH. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, it has been reported that pemetrexed may cause fatigue. Therefore, patients should be cautioned against driving or operating machines if this event occurs.

INCOMPATIBILITIES:

Pemetrexed is physically incompatible with diluents containing calcium, including lactated Ringer's injection and Ringer's injection. In the absence of other compatibility studies this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

DRUG INTERACTIONS:

Pemetrexed is mainly eliminated unchanged renally by tubular secretion and to a lesser extent by glomerular filtration. Concomitant administration of nephrotoxic drugs (e.g., aminoglycoside, loop diuretics, platinum compounds, cyclosporin) could potentially result in delayed clearance of pemetrexed. This combination should be used with caution. If necessary, creatinine clearance should be closely monitored.

Concomitant administration of substances that are also tubularly secreted (e.g., probenecid, penicillin) could potentially result in delayed clearance of pemetrexed. Caution should be made when these drugs are combined with pemetrexed. If necessary, creatinine clearance should be closely monitored.

In patients with normal renal function (creatinine clearance ≥ 80mL/min), high doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, such as ibuprofen > 1600mg/day) and acetylsalicylic acid at higher doses (≥ 1.3g daily) may decrease pemetrexed elimination and, consequently, increase the occurrence of pemetrexed adverse events. Therefore, caution should be made when administering higher doses of NSAIDs or acetylsalicylic acid, concurrently with pemetrexed to patients with normal function (creatinine clearance ≥ 80mL/min).

In patients with mild to moderate renal insufficiency (creatinine clearance from 45 to 79mL/min), the concomitant administration of pemetrexed with NSAIDs (e.g., ibuprofen) or acetylsalicylic acid at higher doses should be avoided for 2 days before, on the day of, and 2 days following pemetrexed administration (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

In the absence of data regarding potential interaction with NSAIDs having longer half-lives such as piroxicam or rofecoxib, the concomitant administration with pemetrexed in patients with mild to moderate renal insufficiency should be interrupted for at least 5 days prior to, on the day of, and at least 2 days following pemetrexed administration (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**). If concomitant administration of NSAIDs is necessary, patients should be monitored closely for toxicity, especially myelosuppression and gastrointestinal toxicity.

Pemetrexed undergoes limited hepatic metabolism. Results from *in vitro* studies with human liver microsomes indicated that pemetrexed would not be predicted to cause clinically significant inhibition of the metabolic clearance of drugs metabolised by CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, and CYP1A2.

Interactions Common to all Cytotoxics:

Due to the increased thrombotic risk in patients with cancer, the use of anticoagulation treatment is frequent. The high intra-individual variability of the coagulation status during diseases and the possibility of interaction between oral anticoagulants and anti-cancer chemotherapy require increased frequency of INR (International Normalised Ratio) monitoring, if it is decided to treat the patient with oral anticoagulants.

Concomitant Use Contraindicated:

Yellow fever vaccine: Risk of fatal generalised vaccinale disease (see **CONTRA-INDICATIONS**).

Concomitant Use Not Recommended:

Live attenuated vaccines (except yellow fever, for which concomitant use is contraindicated): Risk of systemic, possibly fatal, disease. The risk is increased in subjects who are already immunosuppressed by their underlying disease. Use an inactivated vaccine where it exists (poliomyelitis) (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

FERTILITY PREGNANCY AND LACTATION:

Contraception in males and females

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment with pemetrexed. Pemetrexed can have genetically damaging effects. Sexually mature males are advised not to father a child during the treatment, and up to 6 months thereafter. Contraceptive measures or abstinence are recommended.

Pregnancy

There are no data from the use of pemetrexed in pregnant women; but pemetrexed, like other anti-metabolites, is suspected to cause serious birth defects when administered during pregnancy. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section Preclinical safety data). Pemetrexed should not be used during pregnancy unless clearly necessary, after a careful consideration of the needs of the mother and the risk for the foetus (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

Breast-feeding

It is not known whether pemetrexed is excreted in human milk, and adverse reactions on the suckling child cannot be excluded. Breast-feeding must be discontinued during pemetrexed therapy (see **CONTRA-INDICATIONS**).

Fertility

Owing to the possibility of pemetrexed treatment causing irreversible infertility, men are advised to seek counselling on sperm storage before starting treatment.

ADVERSE REACTIONS:

Summary of the safety profile

The most commonly reported undesirable effects related to pemetrexed, whether used as monotherapy or in combination, are bone marrow suppression manifested as anaemia, neutropenia, leucopenia, thrombocytopenia; and gastrointestinal toxicities, manifested as anorexia, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, pharyngitis, mucositis, and stomatitis. Other undesirable effects include renal toxicities, increased aminotransferases, alopecia, fatigue, dehydration, rash, infection/sepsis and neuropathy. Rarely seen events include Stevens-Johnson syndrome and Toxic epidermal necrolysis.

Tabulated list of adverse reactions

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects that have been reported in >5% of 168 patients with mesothelioma who were randomised to receive cisplatin and pemetrexed, and 163 patients with mesothelioma randomised to receive single-agent cisplatin. In both treatment arms, these chemonaive patients were fully supplemented with folic acid and vitamin B_{12}.

Adverse Reactions

Frequency estimate: Very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 and < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 and < 1/100), rare (≥ 1/10,000 and < 1/1,000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from available data – spontaneous reports).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Frequency	Event*	Pemetrexed/ Cisplatin (N = 168)		Cisplatin (N = 163)	
			All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)	All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutrophils/ Granulocytes decreased	56.0	23.2	13.5	3.1
		Leucocytes decreased	53.0	14.9	16.6	0.6
		Haemoglobin decreased	26.2	4.2	10.4	0.0
		Platelets decreased	23.2	5.4	8.6	0.0
Metabolism and nutrition disorders	Common	Dehydration	6.5	4.2	0.6	0.6
Nervous system disorders	Very common	Neuropathy-sensory	10.1	0.0	9.8	0.6
	Common	Taste disturbance	7.7	0.0***	6.1	0.0***
Eye disorders	Common	Conjunctivitis	5.4	0.0	0.6	0.0
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea	16.7	3.6	8.0	0.0
		Vomiting	56.5	10.7	49.7	4.3
		Stomatitis/ Pharyngitis	23.2	3.0	6.1	0.0
		Nausea	82.1	11.9	76.7	5.5
		Anorexia	20.2	1.2	14.1	0.6
		Constipation	11.9	0.6	7.4	0.6
	Common	Dyspepsia	5.4	0.6	0.6	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash	16.1	0.6	4.9	0.0
		Alopecia	11.3	0.0***	5.5	0.0***
Renal and urinary disorders	Very common	Creatinine elevation	10.7	0.6	9.8	1.2
		Creatinine clearance decreased**	16.1	0.6	17.8	1.8
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	47.6	10.1	42.3	9.2

* Refer to National Cancer Institute CTC version 2 for each grade of toxicity except the term "creatinine clearance decreased".

** Which is derived from the term "renal/genitourinary other".

*** According to National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), taste disturbance and alopecia should only be reported as Grade 1 or 2.

For the purpose of this table a cut off of 5% was used for inclusion of all events where the reporter considered a possible relationship to pemetrexed and cisplatin.

Clinically relevant CTC toxicities that were reported in ≥ 1% and ≤ 5% of the patients that were randomly assigned to receive cisplatin and pemetrexed include: renal failure, infection, pyrexia, febrile neutropenia, increased AST, ALT, and GGT, urticaria and chest pain.

Clinically relevant CTC toxicities that were reported in < 1% of the patients that were randomly assigned to receive cisplatin and pemetrexed include arrhythmia and motor neuropathy.

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects that have been reported in > 5% of 265 patients randomly assigned to receive single-agent pemetrexed with folic acid and vitamin B_{12} supplementation, and 276 patients randomly assigned to receive single-agent docetaxel. All patients were diagnosed with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer and received prior chemotherapy.

System organ class	Frequency	Event*	Pemetrexed (N = 265)		Docetaxel (N = 276)	
			All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)	All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutrophils/ Granulocytes decreased	10.9	5.3	45.3	40.2
		Leucocytes decreased	12.1	4.2	34.1	27.2
		Haemoglobin decreased	19.2	4.2	22.1	4.3
	Common	Platelets decreased	8.3	1.9	1.1	0.4
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea	12.8	0.4	24.3	2.5
		Vomiting	16.2	1.5	12.0	1.1
		Stomatitis/ Pharyngitis	14.7	1.1	17.4	1.1
		Nausea	30.9	2.6	16.7	1.8
		Anorexia	21.9	1.9	23.9	2.5
	Common	Constipation	5.7	0.0	4.0	0.0
Hepatobiliary disorders	Common	SGPT (ALT) elevation	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST) elevation	6.8	1.1	0.7	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash/ desquamation	14.0	0.0	6.2	0.0
	Common	Pruritus	6.8	0.4	1.8	0.0
		Alopecia	6.4	0.4***	37.7	2.2***
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	34.0	5.3	35.9	5. 4
	Common	Fever	8.3	0.0	7.6	0.0

*Refer to National Cancer Institute CTC version 2 for each grade of toxicity.

**According to National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), alopecia should only be reported as Grade 1 or 2.

For the purpose of this table a cut off of 5% was used for inclusion of all events where the reporter considered a possible relationship to pemetrexed.

Clinically relevant CTC toxicities that were reported in ≥ 1% and ≤ 5% of the patients that were randomly assigned to pemetrexed include: infection without neutropenia, febrile neutropenia, allergic reaction/hypersensitivity, increased creatinine, motor neuropathy, sensory neuropathy, erythema multiforme, and abdominal pain.

Clinically relevant CTC toxicities that were reported in < 1% of the patients that were randomly assigned to pemetrexed include supraventricular arrhythmias.

Clinically relevant Grade 3 and Grade 4 laboratory toxicities were similar between integrated Phase 2 results from three single-agent pemetrexed studies (N = 164) and the Phase 3 single-agent pemetrexed study described above, with the exception of neutropenia (12.8% versus 5.3%, respectively) and alanine aminotransferase elevation (15.2% versus 1.9%, respectively). These differences were likely due to differences in the patient population, since the Phase 2 studies included both chemonaive and heavily pre-treated breast cancer patients with pre-existing liver metastases and/or abnormal baseline liver function tests.

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects considered possibly related to study drug that have been reported in > 5% of 839 patients with NSCLC who were randomised to receive cisplatin and pemetrexed and 830 patients with NSCLC who were randomised to receive cisplatin and gemcitabine. All patients received study therapy as initial treatment for locally advanced or metastatic NSCLC and patients in both treatment groups were fully supplemented with folic acid and vitamin B_{12}.

System organ class	Frequency	Event**	Pemetrexed/Cisplatin (N = 839)		Gemcitabine/Cisplatin (N = 830)	
			All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)	All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Haemoglobin decreased	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		Neutrophils/ Granulocytes decreased	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
		Leucocytes decreased	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		Platelets decreased	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
Nervous system disorders	Common	Neuropathy-sensory	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		Taste disturbance	8.1	0.0***	8.9	0.0***
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		Vomiting	39.7	6.1	35.5	6.1
		Anorexia	26.6	2.4*	24.2	0.7*
		Constipation	21.0	0.8	19.5	0.4
		Stomatitis/ Pharyngitis	13.5	0.8	12.4	0.1
		Diarrhoea without colostomy	12.4	1.3	12.8	1.6
	Common	Dyspepsia/ heartburn	5.2	0.1	5.9	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Alopecia	11.9*	0***	21.4*	0.5***
	Common	Rash / desquamation	6.6	0.1	8.0	0.5
Renal and urinary disorders	Very common	Creatinine elevation	10.1*	0.8	6.9*	0.5
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	42.7	6.7	44.9	4.9

*p-values < 0.05 comparing pemetrexed/cisplatin to gemcitabine/cisplatin, using Fisher Exact test.

**Refer to National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) for each Grade of Toxicity.

***According to National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998), taste disturbance and alopecia should only be reported as Grade 1 or 2.

For the purpose of this table, a cut off of 5% was used for inclusion of all events where the reporter considered a possible relationship to pemetrexed and cisplatin.

Clinically relevant toxicity that was reported in ≥ 1% and ≤ 5% of the patients that were randomly assigned to receive cisplatin and pemetrexed include: AST increase, ALT increase, infection, febrile neutropenia, renal failure, pyrexia, dehydration, conjunctivitis, and creatinine clearance decrease.

Clinically relevant toxicity that was reported in < 1% of the patients that were randomly assigned to receive cisplatin and pemetrexed include: GGT increase, chest pain, arrhythmia, and motor neuropathy.

Clinically relevant toxicities with respect to gender were similar to the overall population in patients receiving pemetrexed plus cisplatin.

The table below provides the frequency and severity of undesirable effects considered possibly related to study drug that have been reported in > 5% of 800 patients randomly assigned to receive single-agent pemetrexed and 402 patients randomly assigned to receive placebo in the single-agent pemetrexed maintenance (JMEN: N= 663) and continuation pemetrexed maintenance (PARAMOUNT: N=539) studies. All patients were diagnosed with Stage IIIB or IV NSCLC and had received prior platinum-based chemotherapy. Patients in both study arms were fully supplemented with folic acid and vitamin B_{12}.

System organ class	Frequency	Event*	Pemetrexed*** (N = 800)		Placebo*** (N = 402)	
			All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)	All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Haemoglobin decreased	18.0	4.5	5.2	0.5
	Common	Leucocytes decreased	5.8	1.9	0.7	0.2
		Neutrophils decreased	8.4	4.4	0.2	0.0
Nervous system disorders	Common	Neuropathy-sensory	7.4	0.6	5.0	0.2
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea	17.3	0.8	4.0	0.2
		Anorexia	12.8	1.1	3.2	0.0
	Common	Vomiting	8.4	0.3	1.5	0.0
		Mucositis/ Stomatitis	6.8	0.8	1.7	0.0
Hepatobiliary disorders	Common	ALT (SGPT) elevation	6.5	0.1	2.2	0.0
		AST (SGOT) elevation	5.9	0.0	1.7	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	common	Rash/ desquamation	8.1	0.1	3.7	0.0
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	24.1	5.3	10.9	0.7
	Common	Pain	7.6	0.9	4.5	0.0
		Oedema	5.6	0.0	1.5	0.0
Renal disorders	Common	Renal disorders****	7.6	0.9	1.7	0.0

Abbreviations: 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.

*Definition of frequency terms: Very common - ≥ 10%; Common - > 5% and < 10%. For the purpose of this table, a cut off of 5% was used for inclusion of all events where the reporter considered a possible relationship to pemetrexed.

**Refer to NCI CTCAE Criteria (Version 3.0; NCI 2003) for each grade of toxicity. The reporting rates shown are according to CTCAE version 3.0.

***Integrated adverse reactions table combines the results of the JMEN pemetrexed maintenance (N=663) and PARAMOUNT continuation pemetrexed maintenance (N=539) studies.

**** Combined term includes increased serum/blood creatinine, decreased glomerular filtration rate, renal failure and renal/genitourinary- other.

Clinically relevant CTC toxicity of any grade that was reported in ≥1% and ≤5% of the patients that were randomly assigned to pemetrexed include: febrile neutropenia, infection, decreased platelets, diarrhoea, constipation, alopecia, pruritus/itching, fever (in the absence of neutropenia), ocular surface disease (including conjunctivitis), increased lacrimation, dizziness and motor neuropathy.

Clinically relevant CTC toxicity that was reported in <1% of the patients that were randomly assigned to pemetrexed include: allergic reaction/hypersensitivity, erythema multiforme, supraventricular arrhythmia and pulmonary embolism.

Safety was assessed for patients who were randomised to receive pemetrexed (N=800). The incidence of adverse reactions was evaluated for patients who received ≤6 cycles of pemetrexed maintenance (N=519), and compared to patients who received >6 cycles of pemetrexed (N=281). Increases in adverse reactions (all grades) were observed with longer exposure. A significant increase in the incidence of possibly study-drug-related Grade 3/4 neutropenia was observed with longer exposure to pemetrexed (≤6 cycles: 3.3%, >6 cycles: 6.4%: p=0.046). No statistically significant differences in any other individual Grade 3/4/5 adverse reactions were seen with longer exposure.

Serious cardiovascular and cerebrovascular events, including myocardial infarction, angina pectoris, cerebrovascular accident, and transient ischaemic attack, have been uncommonly reported during clinical studies with pemetrexed, usually when given in combination with another cytotoxic agent. Most of the patients in whom these events have been observed had pre-existing cardiovascular risk factors.

Rare cases of hepatitis, potentially serious, have been reported during clinical studies with pemetrexed.

Pancytopenia has been uncommonly reported during clinical trials with pemetrexed.

In clinical trials, cases of colitis (including intestinal and rectal bleeding, sometimes fatal, intestinal perforation, intestinal necrosis and typhlitis) have been reported uncommonly in patients treated with pemetrexed.

In clinical trials, cases of interstitial pneumonitis with respiratory insufficiency, sometimes fatal, have been reported uncommonly in patients treated with pemetrexed.

Uncommon cases of oedema have been reported in patients treated with pemetrexed.

Oesophagitis/ radiation oesophagitis has been uncommonly reported during clinical trials with pemetrexed.

Sepsis, sometimes fatal, has been commonly reported during clinical trials with pemetrexed.

During post-marketing surveillance, the following adverse reactions have been reported in patients treated with pemetrexed:

Uncommon cases of acute renal failure have been reported with pemetrexed alone or in association with other chemotherapeutic agents (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular necrosis have been reported in post marketing setting with an unknown frequency.

Uncommon cases of radiation pneumonitis have been reported in patients treated with radiation either prior, during or subsequent to their pemetrexed therapy (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

Rare cases of radiation recall have been reported in patients who have received radiotherapy previously (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**).

Uncommon cases of peripheral ischaemia leading sometimes to extremity necrosis have been reported.

Rare cases of bullous conditions have been reported including Stevens-Johnson syndrome and Toxic epidermal necrolysis which in some cases were fatal.

Rarely, immune-mediated haemolytic anaemia has been reported in patients treated with pemetrexed.

Rare cases of anaphylactic shock have been reported.

Erythematous oedema mainly of the lower limbs has been reported with an unknown frequency.

OVERDOSE:

Erythematous oedema mainly of the lower limbs has been reported with an unknown frequency.

Reported symptoms of overdose include neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, mucositis, sensory polyneuropathy, and rash. Anticipated complications of overdose include bone marrow suppression as manifested by neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia. In addition, infection with or without fever, diarrhoea, and/or mucositis may be seen. In the event of suspected overdose, patients should be monitored with blood counts and should receive supportive therapy as necessary. The use of calcium folinate/folinic acid in the management of pemetrexed overdose should be considered.

AVAILABILITY:

Pack size – 1 Vial in a carton.

STORAGE:

Do not store above 30°C.

SHELF-LIFE:

Unopened Vial: 24 months from the date of manufacture.

Reconstituted and infusion solutions:

When prepared as directed, reconstituted and infusion solutions of Pemetrexed for Injection 500 mg/vial contain no antimicrobial preservatives. Chemical and physical in-use stability of reconstituted and infusion solutions of pemetrexed were demonstrated for 24 hours when stored below 30°C and 2 to 8°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would not be longer than 24 hours when stored below 30°C and 2 to 8°C.

DATE OF PUBLICATION/REVIEW: August, 2018

MANUFACTURER AND MA HOLDER:

Mylan Laboratories Limited [OTL],
Plot No. 284-B,
Bommasandra - Jigani Link Road,
Industrial Area, Anekal Taluk,
Bangalore - 560 105, India.

1xxxxxx

بيمكانت
بيميتريكسيد للحقن
500 مج / حبابة معدة للحقن

التركيب النوعي والكمي
تحتوي كل حبابة معدة للحقن على بيميتريكسيد ثنائي الصوديوم بما يعادل 500 مج بيميتريكسيد.

سواغ
مانيتول، وحمض الهيدروكلوريك، وهيدروكسيد الصوديوم.

وصف المنتج
كعك مجفف بالتجميد أو صلب يتراوح لونه بين الأبيض و الأصفر الفاتح أو الأخضر المصفر، معبأ في حبابة معدة للحقن صوان مع ختم ألمينيوم و سدادة مطاطية

علم العقاقير
الخصائص الديناميكية الدوائية
المجموعة الدوائية العلاجية: نظائر حمض الفوليك. نظام التصنيف الكيميائي العلاجي التشريحي (إيه.تي.سي): L01BA04.
آلية العمل
عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن (بيميتريكسيد)، هو عبارة عن عامل مضاد للسرطان، مضاد للفولات، متعدد الاستهداف؛ والذي يؤدي وظيفته من خلال تعطيل عمليات الاستقلاب المعتمدة بشكل حاسم على الفولات، والتي تعتبر أساسية لعملية استنساخ الخلية.

أوضحت الدراسات المختبرية، أن عقار بيميتريكسيد يتصرف كمضاد للفولات و ذلك من خلال تثبيط إنزيم سنثار الثيميديلات (تي.إس)، وإنزيم اختزال ثنائي هيدرو الفولات (دي.إتش.إف.آر)، والإنزيم الناقل للفورميل ريبونوكْليُوتيد جليسيناميد (جي.إيه.آر.إف.تي)؛ وهي عبارة عن الأنزيمات الرئيسية المعتمدة على الفولات، للتخليق البيولوجي للجزيئات المركبة من الجزيئات البسيطة (دي نوفو)، لنكليوتيد الثيميدين والبورين. يتم نقل عقار بيميتريكسيد إلى داخل الخلية؛ وذلك عن طريق كل من حامل الفولات المختزل، وكذلك عن طريق أنظمة نقل بروتين ربط غشاء الفولات. يتحول العقار - بمجرد دخوله في الخلية - بشكل سريع وفعال إلى اشكال البوليجلوتاميت، وذلك بواسطة الإنزيمات مُخَلِّقَةُ الفوليبوليجلوتاميت. يتم الاحتفاظ باشكال البوليجلوتاميت في الخلايا، بل وتصبح مثبطات أكثر فعالة من إنزيم سنثاز الثيميديلات (تي.إس)، والإنزيم الناقل للفورميل ريبونوكْليُوتيد جليسيناميد (جي.إيه.آر.إف.تي) الـ "بوليجلوماتيشين" (إضافة العديد من بقايا حمض الجلوميك، إلى الجزيء، وذلك من خلال عملية إنزيمية) هي عملية تعتمد على الوقت والتركيز، والتي تتم في خلايا الورم، كما تحدث بدرجة أقل في الخلايا العادية. تتميز المُسْتَقْلَبات التي تعرضت لعملية الـ "بوليجلوماتيشين" ، بعمر نصفي أطول داخل الخلايا، بما ينتج عن ذلك من تأثير ممتد للعقار في الخلايا السرطانية.

تنازلت الوكالة الأوروبية للأدوية، عن الالتزام المتعلق بتقديم نتائج الدراسات ذات الصلة باستعمال عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، مع جميع المجموعات الفرعية من الأطفال، ممن يتلقون علاجاً وفقاً لدواعي الاستعمال المؤكدة (راجع **الجرعات وطرق إعطاءالدواء**, جدول).

خصائص الحركيات الدوائية
تم تقييم خصائص الحركيات الدوائية لعقار بيميتريكسيد، بالنسبة لـ 426 مريض بالسرطان، ممن يعانون من مجموعة متنوعة من الأورام الصلبة؛ وذلك في عَقِب إعطاء جرعة أحادية من العقار، حيث كانت تلك الجرعات تتراوح ما بين 0.2 إلى 838 مج/م^2، والتي تم تسريبها (تنقيطها) على امتداد فترة زمنية مدتها 10 دقائق. كان لعقار بيميتريكسيد حالة ثبات لحجم التوزيع تساوي 9 لتر/م^2. أوضحت الدراسات المختبرية أن عقار بيميتريكسيد يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة في حدود 81%. لم يتأثر ذلك الارتباط بشكل ملحوظ، بسبب تغير درجة الاختلال الكُلوي. يخضع عقار بيميتريكسيد لعملية استقلاب محدودة في الكبد. يتم التخلص من عقار بيميتريكسيد عن طريق البول بشكل أساسي؛ حيث يتم التخلص - بدون تغيير - من نسبة تتراوح ما بين 70 - 90% من الجرعة المُعْطاة، وذلك في خلال الـ 24 ساعة الأولى بعد إعطاء العقار. أوضحت الدراسات المعملية أنه يتم إفراز عقار بيميتريكسيد - بشكل فعال - بواسطة الـ"أو.إيه.تي3" (ناقل الأنيون العضوي).

المعدل الكلي للتصفية الجهازية لعقار بيميتريكسيد هي 91.8 مليلتر/دقيقة؛ كما أن العمر النصفي للتخلص من البلازما هو 3.5 ساعة؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين يتمتعون بوظائف كُلى عادية (تصفية الكرياتينين 95 مليلتر/دقيقة). كانت الفروق الفردية بين المرضى، فيما يتعلق بتصفية الكرياتينين متوسطة، حيث بلغت 19.3%. ازداد التعرض الكلي الجهازي لعقار بيميتريكسيد (منطقة أسفل المنحنى "إيه.يو.سي")، وكذلك أقصى تركيز للبلازما؛ وذلك بشكل متناسب مع الجرعة المُعْطاة. تكون الحركيات الدوائية لعقار بيميتريكسيد ثابتة، وذلك على امتداد دورات علاجية متعددة.

لا تتأثر الحركيات الدوائية لعقار بيميتريكسيد، بالتناول المتزامن لعقار السيسبلاتين. لا يؤثر تناول حمض الفوليك عن طريق الفم، ولا الحقن عن طريق العضل لفيتامين ب$_{12}$ ، في الحركيات الدوائية لعقار بيميتريكسيد.

بيانات الأمان في المرحلة قبل الإكلينيكية
ترتب على إعطاء عقار بيميتريكسيد للفئران الحوامل؛ انخفاض فرصة بقاء الجنين، وانخفاض وزن الجنين، وعدم اكتمال تكون العظام لبعض التركيبات الهيكلية، بالإضافة إلى الحَنَكُ المَشْقوق.
ترتب على إعطاء عقار بيميتريكسيد لذكور الفئران؛ ظهور حالات من السمية الإنجابية، والتي كان من سماتها انخفاض معدلات الخصوبة، وضمور الخصية. تلاحظ - في إحدى الدراسات التي أجريت على كلب بيجل، من خلال حقن بُلْعَة عن طريق الوريد لمدة 9 شهور؛ وجود مستجدات بالنسبة للخصية (تدهور/ تنخر في الظهارة المنوية). يشير ذلك إلى تناول عقار بيميتريكسيد يمكن أن يُضْعِف من خصوبة الذكور. لم يتم التحقق من تأثير عقار بيميتريكسيد على خصوبة الإناث.
لم يكن عقار بيميتريكسيد مُطَفِّراً، سواء في الاختبار المعملي الخاصة بانحراف الكروموسوم في خلايا مبيض الهامستر الصيني، أو في اختبار أميس. أظهر عقار بيميتريكسيد قدرته كمُكَسِّر للصبغات، في اختبار النواة الصغيرة في الأحياء، في الفئران.
لم يتم إجراء دراسات لتقييم احتمالات التسرطن ذات الصلة باستعمال عقار بيميتريكسيد.

المؤشرات العلاجية
وَرَمُ المُتَوَسِّطَة الجَنْبِيّ الخبيث:
يوصف بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، في توليفة مع السيسبلاتين؛ وذلك بغرض المرضى الذين لم يتلقوا علاجاً كيميائياً من قبل، والذين يعانون من وَرَمُ المُتَوَسِّطَة الجَنْبِيّ الخبيث، غير القابل للاستئصال.

سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة:
يوصف عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، في توليفة مع السيسبلاتين؛ وذلك كخط العلاج الأول للمرضى المصابين بسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، سواء النوع المتقدم موضعياً أو النوع النقيلي (المنتشر في أجزاء أخرى من الجسم) "إن.إس.سي.إل.سي"، بخلاف هيستولوجيا الخَلِيَّةُ الحَرْشَفِيَّة (راجع **الخصائص الصيدلانية الديناميكية**).
يوصف عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن كمُعَالَجَةُ أُحَادِيَّةُ، بغرض توفير المُعالَجَةُ الصائِنَة للمرضى المصابين بسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، سواء النوع المتقدم موضعياً أو النوع النقيلي (إن.إس.سي.إل.سي)، بخلاف هيستولوجيا الخَلِيَّةُ الحَرْشَفِيَّة؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين لم تحقق حالتهم المرضية تقدماً، بعد تلقي العلاج الكيميائي القائم على البلاتينيوم (راجع **الخصائص الصيدلانية الديناميكية**).
يوصف عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، في توليفة مع السيسبلاتين؛ وذلك كمُعَالَجَةُ أُحَادِيَّةُ للمرضى، وكخط العلاج الثاني للمرضى المصابين بسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، سواء النوع المتقدم موضعياً أو النوع النقيلي، بخلاف هيستولوجيا الخَلِيَّةُ الحَرْشَفِيَّة (راجع **الخصائص الصيدلانية الديناميكية**).

الجرعة الموصى
جرعات الدواء
يجب حقن عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن - وبشكل حصري - تحت إشراف طبيب مؤهل في مجال استعمال العلاج الكيميائي المضاد للسرطان.

عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن في توليفة مع السيسبلاتين
الجرعة الموصى بها من عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن هي 500 مج/م^2 من مساحة سطح الجسم (بي.إس.إيه) ، ويتم حقنها على شكل تسريب (تنقيط) وريدي، يستغرق 10 دقائق؛ وذلك في اليوم الأول، من كل دورة علاجية مدتها 21 يوماً. الجرعة الموصى بها من عقار السيسبلاتين هي75 مج/م^2 (بي.إس.إيه)، ويتم حقنها على شكل تسريب (تنقيط) وريدي، يستغرق ساعتين، بعد حوالي 30 دقيقة من الانتهاء من تسريب عقار بيميتريكسيد؛ وذلك في اليوم الأول، من كل دورة علاجية مدتها 21 يوماً. يجب أن يتلقى المرضى علاجاً مناسباً مُضاداً للقَيء، بالإضافة إلى استعمال ماهة ملائم؛ وذلك قبل و/أو بعد تلقي عقار السيسبلاتين.

عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن كعلاج أحادي
الجرعة الموصى بها من عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، بالنسبة للمرضى الذين يُعالَجون من سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، بعد العلاج الكيميائي المسبق، هي 500 مج//م^2 من مساحة سطح الجسم (بي.إس.إيه)، ويتم حقنها على شكل تسريب (تنقيط) وريدي، يستغرق 10 دقائق؛ وذلك في اليوم الأول، من كل دورة علاجية مدتها 21 يوماً.

نظام ما قبل العلاج
للحد من حدوث التفاعلات الجلدية، والتخفيف من شدتها؛ فإنه الأمر يتطلب إعطاء أحد الكورتيكوستيرويدات؛ وذلك في اليوم السابق على إعطاء عقار بيميتريكسيد، وفي يوم إعطاء العقار وكذلك في اليوم التالي لإعطاء العقار. يجب أن تكون جرعة الكورتيكوستيرويد مكافئة لـ 4 مج من الديكساميثازون، والتي يتم تناولها مرتين يومياً عن طريق الفم (راجع**التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال**).
يتناول المريض المُعالَج باستعمال عقار بيميتريكسيد، مكملات من الفيتامين؛ وذلك للحد من سُمية العقار (راجع**التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال**). يجب أن يتناول المرضى - بشكل يومي - حمض الفوليك عن طريق الفم، أو مجموعة من الفيتامينات المتعددة، والتي من بينها حمض الفوليك (350 - 1000 ميكروجرام). يجب أن يتناول المرضى خمس جرعات على الأقل من حمض الفوليك؛ وذلك في خلال الأيام السبعة السابقة على تناول الجرعة الأولى من عقار بيميتريكسيد؛ كما يجب أن تستمر الجرعات طوال المسار العلاجي، وكذلك لمدة 21 يوم بعد تناول الجرعة الأخيرة من عقار بيميتريكسيد. كما يجب أن يتلقى المرضى أيضاً حقنة عن طريق العضل من فيتامين ب$_{12}$ (1000 ميكروجرام)، وذلك في الأسبوع السابق على تناول الجرعة الأولى من عقار بيميتريكسيد، وأن تتكرر هذه الحقنة بمعدل مرة واحدة، كل ثلاث دورات علاجية بعد ذلك. يمكن أن تُعطَى الحقن التالية من فيتامين ب$_{12}$ ، في نفس يوم إعطاء الجرعة من عقار بيميتريكسيد.

المتابعة
يجب متابعة المرضى الذين يتلقون العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد؛ وذلك قبل تناول كل جرعة، ومن خلال إجراء عَدٌ دَمَوِيٌّ شامِل، بما في ذلك إجراء عَدٌ تفاضلي لخلايا الدم البيضاء (دبليو.بي.سي)، بالإضافة إلى إجراء عَدٌ للصفائح الدموية. يجب - قبل كل جرعة من جرعات العلاج الكيميائي - تجميع الاختبارات بكيمياء الدم؛ وذلك بغرض تقييم وظائف الكُلى والكبد. يجب - قبل بدء أي دورة من دورات العلاج الكيميائي - العدد المطلق للخلايا المتعادلة للمريض (إيه.إن.سي) أكبر من أو يساوي 1500 خلية/مم^3، وأن يكون عدد الصفائح الدموية أكبر من أو يساوي 100000 خلية/مم^3؛ كما يجب أن تكون تصفية الكرياتينين أكبر من أو تساوي 45 مليلتر/دقيقة.

يجب أن يكون البيليروبين الكلي مساوياً أو أقل من 1.5 مرة الحد الأعلى للمستوى الطبيعي. يجب أن يكون إنزيم الفوسفاتيز القلوي (إيه.بي)، وناقِلَةُ أمين الأَسْبَارْتات ("إيه.إس.تي" أو "س.جي.أو.تي")، وناقِلَةُ أمين الألانين ("إيه.إل.تي" أو "س.جي.بي.تي") مساوياً أو أقل من 3 مرات الحد الأعلى للمستوى الطبيعي. ومن الممكن القبول بأن يكون إنزيم الفوسفاتيز القلوي (إيه.بي)، والـ"إيه.إس.تي"، والـ "إيه.إل.تي" مساوياً أو أقل من 5 مرات الحد الأعلى للمستوى الطبيعي؛ وذلك في حالة وجود ورم في الكبد.

ضبط الجرعات
يجب أن يكون ضبط الجرعات عند بداية الجرعة التالية، قائماً على أساس أقل قيمة لعد الدم بعد العلاج الكيميائي أو الإشعاعي (نادير)، أو على أساس أقصى حد للسُمّيّة غير الدموية، من الدورة العلاجية السابقة. ومن الممكن تأخير العلاج لبعض الوقت، وذلك لإتاحة الوقت الكافي للتعافي. ويجب - بمجرد تعافي المريض - أن يبدأ العلاج من جديد، وذلك باستخدام المبادئ التوجيهية الواردة في الجدول 1، 2 و3، وهي الجداول المُطَبَّقَة في حالة استعمال عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن كعلاج أحادي، أو في حالة استعماله في توليفة مع عقار السيسبلاتين.

الجدول 1. جدول تعديل الجرعة الخاص بعقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن (كعلاج أحادي، أو في حالة استعماله في توليفة) والسُمّيّة الدموية لعقار السيسبلاتين

"نادير" العدد المطلق للخلايا المتعادلة (إيه.إن.سي) أقل من 500/مم^3 ، و"نادير" الصفائح الدموية أكبر من أو يساوي 50000/مم^3	75% من الجرعة السابقة (لكل من عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، وعقار السيسبلاتين)
"نادير" الصفائح الدموية أقل من 50000/مم^3 بصرف النظر عن "نادير" العدد المطلق للخلايا المتعادلة (إيه.إن.سي)	75% من الجرعة السابقة (لكل من عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، وعقار السيسبلاتين)
"نادير" الصفائح الدموية أقل من 50000/مم^3 مع وجود نزيف[أ]، بصرف النظر عن "نادير" العدد المطلق للخلايا المتعادلة (إيه.إن.سي)	50% من الجرعة السابقة (لكل من عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، وعقار السيسبلاتين)

[أ] هذه المعايير تلبي متطلبات معايير السُمّيّة المشتركة الصادرة عن المعهد الوطني للسرطان (سي.تي.سي النسخة 2.0؛ إن.سي.آي 1998) تحديد أكبر من أو يساوي "سي.تي.سي" الفئة 2 نزيف.

إذا تعرض المرضى للإصابة بالسُمّيّة غير الدموية المساوية أو الأكبر من الفئة 3 (باستثناء السُمّيّة العصبية)؛ فإنه يجب إيقاف العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، إلى أن يصل مستوى السُمّيّة إلى مستوٍ أقل من أو مساو لمستوى ما قبل العلاج. يجب استئناف العلاج وفقاً للمبادئ التوجيهية الواردة في جدول 2.

الجدول 2. جدول تعديل الجرعة الخاص بعقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن (كعلاج أحادي، أو في حالة استعماله في توليفة) والسُمّيّة غير الدموية لعقار السيسبلاتين[أ، ب]

	الجرعة من عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن(مج/م^2)	الجرعة من عقار السيسبلاتين (مج/م^2)
أي من فئات السُمّيّة 3 أو 4، باستثناء التهاب الغشاء المخاطي	75% من الجرعة السابقة	75% من الجرعة السابقة
أي من حالات الإسهال التي تتطلب دخول المستشفى (بصرف النظر عن الفئة) أو الفئة 3 أو 4 من فئات الإسهال	75% من الجرعة السابقة	75% من الجرعة السابقة
التهاب الغشاء المخاطي الفئة 3 أو 4.	50% من الجرعة السابقة	100% من الجرعة السابقة

[أ] معايير السُمّيّة المشتركة الصادرة عن المعهد الوطني للسرطان (سي.تي.سي النسخة 2.0؛ إن.سي.آي 1998)
[ب] باستثناء السُمّيّة العصبية

تم - في جدول 3- بيان ضبط الجرعة الموصى بها، من عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن وعقار السيسبلاتين؛ وذلك في حالة السُمّيّة العصبية. يجب على المرضى إيقاف العلاج؛ وذلك في حالة تعرضهم لحالة السُمّيّة العصبية من الفئة 3 أو 4.

الجدول 3. جدول تعديل الجرعة الخاص بعقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن (كعلاج أحادي، أو في حالة استعماله في توليفة) والسُمّيّة العصبية لعقار السيسبلاتين

الفئة[أ] "سي.تي.سي"	الجرعة من عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن(مج/م^2)	الجرعة من عقار السيسبلاتين (مج/م^2)
1-0	100 % من الجرعة السابقة	100 % من الجرعة السابقة
2	100 % من الجرعة السابقة	50 % من الجرعة السابقة

[أ] معايير السُمّيّة المشتركة الصادرة عن المعهد الوطني للسرطان (سي.تي.سي النسخة 2.0؛ إن.سي.آي 1998)

يجب إيقاف العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، بعد تناول جرعتين مخفضتين من العقار، وذلك في حالة تعرض المريض لأي حالة من حالات السُمّيّة، سواء الدموية أو غير الدموية، من الفئة 3 أو 4؛ كما يجب إيقاف العلاج فوراً، وذلك في حالة تعرض المريض لحالات السُمّيّة العصبية من الفئة 3 أو 4.

كبار السن: لم يتم التوصل - في الدراسات الإكلينيكية - إلى ما يشير إلى تعرض المرضى ممن هم في سن الـ65 أو أكثر، لخطر متزايد من الآثار الضارة؛ وذلك مقارنة بالمرضى ممن هم أقل من 65 عاماً. ومن ثم، فليست هناك ضرورة لإجراء أية تخفيضات في الجرعة، بخلاف تلك التخفيضات الموصى بها بالنسبة لجميع المرضى.

الأطفال: لا يوجد أي استخدام ملائم لعقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، وذلك فيما يتعلق بشريحة الأطفال التي تعاني من وَرَمُ المُتَوَسِّطَة الجَنْبِيّ الخبيث، ومن سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة.

المرضى الذين يعانون من الاختلال الكُلوي (الصيغة المعيارية لـ"كوكروفت" و "جولت"، أو طريقة تصفية المصل Tc99m DPTA من خلال معدل الترشيح الكُبَيبي المُقاس): يتم - في المقام الأول التخلص من عقار بيميتريكسيد دون تغيير من خلال الإفراز عن طريق الكُلى. لم يتطلب الأمر في الدراسات الإكلينيكية - إجراء أي تخفيض للجرعة، بخلاف تلك التخفيضات الموصى بها بالنسبة لجميع المرضى؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين كانت تصفية الكرياتينين لديهم مساوية أو أكبر من 45 مليلتر/دقيقة. لا توجد بيانات كافية فيما يتعلق باستخدام عقار بيميتريكسيد مع المرضى ممن لديهن تصفية الكرياتينين أقل من 45 مليلتر/دقيقة؛ومن ثم فإنه لا يوصى باستخدام هذا العقار مع هذه الشريحة من المرضى (راجع **التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال**).
المرضى الذين يعانون من القصور الكبدي لم يتم تحديد أيه علاقة ما بين الـ"إيه.إس.تي"، والـ "إس.جي.أو.تي"، والـ "إيه.إل.تي" (إس.جي.بي.تي)، أو البيليروبين الكلي؛ وبين الحركيات الدوائية لعقار بيميتريكسيد. وعلى أي حال، فإنه لم يتم -على وجه التحديد- دراسة حالات المرضى الذين يعانون من الاختلال الكبدي؛ ممن لديهم البيليروبين أكثر من 1.5 مرة الحد الأعلى للمستوى الطبيعي و/أو ناقِلَةُ الأمين (إنزيم) أكثر من 3.0 مرات الحد الأعلى للمستوى الطبيعي (غياب النقائل الكبدية)، أو أكثر من 5.0 مرات الحد الأعلى للمستوى الطبيعي (وجود النقائل الكبدية).
طريقة إعطاء الدواء
فيما يتعلق بالاحتياطات التي يجب اتخاذها، قبل تداول أو إعطاء عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، **راجع لاتجاه للاستخدام**.
يجب إعطاء عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن، عن طريق التسريب (التنقيط) الوريدي، وألا تقل مدة التسريب عن 10 دقائق؛ وذلك في اليوم الأول من كل دورة علاجية مدتها 21 يوماً. فيما يتعلق بالاحتياطات الخاصة بإعداد وتخفيف عقار بيميتريكسيد للحقن 500 مج/حبابة معدة للحقن بل الاستعمال، **راجع لاتجاه للاستخدام**.

الاتجاه للاستخدام
1 يتم استخدام تقنية التعقيم في أثناء الإعداد، وفي أثناء التخفيف الإضافي لعقار بيميتريكسيد، لإعطاء الجرعة عن طريق التسريب (التنقيط) الوريدي.
2 يتم حساب الجرعة وعدد الحبابة معدة للحقنات المطلوبة من عقار بيميتريكسيد 500 مج/حبابة معدة للحقن. تحتوي كل حبابة معدة للحقن على كمية إضافية من عقار بيميتريكسيد؛ وذلك لتسهيل تسليم الكمية المحددة على الملصق.
3 سوف ينتج عن إعداد الحبابات معدة للحقنات سعة 500 مج، باستخدام 20 مليلتر من كلوريد الصوديوم 9 مج/مليلتر للحقن (0.9%)، بدون مواد حافظة؛ الحصول على محلول يحتوي على 25 مج/مليلتر من عقار بيميتريكسيد. يتم تحريك كل حبابة معدة للحقن برفق في حركة دوامية، إلى أن تتم إذابة المسحوق بالكامل. المحلول الناتج يكون شفافاً، ويتراوح لونه ما بين المحلول عديم اللون، إلى اللون الأصفر، أو الأصفر المائل للاخضرار، دون أن يؤثر ذلك سلباً على جودة المنتج. يتراوح الرقم الهيدروجيني للمحلول المُعَد مابين 6.6 و 7.8. **مطلوب المزيد من التخفيف.**
4 يجب أن يتم إجراء تخفيف إضافي للحجم المناسب من محلول بيميتريكسيد المُعَد للحقن، ليصل حجم المحلول إلى 100 مليلتر، وذلك باستخدام كلوريد الصوديوم 9 مج/مليلتر للحقن (0.9%)، بدون مواد حافظة؛ ويتم إعطاء العقار عن طريق التسريب (التنقيط) الوريدي، وألا تقل مدة التسريب عن 10 دقائق.
5 محاليل تسريب عقار بيميتريكسيد - التي تم إعدادها كما هو مبين أعلاه - تكون متوافقة مع أجهزة الحقن وأكياس التسريب المصنوعة من كلوريد البولي فينيل، والبولي أوليفينيلين.
6 يجب إجراء الفحص البصري للمنتجات الطبية الوريدية، وذلك للتحقق من عدم وجود أية جسيمات في المحلول، وكذلك التحقق من عدم تغير لون المحلول قبل الحقن. يجب عدم حقن المُنْتَج؛ وذلك في حالة ملاحظة وجود أي جسيمات في المحلول.
7 محاليل عقار بيميتريكسيد مخصصة للاستخدام على مرة واحدة فقط. يجب التخلص من أي مُنْتَج دوائي غير مستخدم أو نفايات؛ وذلك وفقاً للمتطلبات المحلية.
الاحتياطات الخاصة بإعداد وإعطاء العقار: يجب - كما هو الحال بالنسبة لجميع الأدوية المضادة للسرطان والمحتمل سميتها - توخي الحذر عند تداول، وإعداد المحاليل الخاصة بتسريب (تنقيط) عقار بيميتريكسيد. يوصى باستخدام القفازات. يجب غسل الجلد فوراً، وبشكل جيد، وباستعمال الماء والصابون؛ وذلك في حالة ملامسة محلول بيميتريكسيد للجلد. يجب الشطف جيداً بالماء؛ وذلك في حالة ملامسة محلول بيميتريكسيد للأغشية المخاطية. عقار بيميتريكسيد ليس مُنَفِّطاً (لا يُحْدِث حروق كيميائية). لا يوجد ترياق معين لحالات تُسَرُّب عقار بيميتريكسيد. وردت تقارير قليلة عن حالات تُسَرُّب عقار بيميتريكسيد؛ والتي لم يتم تقييمها من قِبَل المحققين كأحد الأمور الخطيرة. يجب أن يتم التعامل مع حالات التسريب، وفقاً لممارسات المعايير المحلية، وكما هو الحال بالنسبة للمواد غير المُنَفِّطة (التي لا تُحْدِث حروق كيميائية) الأخرى.

موانع الاستعمال
الحساسية المفرطة تجاه المادة الفعالة في الدواء، أو البورون، أو أي من السوَاغات المدرجة في قسم **قائمة السوَاغات**.
الرضاعة الطبيعية (راجع **الخصوبة، والحمل والرضاعة**).
لقاح الحمى الصفراء المتزامن مع العلاج (راجع **التفاعلات المخدرات**).

التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال
يمكن أن يقوم عقار بيميتريكسيد بكبح وظيفة نخاع العظام، حيث يتضح ذلك من خلال قِلَّةُ الخلايا المتعادلة، وقلة الصفائح الدموية، وفقر الدم (أو قِلَّةُ الكريات الشاملة) (راجع **ردود الفعل السلبية يرى**). وعادة ما يكون كبح النِّقْي (تثبيط نقى العظم، أو السُمّيّة النقوية) هو نوع السُمّيّة المُقَيِّد للجرعة. يجب متابعة المرضى من حيث التعرض للإصابة بكبح النِّقْي في أثناء تلقي العلاج؛ كما يجب ألا يتم إعطاء عقار بيميتريكسيد للمرضى، وذلك حتى يعود العدد المطلق للخلايا المتعادلة للمريض (إيه.إن.سي) ليكون مساوياً أو أكبر من 1500 خلية/مم^3 ، وأن يعود عدد الصفائح الدموية ليكون مساوياً أو أكبر من 100000 خلية/مم^3. يتوقف تخفيض الجرعات في الدورات العلاجية التالية على "نادير" العدد المطلق للخلايا المتعادلة (إيه.إن.سي)، وكذلك على أقصى معدل للسُمّيّة غير الدموية في الدورة العلاجية السابقة (راجع **الجرعات وطرق إعطاءالدواء**, جدول).

وردت تقارير بخصوص معدل السُمّيّة الأقل، وانخفاض فئة السُمّيّة 4/3 الدموية وغير الدموية مثل قِلَّةُ الخلايا المتعادلة، وقِلَّةُ الخلايا المتعادلة الحموية مع عدوى الخلايا المتعادلة الفئة 4/3؛ وذلك عند التناول المُسْبَق لحمض الفوليك وفيتامين ب$_{12}$. ومن ثم، فإنه يجب إعطاء التعليمات لجميع المرضى الذين يُعالَجون باستعمال عقار بيميتريكسيد، بتناول حمض الفوليك بالإضافة إلى فيتامين ب$_{12}$؛ وذلك كإجراء وقائي للحد من السمية ذات الصلة باستعمال عقار بيميتريكسيد (راجع**الجرعات وطرق إعطاء الدواء**).

وردت تقارير بخصوص التفاعلات الجلدية؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين لم يتناولوا جرعات مُسْبَقَة من أحد الكورتيكوستيرويدات. من الممكن أن يحد العلاج المُسْبَق باستعمال الديكساميثازون (أو معادل له) من التعرض للتفاعلات الجلدية، وكذلك من مدى شدتها (راجع**الجرعات وطرق إعطاء الدواء**).

تمت دراسة عدد غير كافٍ من المرضى، ممن كانت تصفية الكرياتينين لديهم أقل من 45 مليلتر/دقيقة. ومن ثم، فإنه لا يوصى باستعمال عقار بيميتريكسيد، وذلك مع المرضى الذين تقل تصفية الكرياتينين لديهم عن 45 مليلتر/دقيقة (راجع**الجرعات وطرق إعطاء الدواء**).

يجب على المرضى الذين يعانون من قصور كُلَوي، يتراوح ما بين الخفيف والمتوسط (تصفية الكرياتينين ما بين 45 –79 مليلتر/دقيقة)، تجنب تناول العقاقير غير الستيرودية المضادة للالتهابات (إن.إس.إيه.آي.دي)، مثل الأيبوبروفين والأسبرين (بجرعة أكبر من 1.3 جم يومياً)، وذلك في اليوم المحدد لتناول جرعة عقار بيميتريكسيد، وكذلك لمدة يومين بعد تناول العقار(راجع **التفاعلات المخدرات**).

يجب على المرضى المؤهلين لتلقي العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد، والذين يعانون من قصور كُلَوي يتراوح ما بين الخفيف والمتوسط؛ إيقاف استعمال العقاقير غير الستيرودية المضادة للالتهابات (إن.إس.إيه.آي.دي) ، ذات العمر النصفي الطويل؛ وذلك لمدة لا تقل عن خمسة ايام قبل تناول عقار بيميتريكسيد، وكذلك لمدة يومين بعد تناول العقار (راجع **التفاعلات المخدرات**).

وردت تقارير عن حالات كُلَوية خطيرة، بما في ذلك حالات الفشل الكُلَوي الحاد؛ وذلك عند تناول عقار بيميتريكسيد بمفرده، أو مع أدوية العلاج الكيميائي الأخرى. ولقد كان لدى العديد من المرضى الذين تعرضوا لتلك الحالات، عوامل خطر كامنة للإصابة بتلك الحالات الكُلَوية؛ بما في ذلك الجفاف، أو حالات ارتفاع ضغط الدم أو السكري الموجودة من قبل.

كما تم الإبلاغ عن مرض السكري الكاذب الكلوي والنخر الأنبوبي الكلوي في إعداد التسويق بعد ذلك مع بيميتريكسيد وحده أو مع عوامل العلاج الكيميائي الأخرى. معظم هذه الأحداث حل بعد انسحاب بيميتريكسيد . يجب مراقبة المرضى للنخر الأنبوبي الحاد وانخفاض وظائف الكلى وعلامات وأعراض مرض السكري الكاذب الكلوي (على سبيل المثال فرط صوديوم الدم).

لم يتم بعد التحديد الكامل لتأثير سوائل الفراغ الثالث؛ مثل الانْصِبابٌ الجَنْبِيّ، أو الاستسقاء؛ على عقار بيميتريكسيد. أظهرت أحدى الدراسات التي تم فيها استعمال عقار بيميتريكسيد، مع المرضى المصابين بورم صلب، والذين يعانون من سائل الفراغ الثالث؛ عدم وجود فروق في تركيزات البلازما بالنسبة لجرعة عقار بيميتريكسيد، أو في معدل تصفية الكرياتينين؛ وذلك مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من تجميعات سائل الفراغ الثالث. ومن ثم؛ فإنه يجب النظر بعين الاعتبار إلى سحب تجميع سائل الفراغ الثالث؛ وذلك قبل البدء في العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد، وإن كان ذلك قد لا يكون أمراً ضرورياً.

وردت تقارير بخصوص حالات إسهال شديدة؛ وذلك نتيجة للسُمّيّة المعدية المعوية، الناتجة عن إعطاء عقار بيميتريكسيد، في توليفة مع عقار السيسبلاتين. ومن ثم، فإنه يجب أن يتلقى المرضى علاجاً مناسباً مُضاداً للقَيء، بالإضافة إلى استعمال مُرَطِّب (تَمْيِيه) ملائم؛ وذلك قبل و/أو بعد تلقي العلاج.

وردت تقارير محدودة عن حدوث حالات خطيرة متعلقة بالقلب والأوعية الدموية، بما في ذلك حالات احْتِشاءُ عَضَلِ القَلْب، بالإضافة إلى حالات دِمَاغِيَّةٌ وِعَائِيَّةٌ؛ وذلك في أثناء الدراسات الإكلينيكية على عقار بيميتريكسيد، عند إعطائه مع أي عقار آخر سام للخلايا.
معظم المرضى الذين أصيبوا بتلك الحالات؛ كانت لديهم عوامل خطر مُسْبَقَة متعلقة بالقلب والأوعية الدموية (**ردود الفعل السلبية يرى**).

تعتبر حالة كبت المناعة من الحالات الشائعة بين مرضى السرطان؛ ونتيجة لذلك فإنه لا يوصى باستعمال اللقاحات الحية المُوَهَّنة بالتزامن مع تناول هذا العقار (راجع**موانع الاستعمال**وكذلك **التفاعل مع المنتجات الدوائية، والأشكال الأخرى من التفاعل**).

يمكن أن يكون لعقار بيميتريكسيد آثار ضارة من الناحية الوراثية؛ ومن ثم فإنه يوصى بعدم إقدام الذكور الناضجين جنسياً، على الإنجاب؛ وذلك في أثناء فترة تناولهم للعلاج، ولغاية 6 شهور بعد انتهاء فترة العلاج. ويوصى باستعمال وسائل منع الحمل، أو الامتناع عن ممارسة الجنس. ويُنْصَح الرجال بالحصول على المشورة فيما يتعلق بتخزين الحيوانات المنوية، قبل بدء العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد؛ وذلك لإمكانية أن يتسبب عقار بيميتريكسيد في إحداث حالات عُقْمٌ غير قابلة للشفاء.

يجيب على النساء ممن لديهن إمكانية الإنجاب، استعمال وسائل منع الحمل الملائمة، في أثناء العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد (راجع **الخصوبة، والحمل والرضاعة**).

وردت تقارير بخصوص التعرض لحالات الالتهاب الرئوي الإشعاعي، بالنسبة للمرضى الذين يُعالَجون بالإشعاع؛ وذلك سواء قبل، أو في أثناء أو بعد تلقيهم العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد. يجب إعطاء اهتمام خاص لمثل هؤلاء المرضى، كما يجب توخي الحذر عند استعمال أي من العوامل الأخرى المُسَبِبَة للحساسية الإشعاعية.

وردت تقارير بخصوص التعرض لتفاعلات إشعاعية جلدية شديدة؛ وذلك بالنسبة لمرضى كانوا قد تلقوا علاجاً إشعاعياً منذ عدة أسابيع أو سنوات مضت.
500 مج/حبابة معدة للحقن: يحتوى هذا المُنْتَج الدوائي على كمية تقريبية من هيدروكسيد الصوديوم، والتي يمكن إضافتها بغرض ضبط الرقم الهيدروجيني للعقار. يجب أن تؤخذ النقطة السابقة بعين الاعتبار؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين يتبعون نظاماً غذائياً مُقَيَّد الصوديوم.

التأثيرات في القدرة على القيادة، وعلى استخدام الماكينات
لم يتم إجراء أي دراسات تتعلق بتأثير تناول العقار على القدرة القيادة، أو تشغيل الماكينات. ومع ذلك، فقد وردت تقارير تفيد بإمكانية أن يتسبب استعمال عقار بيميتريكسيد في الشعور بالتعب؛ ومن ثم فإنه يجب أن يكون المرضى على حذر، تجاه القيادة أو تشغيل الماكينات؛ وذلك إذا اضطرتهم الظروف إلى ذلك.

عدم التوافق
عقار بيميتريكسيد غير متوافق - من الناحية الطبية - مع محاليل التخفيف المحتوية على الكالسيوم؛ بما في ذلك محلول رينجر اللاكتاتي (اللبني)، ومحلول رينجر للحقن. وفي ضوء غياب أية دراسات أخرى تتعلق بتوافق العقار؛ فإنه يجب عدم مزج هذا المُنْتَج الدوائي، مع أي منتجات دوائية أخرى.

التداخلات الدوائية
يتم التخلص بشكل أساسي من عقار بيميتريكسيد بدون تغيير؛ وذلك عن طريق الكُلَى، من خلال الإفراز الأنبوبي؛ كما يتم التخلص من العقار بشكل أقل، وذلك من خلال الترشيح الكُبَيبِيّ. من الممكن أن يتسبب التناول المتزامن للعقاقير السامة للكُلْى (مثل الأمينوجليكوزيدات، ومدرات البول العُرْوَية، ومركبات البلاتين، وعقار السيكلوسبورين) في تأخير تصفية عقار بيميتريكسيد؛ ومن ثم فإنه يجب توخي الحذر عند استعمال هذه التوليفة؛ كما يجب متابعة تصفية الكرياتينين بدقة؛ إذا كان من الضروري اتباع هذه التوليفة.

كما أنه من الممكن أيضاً، أن يتسبب التناول المتزامن، للمواد التي يتم التخلص منها من خلال الإفراز الأنبوبي (مثل عقار البروبنسيد، والبنسيللين) في تأخير تصفية عقار بيميتريكسيد؛ ومن ثم فإنه يجب توخي الحذر عند استعمال هذه العقاقير بالتزامن مع عقار بيميتريكسيد. كما يجب متابعة تصفية الكرياتينين بدقة؛ إذا كان من الضروري اتباع هذه التوليفة.

من الممكن - بالنسبة للمرضى الذين يتمتعون بوظائف كُلْى عادية (حيث تصفية الكرياتينين تكون مساوية أو أكبر من 80 مليلتر/دقيقة) - أن تتسبب الجرعات العالية من العقاقير غير الستيرودية المضادة للالتهابات (إن.إس.إيه.آي.دي)، مثل الأيبوبروفين بجرعة أكبر من 1600 مج/اليوم، وكذلك الجرعات العالية من الأسبرين (مساوية أو أكبر من 1.3 جم يومياً)؛ في زيادة تعرض المريض للأعراض الضارة الناتجة عن تناول عقار بيميتريكسيد. ومن ثم، فإنه يجب توخي الحذر عند إعطاء المريض جرعات عالية من العقاقير غير الستيرودية المضادة للالتهابات (إن.إس.إيه.آي.دي)، أو من الأسبرين، بشكل متزامن مع عقار بيميتريكسيد؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين يتمتعون بوظائف كُلَى عادية (حيث تصفية الكرياتينين تكون مساوية أو أكبر من 80 مليلتر/دقيقة).

يجب - بالنسبة للمرضى الذين يعانون من قصور كُلَوي يتراوح ما بين الخفيف والمتوسط (حيث تتراوح تصفية الكرياتينين ما بين 45 - 79 مليلتر/دقيقة) - تجنب التناول المتزامن لعقار بيميتريكسيد، مع العقاقير غير الستيرودية المضادة للالتهابات (مثل الإيبوبروفين)، أو مع الجرعات العالية من الأسبرين؛ وذلك لمدة يومين قبل تناول عقار بيميتريكسيد، وكذلك في يوم تناول العقار، وأيضاً لمدة يومين بعد تناول العقار (راجع**التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال**).

في ظل عدم توفر البيانات بخصوص التفاعلات المحتملة للعقار، مع العقاقير غير الستيرودية المضادة للالتهابات ذات العمر النصفي الأطول، مثل البيروكسيكام أو الروفيكوكسيب؛ فإنه يجب إيقاف التناول المتزامن لمثل تلك العقاقير مع عقار بيميتريكسيد، ولمدة خمسة أيام على الأقل قبل البدء في تناول عقار بيميتريكسيد، وكذلك في يوم تناول العقار، وأيضاً لمدة يومين على الأقل بعد تناول العقار؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين يعانون من قصور كُلَوي يتراوح ما بين الخفيف والمتوسط (راجع**التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال**). يجب المتابعة الدقيقة للمرضى، من حيث التعرض لحالات السُمّيّة، وخاصة فيما يتعلق بكبح النِّقْي (تثبيط نقى العظم، أو السُمّيّة النقوية) ، وكذلك السُمّيّة المعدية المعوية؛ وذلك في حالة ضرورة التناول المتزامن للعقاقير غير الستيرودية المضادة للالتهابات، مع عقار بيميتريكسيد.

يخضع عقار بيميتريكسيد لعملية استقلاب محدودة في الكبد. أظهرت نتائج الدراسات *المختبرية* على ميكروسومات الكبد البشري، عدم وجود أدلة على تسبب عقار بيميتريكسيد إكلينيكياً، في إحداث تثبيط كبير فيما يتعلق بالتصفية الاستقلابية التي تتم بواسطة CYP3A, CYP2D6، CYP2C9 و CYP1A2.

التفاعلات المشتركة بالنسبة لجميع العقاقير السامة للخلايا:
انتشر استعمال العقاقير المانعة للتخثر؛ وذلك نتيجة لزيادة خطر التعرض لحالات الجلطات، بالنسبة للمرضى الذين يعانون من السرطان. يتطلب التباين الفردي الكبير فيما يتعلق بحالة التجلط في أثناء الإصابة بالأمراض، وكذلك إمكانية التفاعل فيما بين الأدوية المضادة للتجلط التي تؤخذ عن طريق الفم، وبين أدوية العلاج الكيميائي؛ زيادة متابعة نسبة المعدلات الدولية (آي.إن.آر)؛ وذلك في حالة اتخاذ القرار باللجوء إلى علاج المريض باستعمال مضادات التجلط عن طريق الفم.
موانع الاستعمال المتزامن للعقاقير:
لقاح الحمى الصفراء: خطر التعرض للمرض اللقاحي المُعَمَم (العام) المُميت (راجع**موانع الاستعمال**).
الاستعمال المتزامن غير الموصى به:
اللقاحات الحية المُوَهَّنة (باستثناء الحمى الصفراء، والتي يُحْظَر الاستعمال المتزامن بالنسبة لها): خطر الأمراض الجهازية، التي قد تؤدي إلى الوفاة. يزداد الخطر بالنسبة للأشخاص الذين يعانون بالفعل من التثبيط المناعي، وذلك كنتيجة لما هم مصابون به من أمراض كامنة. استخدام أحد اللقاحات غير المُنَشَطَة، وذلك في حالة توفرها.(شلل الأطفال) (راجع**التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال**).

الخصوبة، والحمل والرضاعة
وسائل منع الحمل في الذكور والإناث
يجيب على النساء ممن لديهن إمكانية الإنجاب، استعمال وسائل منع الحمل الملائمة، في أثناء العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد. يمكن أن يكون لعقار بيميتريكسيد آثار ضارة من الناحية الوراثية؛ ومن ثم فإنه يوصى بعدم إقدام الذكور الناضجين جنسياً، على الإنجاب؛ وذلك في أثناء فترة تناولهم للعلاج، ولغاية 6 شهور بعد انتهاء فترة العلاج. ويوصى باستعمال وسائل منع الحمل، أو الامتناع عن ممارسة الجنس.
الحمل
لا يوجد أي قدر من البيانات ذات الصلة باستخدام عقار بيميتريكسيد مع السيدات الحوامل، وإن كان يُشْتَبَه - كما هو الحال بالنسبة لمضادات الاستقلاب الأخرى - في تسببه في إحداث تشوهات خلقية خطيرة؛ وذلك عند تناوله في فترة الحمل. يجب عدم استخدام عقار بيميتريكسيد في أثناء فترة الحمل؛ إلا إذا كانت هناك ضرورة مُلِحَة، وبعد التقييم الدقيق لمدى احتياج الأم لاستعمال هذا العقار، ومدى الخطر الذي قد يتعرض له الجنين (راجع التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال).

الرضاعة الطبيعية
من غير المعروف ما إذا كان عقار بيميتريكسيد يُفْرَز في لبن الأم، كما أنه لا يمكن استبعاد إمكانية تعرض الطفل الذي يرضع هذا اللبن، للتفاعلات الدوائية الضارة. يجب إيقاف الرضاعة الطبيعية، في أثناء العلاج بعقار بيميتريكسيد (راجع **موانع الاستعمال**).

الخصوبة
يُنْصَح الرجال بالحصول على المشورة فيما يتعلق بتخزين الحيوانات المنوية، قبل بدء العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد؛ وذلك لإمكانية أن يتسبب عقار بيميتريكسيد في إحداث حالات عُقْمٌ غير قابلة للشفاء.

ردود الفعل السلبية
مُلَخَّص لبروفايل الأمان
ولقد تمثلت أكثر الآثار الجانبية غير المرغوبة، ذات الصلة باستعمال عقار بيميتريكسيد، سواء تم استخدامه كعلاج أحادي، أو في توليفة مع أي من العقاقير الأخرى؛ في كبح وظيفة نخاع العظام، والتي تظهر على شكل الإصابة بفقر الدم، وقِلَّةُ الخلايا المتعادلة، وقِلَّةُ كرات الدم البيضاء بالإضافة إلى قِلَّةُ الصفائح الدموية؛ كما تمثلت تلك الآثار الجانبية غير المرغوبة أيضاً في حالات السُمّيّة المعدية المعوية، والتي تظهر على شكل فقدان الشهية، والغثيان، والتقيؤ، والإسهال، والإمساك، والتهاب البلعوم، والتهاب الغشاء المخاطي والتهاب الفم. كما أن هناك بعض الآثار الجانبية غير المرغوبة أيضاً؛ والتي تشمل حالات السُمّيّة الكُلَوية، وزيادة ناقِلَةُ الأَمين (إنزيم)، وتساقط الشعر، والتعب، والجفاف، والطفح الجلدي، والعدوى / وتعفن الدم (الإنتان)

والاعتلال العصبي. كما وردت حالات نادرة تتعلق بمتلازمة ستيفنز- جونسون، وكذلك متلازمة تَقَشُّرُ أنسجة البشرة الميتة التسممي.

قائمة مجدولة للتفاعلات الدوائية الضارة
يوفر الجدول التالي معلومات تتعلق بتواتر ومدى شدة الآثار الجانبية غير المرغوبة، التي وردت بشأنها تقارير في أكثر من 5% من بين 168 مريض، ممن كانوا يعانون من ورم المُتَوَسِّطَة، والذين تم توزيعهم بشكل عشوائي، لتلقي العلاج باستعمال عقار السيسبلاتين وعقار بيميتريكسيد؛ و 163 مريض ممن كانوا يعانون من ورم المُتَوَسِّطَة، والذين تم توزيعهم بشكل عشوائي، لتلقي العلاج باستعمال عقار السيسبلاتين بشكل أحادي. ولقد تم - في كلتا المجموعتين - إعطاء المرضى الذين لم يتلقوا علاجاً كيميائياً من قبل، مكملات من حمض الفوليك، بالإضافة إلى فيتامين ب$_{12}$.

التفاعلات الدوائية الضارة
تقدير مدى التواتر: شائع جداً (أكبر من أو يساوي 10/1)، شائع (أكبر من أو يساوي 100/1 إلى أقل من 10/1)، غير شائع (أكبر من أو يساوي1000/1 إلى أقل من 100/1)، نادر (أكبر من أو يساوي 10000/1 إلى أقل من 1000/1)، غير معروف (لا يمكن تقديره من خلال البيانات المتاحة).

تم - في مجموعات تواتر حدوث التفاعلات - عرض التأثيرات غير المرغوبة، وذلك وفقاً لتناقص درجة الخطورة.

تصنيف أعضاء الجسم	التواتر	الحالة*	بيميتريكسيد/السيسبلاتين (عدد المرضى= 168) جميع الفئات السُمّيّة (%)	بيميتريكسيد/السيسبلاتين (عدد المرضى= 168) الفئة 3 - 4 السُمّيّة (%)	السيسبلاتين (عدد المرضى= 163) جميع الفئات السُمّيّة (%)	السيسبلاتين (عدد المرضى= 163) الفئة 3 - 4 السُمّيّة (%)
اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي	شائع جداً	نقص الخلايا المتعادلة / الخلايا المُحَبَّبَة	56.0	23.2	13.5	3.1
		نقص كرات الدم البيضاء	53.0	14.9	16.6	0.6
		نقص الهيموجلوبين	26.2	4.2	10.4	0.0
		نقص الصفائح الدموية	23.2	5.4	8.6	0.0
اضطرابات الاستقلاب والتغذية	شائع	الجفاف	6.5	4.2	0.6	0.6
اضطرابات الجهاز العصبي	شائع جداً	الاعتلال العصبي - الحسي	10.1	0.0	9.8	0.6
	شائع	اضطرابات حاسة التذوق	7.7	0.0***	6.1	0.0***
اضطرابات العين	شائع	التهاب الملتحمة	5.4	0.0	0.6	0.0
الاضطرابات المعدية - المعوية	شائع جداً	الإسهال	16.7	3.6	8.0	0.0
		التقيؤ	56.6	10.7	49.7	4.3
		التهاب الفم/ إلتهاب البلعوم	23.2	3.0	6.1	0.0
		الغثيان	82.1	11.9	76.7	5.5
		فقدان الشهية	20.2	1.2	14.1	0.6
		الإمساك	11.9	0.6	7.4	0.6
	شائع	سوء الهضم	5.4	0.6	0.6	0.0
اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلد	شائع جداً	الطفح الجلدي	16.1	0.6	4.9	0.0
		تساقط الشعر	11.3	0.0***	5.5	0.0***
اضطرابات الكُلى ومجرى البول	شائع جداً	ارتفاع الكرياتينين	10.7	0.6	9.8	1.2
		انخفاض تصفية الكرياتينين**	16.1	0.6	17.8	1.8
نظرة عامة الاضطرابات الصحية العامة وحالة موضع إعطاء الدواء	شائع جداً	التعب	47.6	10.1	42.3	9.2

* يشير إلى المعهد الوطني للسرطان "سي.تي.سي" النسخة 2.0؛ لكل فئة من فئات السُمّيّة، فيما عدا الاصطلاح "انخفاض تصفية الكرياتينين".
** المُشْتَق من الاصطلاح "الكُلَوي/التناسلي البولي".
*** يجب الإبلاغ عن الاضطرابات في حاسة التذوق، وحالات تساقط الشعر كفئة 1 أو فئة 2 فقط؛ وذلك وفقاً للمعهد الوطني للسرطان (سي.تي.سي النسخة 2.0؛ إن.سي.آي 1998) .

تم - لأغراض هذه الجدول - استعمال 5% كحد نهائي بغرض استيعاب جميع الحالات، وذلك في الحالات التي اعتقد فيها المُبَلِّغ بوجود علاقة محتملة بين تلك الحالات وبين عقار بيميتريكسيد وعقار سيسبلاتين.

ولقد اشتملت حالات السُمّيّة التي تم الإبلاغ عنها، والتي على صلة - من الناحية الإكلينيكية - بمعايير السُمّيّة المشتركة "سي.تي.سي"، والتي تعرض لها ما يساوي أو يزيد على 1% وما يساوي أو يقل عن 5% ، من المرضى الذين تم تخصيصهم عشوائياً لتناول عقار بيميتريكسيد وعقار السيسبلاتين ما يلي: عدوى الفشل الكُلَوي، والحمى، وقِلَّةُ الخلايا المتعادلة الحُمَوِيَّة، وزيادة معدلات الـ"إيه.إس.تي" والـ "إيه.إل.تي" والـ"جي.جي.تي"، والأرتيكاريا وألم الصدر.

ولقد اشتملت حالات السُمّيّة التي تم الإبلاغ عنها، والتي على صلة - من الناحية الإكلينيكية - بمعايير السُمّيّة المشتركة "سي.تي.سي"، والتي تعرض لها ما يقل عن 1% ، من المرضى الذين تم تخصيصهم عشوائياً لتناول عقار بيميتريكسيد وعقار السيسبلاتين ما يلي: حالات اضطراب النُظُم، وحالات اعتلال الأعصاب الحركية.

يوفر الجدول التالي معلومات تتعلق بتواتر ومدى شدة الآثار الجانبية غير المرغوبة، التي وردت بشأنها تقارير في أكثر من 5% من بين 265 مريض، والذين تم تخصيصهم بشكل عشوائي، لتلقي العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد بشكل أحادي، مع تناول مكملات من حمض الفوليك وفيتامين ب$_{12}$ ؛ و 276 مريض، والذين تم تخصيصهم بشكل عشوائي، لتلقي العلاج باستعمال عقار دوسيتاكسيل بشكل أحادي. تم تشخيص جميع المرضى بسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، سواء النوع المتقدم موضعياً أو النوع النقيلي، وكانوا قد تلقوا علاجاً كيميائياً من قبل.

تصنيف أعضاء الجسم	التواتر	الحالة	بيميتريكسيد (عدد المرضى= 265) جميع الفئات السُمّيّة (%)	بيميتريكسيد (عدد المرضى= 265) الفئة 3 - 4 السُمّيّة (%)	دوسيتاكسيل (عدد المرضى= 276) جميع الفئات السُمّيّة (%)	دوسيتاكسيل (عدد المرضى= 276) الفئة 3 - 4 السُمّيّة (%)
اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي	شائع جداً	نقص الخلايا المتعادلة / الخلايا المُحَبَّبَة	10.9	5.3	45.3	40.2
		نقص كرات الدم البيضاء	12.1	4.2	34.1	27.2
		نقص الهيموجلوبين	19.2	4.2	22.1	4.3
	شائع	نقص الصفائح الدموية	8.3	1.9	1.1	0.4
اضطرابات الجهاز المعدي - المعوي	شائع جداً	الإسهال	12.8	0.4	24.3	2.5
		التقيؤ	16.2	1.5	12.0	1.1
		التهاب الفم/ إلتهاب البلعوم	14.7	1.1	17.4	1.1
		الغثيان	30.9	2.6	16.7	1.8
		فقدان الشهية	21.9	1.9	23.9	2.5
	شائع	الإمساك	5.7	0.0	4.0	0.0
الاضطرابات الكبدية الصفراوية	شائع	ارتفاع مستوى "إس.جي.بي.تي" (إيه.إل.تي)	7.9	1.9	1.4	0.0
		ارتفاع مستوى "إس.جي.أو.تي" (إيه.إس.تي)	6.8	1.1	0.7	0.0
اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلد	شائع جداً	الطفح الجلدي/تقشير طبقة الجلد الخارجية	14.0	0.0	6.2	0.0
	شائع	الحكة	6.8	0.4	1.8	0.0
		تساقط الشعر	6.4	0.4***	37.7	2.2***
نظرة عامة الاضطرابات الصحية العامة وحالة موضع إعطاء الدواء	شائع جداً	التعب	34.0	5.3	35.9	54
	شائع	الحمى	8.3	0.0	7.6	0.0

* يشير إلى المعهد الوطني للسرطان "سي.تي.سي" النسخة 2.0؛ لكل فئة من فئات السُمّيّة.
** يجب الإبلاغ عن حالات تساقط الشعر كفئة 1 أو فئة 2 فقط؛ وذلك وفقاً للمعهد الوطني للسرطان (سي.تي.سي النسخة 2.0؛ إن.سي.آي 1998) .
تم - لأغراض هذه الجدول - استعمال 5% كحد نهائي بغرض استيعاب جميع الحالات، وذلك في الحالات التي اعتقد فيها المُبَلِّغ بوجود علاقة محتملة بين تلك الحالات وبين عقار بيميتريكسيد وعقار سيسبلاتين.

ولقد اشتملت حالات السُمّيّة "سي.تي.سي" ذات الصلة الإكلينيكية التي تم الإبلاغ عنها، والتي تعرض لها ما يساوي أو يزيد على 1% وما يساوي أو يقل عن 5% ، من المرضى الذين تم تخصيصهم عشوائياً لتناول عقار بيميتريكسيد على ما يلي: العدوى من دون الخلايا المتعادلة، وقِلَّةُ الخلايا المتعادلة الحُمَوِيَّة، وتفاعلات الحساسية/فرط الحساسية، وزيادة مستوى الكرياتينين، واعتلال الأعصاب الحركية، والاعتلال العصبي الحِسِّي، والحُمامَى عَدِيدَةُ الأَشْكال، والم والم البطن.

ولقد اشتملت حالات السُمّيّة "سي.تي.سي" ذات الصلة الإكلينيكية التي تم الإبلاغ عنها، والتي تعرض لها ما يقل عن 1% ، من المرضى الذين تم تخصيصهم عشوائياً لتناول عقار بيميتريكسيد؛ على حالات اضطِرابُ النُظُم فَوقَ البُطَيني.

كانت السُميات المختبرية للفئة 3 والفئة 4 ذات الصلة الإكلينيكية متشابهة، وذلك بين نتائج المرحلة المتكاملة 2، من ثلاث دراسات أجريت على عقار بيميتريكسيد كعلاج أحادي (عدد المرضى=164)، وبين نتائج المرحلة 3، من الدراسة التي تم وصفها أعلاه، والتي أجريت على عقار بيميتريكسيد كعلاج أحادي؛ وذلك باستثناء قِلَّةُ الخلايا المتعادلة (12.8% في مقابل 5.3%، بالترتيب)، وكذلك زيادة ناقِلَةُ أمين الألانين (15.2% مقابل 1.9%، بالترتيب). ومن المرجح أن تلك الفروق كانت ناتجة عن الفروق في شريحة المرضى؛ حيث أن دراسات المرحلة 2 كانت قد اشتملت على المرضى الذين لم يتلقوا علاجاً كيميائياً من قبل، وكذلك المرضى المصابين بسرطان الثدي، الذين تلقوا علاجاً مسبقاً مكثفاً، حيث كانوا يعانون من انتشار الورم السرطاني إلى الكبد، كما كانت القيمة الأساسية لنتائج اختبارات وظائف الكبد غير طبيعية.

يوفر الجدول التالي معلومات تتعلق بتواتر ومدى شدة الآثار الجانبية غير المرغوبة، والتي يحتمل أن تكون ذات صلة بالعقار الذي أجريت عليه الدراسة، والتي وردت بشأنها تقارير في أكثر من 5% من بين 839 مريض، ممن كانوا يعانون من الـ "إن.إس.سي.إل.سي"، والذين تم توزيعهم بشكل عشوائي، لتلقي العلاج باستعمال عقار السيسبلاتين وعقار بيميتريكسيد؛ و 830 مريض ممن كانوا يعانون من الـ "إن.إس.سي.إل.سي"، والذين تم توزيعهم بشكل عشوائي، لتلقي العلاج باستعمال عقار السيسبلاتين بالإضافة إلى عقار الجيمسيتابين. تناول جميع المرضى العلاج المخصص للدراسة، وذلك كعلاج أولي لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، سواء النوع المتقدم موضعياً أو النوع النقيلي "إن.إس.سي.إل.سي"؛ كما تم إعطاء جميع المرضى في مجموعتي العلاج، مكملات من حمض الفوليك بالإضافة إلى فيتامين ب$_{12}$.

تصنيف أعضاء الجسم	التواتر	الحالة**	بيميتريكسيد/السيسبلاتين (عدد المرضى= 839) جميع الفئات السُمّيّة (%)	بيميتريكسيد/السيسبلاتين (عدد المرضى= 839) الفئة 3 - 4 السُمّيّة (%)	الجيمسيتابين/السيسبلاتين (عدد المرضى= 830) جميع الفئات السُمّيّة (%)	الجيمسيتابين/السيسبلاتين (عدد المرضى= 830) الفئة 3 - 4 السُمّيّة (%)
اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي	شائع جداً	نقص الهيموجلوبين	*33.0	*5.6	*45.7	*9.9
		نقص الخلايا المتعادلة/ الخلايا المُحَبَّبَة	*29.0	*15.1	*38.4	*26.7
		نقص كرات الدم البيضاء	*17.8	*4.8	20.6	*7.6
		نقص الصفائح الدموية	*10.1	*4.1	*26.6	*12.7
اضطرابات الجهاز العصبي	شائع	الاعتلال العصبي - الحسي	*8.5	*0.0	*12.4	*0.6
		اضطرابات حاسة التذوق	8.1	***0.0	8.9	***0.0
الاضطرابات المعدية - المعوية	شائع جداً	الغثيان	56.1	*7.2	53.4	*3.9
		التقيؤ	39.7	6.1	35.5	6.1
		فقدان الشهية	26.6	*2.4	24.2	*0.7
		الإمساك	21.0	0.8	19.5	0.4
		التهاب الفم/ إلتهاب البلعوم	13.5	0.8	12.4	0.1
		إسهال من دون فغر القولون	12.4	1.3	12.8	1.6
	شائع	عسر الهضم/الحُرْقَةُ	5.2	0.1	5.9	0.0
اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلد	شائع جداً	تساقط الشعر	*11.9	***0	*21.4	***0.5
		الطفح الجلدي/تقشير طبقة الجلد الخارجية	6.6	0.1	8.0	0.5
اضطرابات الكُلى ومجرى البول	شائع جداً	ارتفاع الكرياتينين	*10.1	0.8	*6.9	0.5
نظرة عامة الاضطرابات الصحية العامة وحالة موضع إعطاء الدواء	شائع جداً	التعب	42.0	6.7	44.9	4.9

*القيم "بي" أصغر من 0.05 مقارنة بيميتريكسيد/سيسبلاتين، مع جيمسيتابين/سيسبلاتين، باستخدام اختبار فيشر الدقيق.
** يشير إلى المعهد الوطني للسرطان "سي.تي.سي" (النسخة 2.0؛ إن.سي.آي 1998) لكل فئة من فئات السُمّيّة.
*** يجب الإبلاغ عن الاضطرابات في حاسة التذوق، وحالات تساقط الشعر كفئة 1 أو فئة 2 فقط؛ وذلك وفقاً للمعهد الوطني للسرطان (سي.تي.سي" النسخة 2.0؛ إن.سي.آي 1998") .
تم - لأغراض هذه الجدول - استعمال 5% كحد نهائي بغرض استيعاب جميع الحالات، وذلك في الحالات التي اعتقد فيها المُبَلِّغ بوجود علاقة محتملة بين تلك الحالات وبين عقار بيميتريكسيد وعقار سيسبلاتين.

ولقد اشتملت حالات السُمّيّة ذات الصلة الإكلينيكية التي تم الإبلاغ عنها، والتي تعرض لها ما يساوي أو يزيد عن 1% من المرضى، وما يساوي أو يقل عن 5% من المرضى الذين تم تخصيصهم عشوائياً لتناول عقار بيميتريكسيد وعقار السيسبلاتين على ما يلي: زيادة الـ"إيه.إس.تي"، وزيادة الـ"إيه.إل.تي"، والعدوى، وقِلَّةُ الخلايا المتعادلة الحُمَوِيَّة، والفشل الكُلَوي، والحمى، والجفاف، والتهاب الملتحمة، ونقص معدل تصفية الكرياتينين.

ولقد اشتملت حالات السُمّيّة ذات الصلة الإكلينيكية التي تم الإبلاغ عنها، والتي تعرض لها ما يقل عن 1% من المرضى، الذين تم تخصيصهم عشوائياً لتناول عقار بيميتريكسيد وعقار السيسبلاتين على ما يلي: زيادة الـ"جي.جي.تي"، وألم الصدر، وعدم انتظام ضربات القلب، واعتلال الأعصاب الحركية.
كانت حالات السُمّيّة ذات الصلة الإكلينيكية، بالنسبة للنوع، مشابهة للشريحة الكلية من المرضى، الذين كانوا يتلقون عقار بيميتريكسيد بالإضافة إلى عقار سيسبلاتين.

يوفر الجدول التالي معلومات تتعلق بتواتر ومدى شدة الآثار الجانبية غير المرغوبة، والتي تعتبر - بشكل إيجابي - ذات صلة بالعقار الذي أجريت عليه الدراسة، والتي وردت بشأنها تقارير في أكثر من 5% من بين 800 مريض، ممن تم تخصيصهم بشكل عشوائي، لتلقي علاجاً أحادياً باستعمال عقار بيميتريكسيد؛ و 402 مريض ممن تم تخصيصهم بشكل عشوائي، لتلقي العقار الوهمي، كمعالجة أحادية صائنة باستعمال عقار بيميتريكسيد (JMEN: عدد المرضى = 663)، ودراسات PARAMOUNT لاستمرار الجرعة الصائنة من عقار بيميتريكسيد (عدد المرضى=539). تم تشخيص جميع المرضى بالمرحلة IIIB أو المرحلة IV من الـ "إن.إس.سي.إل.سي"، وكانوا قد تلقوا علاجاً كيميائياً مسبقاً قائماً على البلاتينيوم. ولقد تم - في كلتا مجموعتي الدراسة - إعطاء المرضى مكملات من حمض الفوليك، بالإضافة إلى فيتامين ب$_{12}$.

تصنيف أعضاء الجسم	التواتر	الحالة*	بيميتريكسيد*** (عدد المرضى= 800) جميع الفئات السُمّيّة (%)	بيميتريكسيد*** (عدد المرضى= 800) الفئة 3 - 4 السُمّيّة (%)	العقار الوهمي*** (عدد المرضى= 402) جميع الفئات السُمّيّة (%)	العقار الوهمي*** (عدد المرضى= 402) الفئة 3 - 4 السُمّيّة (%)
اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي	شائع جداً	نقص الهيموجلوبين	18.0	4.5	5.2	0.5
	شائع	نقص كرات الدم البيضاء	5.8	1.9	0.7	0.2
		نقص الخلايا المتعادلة	8.4	4.4	0.2	0.0
اضطرابات الجهاز العصبي	شائع	الاعتلال العصبي - الحسي	7.4	0.6	5.0	0.2
الاضطرابات المعدية - المعوية	شائع جداً	الغثيان	17.3	0.8	4.0	0.2
		فقدان الشهية	12.8	1.1	3.2	0.0
	شائع	التقيؤ	8.4	0.3	1.5	0.0
		التهاب الغشاء المخاطي /التهاب الفم	6.8	0.8	1.7	0.0
الاضطرابات الكبدية الصفراوية	شائع	ارتفاع "إيه.إل.تي" (إس.جي.بي.ت)	6.5	0.1	2.2	0.0
		ارتفاع "إيه.إس.تي" (إس.جي.أو.تي)	5.9	0.0	1.7	0.0
اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلد	شائع	الطفح الجلدي/تقشير طبقة الجلد الخارجية	8.1	0.1	3.7	0.0
نظرة عامة الاضطرابات الصحية العامة وحالة موضع إعطاء الدواء	شائع جداً	التعب	24.1	5.3	10.9	0.7
	شائع	الألم	7.6	0.9	4.5	0.0
		التورم	5.6	0.0	1.5	0.0
الاضطرابات الكُلوية	شائع	الاضطرابات الكُلوية	7.6	0.9	1.7	0.0

الاختصارات: "إيه.إل.تي" = ناقِلَةُ أمين الألانين (إنزيم) "إيه.إس.تي" = ناقِلَةُ أمين الأَسْبَارْتات (إنزيم)؛"سي.تي.سي.إيه.إي"= معايير المصطلحات المشتركة للتأثيرات الضارة للدواء؛ "إن.سي.آي" = المعهد الوطني للسرطان؛ "إس.جي.أو.تي" = نَاقِلَةُ أمين الجلوتاميك للأُكسالوأسيتيك في المصل؛ "إس.جي.بي.تي"= نَاقِلَةُ أمين الجلوتاميك للبيروفيك في المصل.

*تحديد مصطلحات التواتر: شائع جداً- يساوي أو أكبر من 10%؛ شائع-أكبر من 5% وأقل من 10%. تم - لأغراض هذه الجدول - استعمال 5% كحد نهائي بغرض استيعاب جميع الحالات، وذلك في الحالات التي اعتقد فيها المُبَلِّغ بوجود علاقة محتملة بين تلك الحالات وبين عقار بيميتريكسيد.
** يشير إلى معايير "إن.سي.آي" "سي.تي.سي.إيه.إي" (النسخة 3.0؛ "إن.سي.آي" 2003) لكل فئة من فئات السُمّيّة. معدلات حالات الإبلاغ المبينة، وفقاً لـ "سي.تي.سي.إيه.إي"، النسخة 3.0.
***يجمع الجدول المتكامل للتفاعلات الدوائية الضارة ، نتائج JMEN للجرعة الصائنة من عقار بيميتريكسيد (عدد المرضى= (663) ، ودراساتPARAMOUNT لاستمرار الجرعة الصائنة من عقار بيميتريكسيد (عدد المرضى=539).
**** يشتمل المصطلح المُجَمَع على كرياتينين الدم/المصل الزائد، والمعدل المنخفض للترشيح الكُبَيبِيّ، والفشل الكُلوي، والكُلوي/التناسلي البولي.

اشتملت حالات السُمّيّة "سي.تي.سي" ذات الصلة الإكلينيكية، من أي فئة من الفئات، والتي تم الإبلاغ عنها، والتي تعرض لها ما يساوي أو يزيد عن 1% ، من المرضى الذين تم تخصيصهم عشوائياً لتناول عقار بيميتريكسيد على الحالات التالية: قِلَّةُ الخلايا المتعادلة الحُمَوِيَّة، والعدوى، وقِلَّةُ الصفائح الدموية، والإسهال، والإمساك، وتساقط الشعر، والحكة، والحُمى (في حالة عدم وجود الخلايا المتعادلة)، وأمراض سطح العين (بما في ذلك التهاب الملتحمة)، وزيادة إفراز الدموع، والدوخة واعتلال الأعصاب الحركية.

اشتملت حالات السُمّيّة "سي.تي.سي" ذات الصلة الإكلينيكية، والتي تم الإبلاغ عنها، والتي تعرض لها أقل من 1% ، من المرضى الذين تم تخصيصهم عشوائياً لتناول عقار بيميتريكسيد على الحالات التالية: حالات تفاعلات الحساسية/فرط الحساسية، وحالات اضطِرابُ النُظُم فوق البُطَيني والانسداد الرئوي.
تم تقييم سلامة المرضى الذين تم تخصيصهم عشوائياً لتلقي عقار بيميتريكسيد (عدد المرضى = 800). تم تقييم حدوث التفاعلات الدوائية الضارة، بالنسبة للمرضى الذين تلقوا ما يساوي أو يزيد عن 6 دورات علاجية باستعمال عقار بيميتريكسيد كعلاج صائن (عدد المرضى 519)، وتمت مقارنة تلك النتائج مع المرضى الذين تلقوا ما يزيد عن 6 دورات علاجية من عقار بيميتريكسيد (عدد المرضى=281). تلاحظ زيادة التفاعلات الدوائية الضارة (جميع الفئات)؛ وذلك مع طول مدة التعرض للعقار. تلاحظ وجود زيادة كبيرة في حالات قلة الخلايا المتعادلة من الفئة 4/3، والتي من المحتمل أن تكون ذات صلة بالعقار المستعمل في إجراء الدراسة، وقد تزامنت تلك الزيادة مع طول فترة التعرض لعقار بيميتريكسيد (ما يساوي أو يقل عن 6 دورات علاجية: 3.3%، أكثر من 6 دورات: 6.4 %، p=0.046). لم يُلاحظ وجود أي فروق ذات دلالة إحصائية، في أي من التفاعلات الدوائية الضارة للفئات 5/4/3، وذلك مع فترات التعرض الأطول.

وردت تقارير محدودة عن حدوث حالات خطيرة متعلقة بالقلب والأوعية الدموية، بما في ذلك حالات احْتِشاءُ عَضَلِ القَلْب، والذبحة الصدرية، والإصابات الدِماغِيَّةُ الوِعائِيَّة، والنوبات الإقفارية العابرة؛ وذلك في أثناء الدراسات الإكلينيكية على عقار بيميتريكسيد، وكانت تلك الحالات عادة ما تحدث عند إعطائه مع أي عقار آخر سام للخلايا. معظم المرضى الذين أصيبوا بتلك الحالات؛ كانت لديهم عوامل خطر مُسْبَقَة متعلقة بالقلب والأوعية الدموية (راجع التأثيرات غير المرغوبة).

وردت تقارير عن حالات نادرة من الالتهابات الكبدية الخطيرة؛ وذلك في أثناء الدراسات الإكلينيكية التي أجريت على عقار بيميتريكسيد.
وردت تقارير غير شائعة عن حالات قلة كرات الدم الشاملة؛ وذلك في أثناء التجارب الإكلينيكية التي أجريت على عقار بيميتريكسيد.
وردت - في التجارب الإكلينيكية - تقارير غير شائعة عن حالات التهاب القولون (بما في ذلك حالات نزيف في الامعاء والمستقيم، والتي كانت مميتة في بعض الأحيان)؛ بالإضافة إلى حالات نخر الأمعاء والتهاب الأعور)؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين كانوا يُعالَجون باستعمال عقار بيميتريكسيد.

وردت - في التجارب الإكلينيكية - تقارير غير شائعة عن حالات التهاب رئوي خلالي، مصحوبة بقصور في الجهاز التنفسي، والتي كانت مميتة في بعض الأحيان؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين كانوا يُعالَجون باستعمال عقار بيميتريكسيد.
وردت تقارير غير شائعة عن حالات الوذمة؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين كانوا يُعالَجون باستعمال عقار بيميتريكسيد.
وردت تقارير غير شائعة عن حالات الْتِهابُ المَريء/الْتِهابُ المَريء الإشعاعي؛ وذلك في أثناء التجارب الإكلينيكية التي أجريت على عقار بيميتريكسيد.
وردت تقارير غير شائعة عن حالات تعفن الدم، والتي كانت مميتة في بعض الأحيان؛ وذلك في أثناء التجارب الإكلينيكية التي أجريت على عقار بيميتريكسيد.
ورد ت تقارير - خلال متابعة ما بعد التسويق - بخصوص التفاعلات الدوائية الضارة التالية، وذلك بالنسبة للمرضى الذين كانوا يُعالَجون باستعمال عقار بيميتريكسيد:
حالات غير شائعة من الفشل الكُلوي الحاد، وذلك عند استعمال عقار بيميتريكسيد بمفردة، أو في توليفة مع أي من أدوية أدوية العلاج الكيميائي الأخرى (راجع **التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال**).

وردت تقارير عن حالات غير شائعة من الإصابة بالالتهاب الرئوي الإشعاعي، بالنسبة للمرضى الذين يُعالَجون بالإشعاع؛ وذلك سواء قبل، أو في أثناء أو بعد تلقيهم العلاج باستعمال عقار بيميتريكسيد (راجع **التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال**).
وردت تقارير نادرة، بخصوص التعرض لتفاعلات إشعاعية جلدية شديدة؛ وذلك بالنسبة لمرضى كانوا قد تلقوا علاجاً إشعاعياً من قبل (راجع **التحذيرات الخاصة واحتياطات الاستعمال**).
وردت تقارير عن حالات غير شائعة من الإقفار الطرفي، المؤدي - أحياناً - إلى حالات من النخر الشديد.
وردت تقارير نادرة عن حالات فُقَاعِيَّة، بما في ذلك متلازمة ستيفنز- جونسون، وكذلك متلازمة تَقَشُّرُ أنسجة البشرة الميتة التسممي، والتي كانت مميتة في بعض الأحيان.
وردت تقارير غير شائعة عن حالات فقر الدم الانحلالي المُتواسَط المناعة؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين كانوا يُعالَجون باستعمال عقار بيميتريكسيد.
وردت تقارير نادرة عن حالات صدمة الحساسية.
تم الإبلاغ عن وذمة حمامية بشكل رئيسي من الأطراف السفلية بتردد غير معروف

زيادة الجرعة
تشتمل التقارير الخاصة بأغراض زيادة الجرعة على حالات قِلَّة الخلايا المعتدلة، وفقر الدم، وقِلَّة الصفائح الدموية، والتهاب الأغشية المخاطية، واعتلال الأعصاب الحسي
والطفح الجلدي وتشمل المضاعفات المتوقعة لزيادة الجرعة كبح وظيفة نخاع العظام، حيث يتضح ذلك من خلال قِلَّةُ الخلايا المتعادلة، وقلة الصفائح الدموية، وفقر الدم. وبالإضافة إلى ذلك، فقد يُلاحظ وجود حالات العدوى مع أو من دون حُمى، ونوبات الإسهال، و/أو التهاب الأغشية المخاطية. يجب - في حالة الشك في تناول المريض لجرعة زائدة - متابعة المريض من خلال إجراء عد للدم، كما يجب أن يتناول المريض علاجاً داعماً، إذا تطلبت الضرورة ذلك. يجب النظر بعين الاعتبار إلى استعمال الكالسيوم وحمض الفولينات/الفولينيك؛ وذلك عند التعامل مع حالة زيادة الجرعة من عقار بيميتريكسيد.

توفر
كل حبابة معدة للحقن في كرتونة منفصلة.

بالتخزين
يجب عدم التخزين في درجة حرارة تتجاوز 30 درجة مئوية.

مدة الصلاحية
الحبابة المعدة للحقن الغير مفتوحة:24 شهر من تاريخ التصنيع..
المحاليل المُعَدَّة ومحاليل التسريب (التنقيط):
لا تحتوي المحاليل المُعَدَّة ومحاليل التسريب (التنقيط) الخاصة بعقار بيميتريكسيد 500 مج/حبابة معدة للحقن، على أي مواد حافظة مضادة للبكتيريا؛ وذلك في حالة تجهيزها وفقاً للتعليمات. تم التحقق من الثبات الكيميائي والفيزيائي، للمحاليل المُعَدَّة ومحاليل التسريب لعقار بيميتريكسيد، وذلك لمدة 24 ساعة، عند درجة حرارة 30 درجة مئوية، ومن 2 إلى 8 درجات مئوية. ويجب - من وجهة النظر الميكروبيولوجية - استخدام المُنْتَج فوراً. إذا لم يتم استخدام المحلول المخفف فوراً، فإن المسؤولية تقع على المستخدم، وذلك فيما يتعلق بوقت التخزين، وبظروف المُنْتَج قبل الاستعمال، ويجب ألا تتجاوز المدة 24 ساعة، وأن يكون التخزين عند 30

تاريخ النشر/مراجعة
أغسطس ، 2018

المصنع و حامل حق التسويق:
مختبرات ميلان ليمتد
قطعة رقم 284-ب، بوماسندرا،
طريق جيجاني لينك، المنطقة الصناعية،
أنيكال تالوك، بانجالور 560105، الهند

FPO