

MN27423 16/198



Faltschachtel ● / Faltschachtelzuschnitt: ●
 Lackfreiflächen lt. allg. Vereinbarung
 Artikelnummer: 742861-01 (inkl. Klischeevermerk):
 Format: x x FS-Norm:
 Farben: ● Pantone 185 C ● Grau HKS92
 ● Pantone 137 C ●
 Schmuckfarbe Spannung über 1,1 ja ● / nein ●
 Code: 1066 Besonderheit:



1 vial of 5ml

Methotrexat
"Ebewe" 500mg/5ml

Concentrate for solution for infusion. IV, IM, intrathecal use

1 vial contains 500mg methotrexate (100mg/ml). For single use only. Do not store above 30°C, protect from light.

Manufacturer: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach am Attersee, AUSTRIA



Manufact date: _____

Batch no: _____

Expiry date: _____



Etikette AMP ● / DST ●
CARINI-Standard 2007
Artikelnummer: 733725 -01 (inkl. Klischeevermerk):
Format: x
Farben: ● Pantone 185 C ● Schwarz C
 ● Pantone 137 C ●
Eindruckfeld rechts: 6 mm ● 8 mm ●
Code: 2088 Seite: rechts(DST) ● links (AMP) ●
Stellung: M4



Hướng dẫn sử dụng thuốc cho người bệnh

METHOTREXAT "EBEWE" 500MG/5ML

Thuốc bán theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

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

1. Thành phần:

Mỗi lọ 5ml chứa 500mg hoạt chất methotrexat. Tá dược: natri hydroxyd, nước pha tiêm.

2. Mô tả sản phẩm:

Dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền, trong suốt, màu vàng.

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ 5ml

4. Thuốc dùng cho bệnh gì:

Chỉ định trong điều trị ung thư

Methotrexat liều thấp (liều đơn < 100 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể [body surface area - BSA]) và *liều trung bình* (liều đơn từ 100-1000 mg/m² BSA) được chỉ định trong điều trị các bệnh ung thư sau:

Khô u lá nuôi ác tính

- Sử dụng trong phác đồ hóa trị liệu đơn thành phần trên các bệnh nhân có tiên lượng tốt ("nguy cơ thấp")
- Sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trên các bệnh nhân có tiên lượng xấu ("nguy cơ cao")

Ung thư vú

- Sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trong phác đồ hỗ trợ sau phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc cắt bỏ tuyến vú và trong phác đồ điều trị giảm nhẹ ở giai đoạn tiến triển.

Ung thư biểu mô vùng đầu-cổ

- Sử dụng trong phác đồ giảm nhẹ đơn thành phần ở giai đoạn di căn hoặc trong trường hợp tái phát.

Bệnh u lympho không Hodgkin

- *Ở người lớn*
Sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trong điều trị bệnh u lympho không Hodgkin mức độ ác tính trung bình hoặc cao.
- *Ở trẻ em*
Kết hợp với các thuốc kim tế bào khác.

Bệnh bạch cầu lympho cấp (ALL)

Methotrexat liều thấp được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em hoặc người lớn trong các phác đồ điều trị phức tạp, kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trong điều trị tấn công-duy trì (sử dụng đường toàn thân) và trong dự phòng hoặc điều trị bệnh bạch cầu màng não (tiêm nội tủy sau khi pha loãng tới nồng độ tối đa là 5 mg methotrexat/ml).

Khi sử dụng methotrexat nội tủy để dự phòng và điều trị bệnh bạch cầu màng não, nồng độ methotrexat thu được sau khi pha loãng chế phẩm chứa methotrexat không được vượt quá 5 mg/ml.

Methotrexat liều cao (liều đơn > 1000 mg/m² BSA) được chỉ định trong điều trị các bệnh ung thư sau:

Bệnh sarcoma xương

- Sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trong phác đồ điều trị hỗ trợ và phác đồ bổ sung trước điều trị chính.

Bệnh u lympho không Hodgkin

- *Ở người lớn*
sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trong điều trị bệnh u lympho không Hodgkin mức độ ác tính trung bình hoặc cao
- *Ở trẻ em*
kết hợp với các thuốc kim tế bào khác
- Điều trị ban đầu bệnh u lympho không Hodgkin khu trú tại hệ thần kinh trung ương trước khi tiến hành xạ trị

Bệnh bạch cầu lympho cấp (ALL)

Methotrexat liều cao được sử dụng kết hợp với các thuốc kìm tế bào khác để điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em và người lớn.

Methotrexat liều cao đã chứng minh hiệu quả trong các phác đồ điều trị khác nhau, đặc biệt trong điều trị và dự phòng toàn thân bệnh bạch cầu màng não.

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

Cảnh báo quan trọng liên quan đến liều của methotrexat:

Liều của methotrexat trong điều trị ung thư phải được xác định một cách thận trọng và phải được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể.

Sai sót về liều khi sử dụng methotrexat có thể gây các phản ứng bất lợi nghiêm trọng bao gồm tử vong. Cán bộ y tế và bệnh nhân cần được hướng dẫn đầy đủ.

Methotrexat chỉ nên được chỉ định bởi các bác sĩ có đầy đủ kinh nghiệm trong sử dụng các hóa trị liệu điều trị khối u.

Bác sĩ điều trị xác định độ dài đợt điều trị dựa trên phác đồ điều trị và căn cứ vào từng trường hợp cụ thể.

Methotrexat có thể được sử dụng theo đường tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc nội tủy (với đường nội tủy, chỉ nên sử dụng dạng thuốc có nồng độ thấp).

Khi sử dụng phác đồ liều cao, methotrexat được sử dụng dưới dạng truyền tĩnh mạch liên tục (pha loãng thuốc với dung dịch glucose hoặc natri clorid).

Khi sử dụng đường nội tủy, không được trộn methotrexat với các dung dịch có chứa chất bảo quản và cần sử dụng dạng thuốc có nồng độ thấp.

Đã ghi nhận các trường hợp tử vong do độc tính của thuốc sau khi sử dụng thuốc theo đường tĩnh mạch hoặc nội tủy với liều lượng được tính toán không chính xác.

Phải hiệu chỉnh liều một cách thận trọng.

Trước khi truyền, dung dịch thuốc đậm đặc cần được pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% và dung dịch Ringer.

Tránh để methotrexat tiếp xúc với da và niêm mạc. Trong trường hợp bị phơi nhiễm với thuốc, cần nhanh chóng rửa vùng diện tích cơ thể bị ảnh hưởng với nhiều nước.

Cần phải định lượng được nồng độ methotrexat trong huyết thanh trong quá trình điều trị bằng methotrexat.

Phác đồ điều trị bằng methotrexat được phân loại như sau:

- **Phác đồ methotrexat liều thấp**
Liều đơn dưới 100 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể (BSA)
- **Phác đồ methotrexat liều trung bình**
Liều đơn từ 100 mg/m² đến 1000 mg/m² BSA
- **Phác đồ methotrexat liều cao**
Liều đơn trên 1000 mg/m² BSA.

Calci folinat

Sau khi sử dụng liều đơn methotrexat từ 100 mg/m² BSA trở lên, phải sử dụng thêm calci folinat (điều trị giải cứu - rescue).

Liều dùng trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Liều của methotrexat trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận cần được hiệu chỉnh giảm theo độ thanh thải creatinin và nồng độ methotrexat huyết thanh. Chức năng thận có thể xấu đi do sử dụng methotrexat.

Do methotrexat được thải trừ chủ yếu qua thận, nồng độ thuốc trong huyết tương trên các bệnh nhân giảm độ thanh thải creatinin được dự đoán sẽ tăng cao kéo dài và có thể dẫn đến các phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Do đó, trong trường hợp suy giảm chức năng thận, cần hiệu chỉnh chế độ liều theo độ thanh thải creatinin và nồng độ methotrexat trong huyết tương theo bảng dưới đây.

Độ thanh thải creatinin	Liều
> 80 ml/phút	Liều chuẩn khuyến cáo
= 80 ml/phút	75% liều chuẩn khuyến cáo
= 60 ml/phút	63% liều chuẩn khuyến cáo
< 60 ml/phút	Sử dụng thuốc khác thay thế

Liều trên các bệnh nhân có biểu hiện ứ dịch bệnh lý

Methotrexat chỉ được bài tiết chậm từ các ổ ứ dịch bệnh lý tại các khoang của cơ thể như dịch cổ trướng hoặc dịch tràn màng phổi (cũng được gọi là ngăn thứ ba), dẫn tới kéo dài thời gian bán thải và tăng độc tính của thuốc. Trên các bệnh nhân có ngăn thứ ba rõ rệt, cần loại bỏ dịch bằng phương pháp chọc hút trước khi sử dụng methotrexat.

Cần giảm liều methotrexat dựa trên dữ liệu nồng độ methotrexat trong huyết thanh.

Liều trên bệnh nhân cao tuổi

Dược lý lâm sàng của methotrexat chưa được nghiên cứu đầy đủ trên các bệnh nhân cao tuổi. Người cao tuổi cần được giám sát chặt chẽ trong khi điều trị bằng methotrexat để phát hiện sớm bất kỳ phản ứng có hại tiềm tàng nào. Do chức năng gan, thận và mức dự trữ folat có thể giảm ở người cao tuổi, nên sử dụng mức liều tương đối thấp trên các bệnh nhân này. Đối với các bệnh nhân cao tuổi (từ 55 tuổi trở lên), cần thay đổi một phần phác đồ điều trị, ví dụ, trong điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp.

Liều trên trẻ em

Methotrexat phải được sử dụng đặc biệt thận trọng trên trẻ em và phải tuân theo các phác đồ điều trị thích hợp.

Liều trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Methotrexat nên được sử dụng đặc biệt thận trọng, nhất là trên bệnh nhân hiện đang có bệnh gan rõ rệt hoặc có bệnh gan từ trước, đặc biệt do rượu. Methotrexat chống chỉ định nếu bilirubin >5 mg/dl ($85.5 \mu\text{mol/l}$). Trong trường hợp các enzym gan tăng liên tục, nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị

Đã ghi nhận các trường hợp tử vong do độc tính của thuốc sau khi dùng thuốc theo đường tĩnh mạch và nội tủy với liều lượng được tính toán không chính xác.

Phải hiệu chỉnh liều một cách thận trọng.

Các biện pháp kiểm soát và đảm bảo an toàn được khuyến cáo

Xem lưu ý tại mục *Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này*.

Trong thời gian điều trị bằng methotrexat, bệnh nhân phải được giám sát chặt chẽ nhằm phát hiện kịp thời các biểu hiện độc tính của thuốc.

Các khuyến cáo về liều lượng và cách sử dụng methotrexat cho các chỉ định khác nhau có thể khác nhau đáng kể.

Liều thường dùng hoặc phác đồ điều trị đã được thiết lập tốt, thể hiện hiệu quả trong điều trị các bệnh liên quan được đưa ra dưới đây để tham khảo.

Xin vui lòng tìm hiểu chi tiết hơn từ tài liệu chuyên môn được cung cấp theo yêu cầu của bạn.

a) Sử dụng methotrexat đường toàn thân (tĩnh mạch và tiêm bắp) trong điều trị khối u

Phác đồ methotrexat **liều thấp** (liều đơn < 100 mg/m² BSA) và **liều trung bình** (liều đơn 100 mg/m² BSA – 1000 mg/m² BSA):

Khối u lá nuôi ác tính

Bệnh nhân có tiên lượng tốt ("nguy cơ thấp")

Phác đồ đơn thành phần:

Methotrexat liều 0,4 mg/kg cân nặng (bodyweight - BW), tiêm bắp vào ngày 1 đến ngày 5; lặp lại sau khi ngừng thuốc 7 ngày; hoặc 1 mg/kg BW methotrexat tiêm bắp vào ngày 1, 3, 5 và 7; 0,1 mg/kg BW calci folinat tiêm bắp tại thời điểm 24 giờ sau mỗi lần dùng methotrexat; lặp lại sau khi ngừng thuốc 7 ngày.

Bệnh nhân có tiên lượng xấu ("nguy cơ cao")

Trong phác đồ kết hợp với các thuốc khác theo phác đồ EMA/CO:

Methotrexat tiêm tĩnh mạch liều đơn 300 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể (etoposid, methotrexat/calci folinat và actinomycin D trong chu kỳ A; cyclophosphamid và vincristin trong chu kỳ B). Chu kỳ A và chu kỳ B được sử dụng luân phiên với khoảng cách 7 ngày (ngày 1 dùng chu kỳ A, ngày 8 dùng chu kỳ B, ngày 15 dùng chu kỳ A...).

Ung thư vú

Methotrexat 40 mg/m² BSA đường tĩnh mạch vào ngày 1 và ngày 8 kết hợp với cyclophosphamid đường uống hoặc đường tĩnh mạch và dẫn chất fluorouracil đường tĩnh mạch theo phác đồ CMF.

Ung thư biểu mô vùng đầu và cổ

Methotrexat tiêm bolus tĩnh mạch liều 40-60 mg/m² BSA một lần mỗi tuần trong phác đồ đơn thành phần.

U lympho không Hodgkin

Methotrexat được sử dụng trong điều trị bệnh u lympho không Hodgkin ở trẻ em và người lớn trong phác đồ điều trị phức hợp. Các yếu tố bao gồm loại mô, giai đoạn của bệnh và tuổi của bệnh nhân được cân nhắc để lựa chọn một phác đồ thích hợp đã được thiết lập.

Đối với bệnh u lympho nguyên bào lympho ở trẻ em và người lớn, có thể được áp dụng điều trị đặc hiệu theo phác đồ được đề xuất cho bệnh bạch cầu lympho cấp. Trong những trường hợp cụ thể, cần lưu ý những khuyến cáo đã được đề cập trong các phác đồ trình liên quan.

- Trên trẻ em
Xem phác đồ methotrexat liều cao
- *Trên người lớn có mức độ ác tính trung bình hoặc cao*
Methotrexat được sử dụng trong phác đồ ProMACE-CytaBOM (phác đồ phối hợp gồm prednison, doxorubicin, cyclophosphamid, etoposid, cytarabin, bleomycin, vincristin, methotrexat/calci folinat) với liều đơn 120 mg/m² BSA.

Bệnh bạch cầu lympho cấp

Methotrexat liều thấp được sử dụng trong phác đồ điều trị phức hợp để duy trì sự thoái lui của bệnh trên trẻ em và người lớn (ví dụ, phác đồ của Nhóm nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm Đức trong điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở người lớn, nhóm nghiên cứu "GMAIL" hoặc BFM, xem mục dưới đây).

Liều đơn thường dùng trong khoảng từ 20 đến 40 mg/m² BSA methotrexat.

Phác đồ methotrexat liều cao

(Liều đơn > 1000 g/m² BSA)

Trong các chỉ định khác nhau của phác đồ methotrexat liều cao, một số phác đồ phối hợp đa hóa trị liệu bao gồm methotrexat đã được chứng minh tính hiệu quả. Hiện tại, không có phác đồ điều trị nào có thể được xem là phác đồ điều trị chuẩn. Do có những khuyến cáo khác nhau về liều lượng và cách sử dụng thuốc trong phác đồ methotrexat liều cao,

chế độ liều chỉ có thể được đưa ra để minh họa. Để có thêm chi tiết, xin vui lòng tham khảo tài liệu chuyên môn hoặc các phác đồ điều trị cụ thể.

Phương pháp kiểm tra và đảm bảo độ an toàn trong phác đồ methotrexat liều cao được đề cập tại mục *Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này*.

Cần định kì giám sát nồng độ methotrexat trong huyết thanh trong và sau khi điều trị bằng methotrexat. Các thời điểm giám sát và trị số giới hạn của nồng độ gây độc của methotrexat trong huyết thanh mà tại đó, cần có biện pháp can thiệp như tăng liều calci folinat và/hoặc tăng nhu cầu bổ sung dịch truyền tĩnh mạch, được tham chiếu từ các phác đồ điều trị đơn độc. Sau khi điều trị bằng methotrexat liều cao, cần sử dụng calci folinat để giảm độc tính của methotrexat (xem mục *Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này*).

Sarcoma xương

Methotrexat liều đơn từ 6 đến 12 g/m² BSA truyền tĩnh mạch được sử dụng để điều trị bệnh sarcoma xương trong các phác đồ phối hợp khác nhau. Thông tin chi tiết được lấy từ các phác đồ điều trị đã được thiết lập, trong đó có phác đồ hiện tại của Nhóm hợp tác nghiên cứu Sarcoma xương COSS.

Bệnh lympho không Hodgkin

- *Trên trẻ em*

Khoảng liều: liều đơn từ 300 mg/m² BSA tới 5 g/m² BSA dạng truyền tĩnh mạch
Thông tin chi tiết được lấy từ các phác đồ điều trị đã được thiết lập như các phác đồ hiện tại của Nhóm nghiên cứu NHL-BFM (Nhóm nghiên cứu Berlin-Frankfurt-Münster) cho loại mô tương ứng.

- *Bệnh u lympho không Hodgkin khu trú chủ yếu tại thân kinh trung ương*

Trong điều trị bệnh u lympho khu trú ở thân kinh trung ương, chưa thể thiết lập phác đồ điều trị và chế độ liều chuẩn. Trong các nghiên cứu, methotrexat sử dụng đường tĩnh mạch, liều đơn từ 1500 mg/m² đến 4000 mg/m² BSA, dùng đơn độc hoặc phối hợp với phác đồ xạ trị và/hoặc methotrexat đường nội tủy hoặc kết hợp các hóa trị liệu khác đã thể hiện hiệu quả điều trị. Thông tin chi tiết có thể tham khảo từ tài liệu chuyên môn liên quan.

Đối với phác đồ điều trị bệnh u lympho không Hodgkin khu trú chủ yếu ở thần kinh trung ương trên các bệnh nhân suy giảm miễn dịch (ví dụ, suy giảm miễn dịch do nhiễm HIV), tham khảo tài liệu chuyên môn dành riêng.

Bệnh bạch cầu lympho cấp

Methotrexat liều cao đã được chứng minh tính hiệu quả trong các phác đồ điều trị khác nhau để điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp, đặc biệt trong dự phòng toàn thân và điều trị bệnh bạch cầu màng não.

Khi lựa chọn một phác đồ phối hợp thích hợp và đã được thiết lập, cần lưu ý các yếu tố thuộc về các nhóm nguy cơ khác nhau, phân nhóm miễn dịch và tuổi.

Các phác đồ điều trị đặc biệt được sử dụng trong bệnh bạch cầu lympho cấp loại tế bào B.

- Bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em

Liều đơn thường dùng trong khoảng từ 1 g/m² BSA đến 5 g/m² BSA (trong phác đồ cùng cố). Thông tin chi tiết được tham khảo từ các phác đồ điều trị đã được thiết lập cho điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em, ví dụ phác đồ ALL-BFM hiện tại (nhóm nghiên cứu Berlin-Frankfurt-Münster).

- Bệnh bạch cầu lympho cấp ở người lớn

Để sử dụng methotrexat liều cao trong điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở người lớn, tham khảo các phác đồ điều trị hiện tại của nhóm nghiên cứu GMALL. Ví dụ, liều đơn 1,5 g/m² BSA đã được sử dụng, phụ thuộc vào loại mô.

b) Sử dụng nội tủy

Chỉ được dùng nội tủy các sản phẩm chứa methotrexat đã được pha loãng đến nồng độ không vượt quá 5 mg/ml methotrexat.

Sử dụng methotrexat nội tủy đã thể hiện hiệu quả trong dự phòng và điều trị bệnh bạch cầu màng não hoặc điều trị bệnh u lympho khu trú chủ yếu ở não. Có thể tham khảo các thông tin chi tiết như sử dụng phối hợp methotrexat nội tủy với các thuốc khác dùng nội tủy hoặc toàn thân hoặc phối hợp với phác đồ xạ trị từ tài liệu chuyên môn dành riêng.

Khi dùng nội tủy, liều methotrexat được hiệu chỉnh theo tuổi do thể tích dịch não tủy có mối tương quan chặt chẽ hơn với thể tích não ước tính theo tuổi so với diện tích bề mặt cơ thể hoặc cân nặng.

- Trẻ em dưới 1 tuổi:
6 mg methotrexat tiêm nội tủy
- Trẻ em 1 tuổi:
8 mg methotrexat tiêm nội tủy
- Trẻ em 2 tuổi:
10 mg methotrexat tiêm nội tủy
- Trẻ em 3 đến 8 tuổi:
12 mg methotrexat tiêm nội tủy
- Trẻ em trên 8 tuổi:
12 mg lên đến tối đa 15 mg methotrexat tiêm nội tủy

Bác sĩ điều trị quyết định thời điểm, tần suất và khoảng thời gian sử dụng methotrexat tiêm nội tủy theo các phác đồ điều trị chuyên biệt và căn cứ vào từng tình huống cụ thể.

Sau khi pha loãng chế phẩm thuốc chứa methotrexat, nồng độ methotrexat để dùng nội tủy không được vượt quá 5 mg/ml. Nên pha loãng thuốc với nước pha tiêm.

Hiện tại, chỉ có một lượng thông tin hạn chế liên quan đến tiêm nội tủy dung dịch methotrexat nồng độ cao (ví dụ, pha loãng tới nồng độ 25 mg/ml).

6. Khi nào không nên dùng thuốc này:

Chống chỉ định methotrexat trong các trường hợp sau:

- Dị ứng với methotrexat hoặc bất kỳ tá dược nào
- Nhiễm trùng nặng và/hoặc đang tiến triển
- Viêm miệng, loét đường tiêu hóa
- Suy giảm chức năng gan rõ rệt
- Suy giảm chức năng thận rõ rệt (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút)
- Rối loạn chức năng hệ tạo máu (ví dụ, mới trải qua phác đồ hóa trị hoặc xạ trị)
- Suy giảm miễn dịch
- Uống nhiều rượu
- Thời kì cho con bú (xem mục *Thời kì mang thai và cho con bú*)
- Thời kì mang thai, trừ khi có chỉ định bắt buộc (xem mục *Thời kì mang thai và cho con bú*).

7. Tác dụng không mong muốn:

Tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng bất lợi thường phụ thuộc vào liều, cách sử dụng và thời gian sử dụng methotrexat. Do các phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể xuất hiện ngay ở liều thấp và tại bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị, cần phải có sự giám sát thường xuyên của bác sĩ. Hầu hết các phản ứng bất lợi có khả năng phục hồi nếu được phát hiện sớm. Tuy nhiên, một số phản ứng có bất lợi được đề cập dưới đây có thể gây tử vong đột ngột trong những trường hợp rất hiếm gặp.

Nếu các phản ứng bất lợi xuất hiện, cần giảm liều (nếu cần) tùy theo mức độ nghiêm trọng của phản ứng hoặc có thể cần ngừng thuốc và áp dụng biện pháp điều trị thích hợp (xem mục *Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều* và *Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo*). Nếu methotrexat được tái sử dụng, cần tiếp tục sử dụng thuốc này một cách thận trọng thông qua đánh giá tính cần thiết của việc điều trị và đặc biệt lưu ý khả năng tái diễn độc tính của thuốc.

Suy tủy và viêm niêm mạc thường là các độc tính giới hạn liều. Mức độ của các phản ứng này phụ thuộc vào liều, cách sử dụng và thời gian sử dụng methotrexat. Viêm niêm mạc xuất hiện khoảng 3-7 ngày sau khi sử dụng methotrexat, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu xuất hiện trong khoảng từ 4 đến 14 ngày sau khi sử dụng methotrexat. Suy tủy và viêm niêm mạc thường có khả năng phục hồi trong vòng 14 ngày trên các bệnh nhân không bị rối loạn các cơ chế thải trừ.

Các phản ứng bất lợi được ghi nhận với tần suất cao nhất bao gồm giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, viêm miệng, đau bụng, chán ăn, buồn nôn và nôn (đặc biệt trong 24-48 giờ đầu tiên sau khi dùng methotrexat), giảm độ thanh thải creatinin, tăng enzym gan (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), phosphatase kiềm và billirubin.

Tần suất quy ước sau đây được sử dụng làm cơ sở cho việc đánh giá các phản ứng bất lợi:

<i>Rất phổ biến:</i>	$\geq 1/10$
<i>Thường gặp:</i>	$\geq 1/100$ và $< 1/10$
<i>Ít gặp:</i>	$\geq 1/1000$ và $< 1/100$
<i>Hiếm gặp:</i>	$\geq 1/10\ 000$ và $< 1/1000$
<i>Rất hiếm gặp:</i>	$< 1/10\ 000$
<i>Chưa xác định:</i>	Không thể ước lượng từ các dữ liệu sẵn có

Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng

Thường gặp: Herpes zoster

Ít gặp: Nhiễm trùng cơ hội bao gồm viêm phổi, có thể dẫn đến tử vong trong một số trường hợp

Hiếm gặp: Nhiễm trùng nặng

Rất hiếm gặp: Nhiễm *Nocardia*, *Histoplasma*, *Cryptococcus mycosis*, viêm gan do *Herpes simplex*, nhiễm *Herpes simplex* lan tỏa, nhiễm trùng nặng đe dọa tính mạng, nhiễm *Cytomegalovirus* (viêm phổi *inter alia*).

U tân sinh lành tính, ác tính và không đặc hiệu

Ít gặp: Bệnh u lympho ác tính (xem mục *Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này*)

Rất hiếm gặp: Hội chứng ly giải khối u

Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết

Rất phổ biến: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu

Thường gặp: Thiếu máu do giảm toàn bộ huyết cầu, mất bạch cầu hạt

Hiếm gặp: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ

Rất hiếm gặp: Thiếu máu bất sản, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính, bệnh hạch lympho, rối loạn tăng sinh tế bào lympho.

Rối loạn hệ miễn dịch

Ít gặp: Phản ứng dị ứng, sốc phản vệ, viêm mạch dị ứng, sốt, suy giảm miễn dịch

Rất hiếm gặp: Giảm gammaglobulin máu

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

Ít gặp: Đái tháo đường

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: Trầm cảm

Hiếm gặp: Rối loạn khí sắc, rối loạn nhận thức thoáng qua

Rối loạn thần kinh trung ương

Thường gặp: Đau đầu, mệt mỏi, buồn ngủ, dị cảm

Ít gặp: Co giật, bệnh não/bệnh chất trắng não (trong trường hợp dùng nội tủy), liệt nửa người, chóng mặt, lú lẫn

<i>Hiếm gặp:</i>	Liệt nhẹ, rối loạn ngôn ngữ bao gồm loạn cận ngôn và mất khả năng vận ngôn, bệnh tủy sống (sau khi dùng nội tủy)
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Bất thường nhận cảm sợ não, nhược cơ, đau chi, rối loạn vị giác, viêm màng não vô trùng cấp kèm phản ứng màng não.
<i>Chưa xác định:</i>	Tăng áp suất dịch não tủy sau khi dùng nội tủy

Sử dụng methotrexat đường tĩnh mạch cũng có thể gây viêm não cấp và bệnh não cấp, có thể dẫn đến tử vong.

Rối loạn trên mắt

<i>Hiếm gặp:</i>	Rối loạn thị giác (nhìn mờ, giảm thị lực), rối loạn thị giác nghiêm trọng không rõ nguyên nhân
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Phù quanh hốc mắt, viêm bờ mi, chảy nước mắt và sợ ánh sáng, viêm kết mạc, mất thị lực thoáng qua, mất thị lực.

Rối loạn tim

<i>Hiếm gặp:</i>	Hạ huyết áp
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Tràn dịch màng ngoài tim, chèn ép màng ngoài tim, viêm màng ngoài tim

Rối loạn mạch

<i>Ít gặp:</i>	Viêm mạch (triệu chứng ngộ độc nặng)
<i>Hiếm gặp:</i>	Huyết khối (bao gồm huyết khối động mạch, huyết khối mạch não, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối tĩnh mạch-võng mạc và thuyên tắc phổi)

Rối loạn hô hấp, trung thất và lồng ngực

<i>Thường gặp:</i>	Các biến chứng trên phổi liên quan đến viêm phổi kẽ, viêm phế nang, có thể dẫn đến tử vong (xem mục <i>Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này</i>)
<i>Ít gặp:</i>	Xơ phổi, tràn dịch màng phổi
<i>Hiếm gặp:</i>	Viêm họng
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Bệnh phổi tắc nghẽn mô kẽ mạn tính, phản ứng giống hen phế quản kèm ho, khó thở và dấu hiệu bệnh học khi đánh giá chức năng phổi, viêm phổi do <i>Pneumocystis carinii</i>

Rối loạn tiêu hóa

<i>Rất phổ biến:</i>	Viêm miệng, chán ăn, buồn nôn, nôn (đặc biệt trong 24-48 giờ sau khi sử dụng methotrexat)
<i>Thường gặp:</i>	Tiêu chảy
<i>Ít gặp:</i>	Loét và xuất huyết tiêu hóa, viêm tụy
<i>Hiếm gặp:</i>	Viêm ruột, viêm lợi, đi ngoài phân đen
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Nôn ra máu
<i>Chưa xác định:</i>	Viêm phúc mạc vô khuẩn

Rối loạn gan mật

<i>Rất phổ biến:</i>	Tăng enzym gan (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), phosphatase kiềm và bilirubin
<i>Ít gặp:</i>	Biến đổi hình thái gan do nhiễm mỡ, xơ hóa gan mạn và xơ gan, giảm albumin huyết thanh
<i>Hiếm gặp:</i>	Độc tính trên gan, viêm gan cấp
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Tái hoạt hóa viêm gan mạn, hoại tử gan cấp, tiêu gan cấp, suy gan
<i>Chưa xác định:</i>	Tái hoạt hóa virus viêm gan B, làm trầm trọng hơn bệnh viêm gan C

Rối loạn da và mô dưới da

<i>Thường gặp:</i>	Ngoại ban, hồng ban, ngứa
<i>Ít gặp:</i>	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), ban da dạng herpes, nhạy cảm với ánh sáng, mày đay, tăng sắc tố da, rối loạn quá trình lành vết thương
<i>Hiếm gặp:</i>	Trứng cá, loét da, hồng ban da dạng, nổi hạch, bào mòn màng vảy nền gây đau, tăng sắc tố móng tay, bong móng, tăng hình thành hạch trong bệnh thấp khớp
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Bệnh nhọt, giãn mao mạch, viêm quanh móng cấp

Tồn thương dạng vảy nền có thể nặng hơn khi tiếp xúc với tia UV trong khi đang điều trị bằng methotrexat. Viêm da và râm nắng do bức xạ có thể tái xuất hiện khi sử dụng methotrexat (cũng được gọi là phản ứng “nhắc lại”).

Rối loạn xương, mô liên kết và hệ cơ xương

<i>Ít gặp:</i>	Đau khớp/đau cơ, loãng xương
<i>Hiếm gặp:</i>	Gãy xương do căng sức

Rối loạn thận - tiết niệu

<i>Rất phổ biến:</i>	Giảm độ thanh thải creatinin
<i>Ít gặp:</i>	Bệnh thận nặng, suy thận, viêm bàng quang kèm loét, rối loạn tiểu tiện, bí tiểu, thiếu niệu, vô niệu
<i>Hiếm gặp:</i>	Tăng acid uric máu, tăng ure và creatinin huyết thanh
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Tăng nitơ máu, đái máu, protein niệu

Các biến chứng trong thời kì mang thai, thời kì sinh và sau sinh

<i>Ít gặp:</i>	Dị tật bào thai
<i>Hiếm gặp:</i>	Sảy thai
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Chết thai

Rối loạn vú và hệ sinh sản

<i>Ít gặp:</i>	Viêm và loét âm đạo
<i>Hiếm gặp:</i>	Rối loạn kinh nguyệt
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Suy giảm quá trình sinh trứng/sinh tinh trùng, liệt dương, vô sinh, mất ham muốn tình dục, giảm số lượng tinh trùng thoát qua, tăng tiết dịch âm đạo, rối loạn chu kì, nữ hóa tuyến vú ở nam giới

Các phản ứng bất lợi khi sử dụng methotrexat nội tủy

Độc tính trên thần kinh trung ương có thể xuất hiện sau khi sử dụng nội tủy methotrexat, có thể bao gồm các biểu hiện sau:

- Viêm màng nhện cấp do hóa chất (viêm màng có dạng mạng nhện) với biểu hiện đau đầu, đau lưng, cứng cổ và sốt
- Bệnh tủy sống bán cấp, biểu hiện đặc trưng bởi liệt hai chi dưới/liệt nửa dưới cơ thể (liên quan đến một hoặc một vài dây thần kinh cột sống)
- Bệnh chất trắng não mạn tính với biểu hiện lú lẫn, kích thích, ngủ gà, mất điều vận, mất trí nhớ, co giật và hôn mê. Độc tính trên thần kinh trung ương có thể tiến triển nặng thêm và dẫn đến tử vong.

Có bằng chứng cho thấy sử dụng phối hợp methotrexat nội tủy và chiếu xạ sọ não làm tăng tần suất mắc bệnh chất trắng não. Sau khi dùng nội tủy methotrexat, cần kiểm tra kĩ các biểu hiện độc tính trên thần kinh (kích thích màng não, liệt tạm thời hoặc vĩnh viễn, bệnh não).

Sử dụng methotrexat đường tĩnh mạch hoặc nội tủy có thể gây viêm não cấp và bệnh não cấp, có thể dẫn đến tử vong.

Đã ghi nhận biến chứng thoát vị não sau khi sử dụng methotrexat nội tủy trên các bệnh nhân mắc bệnh u lympho thần kinh trung ương quanh não thất.

Các phản ứng bất lợi khi tiêm bắp methotrexat

Sau khi **tiêm bắp** methotrexat, các **phản ứng bất lợi tại chỗ** (cảm giác bỏng rát) hoặc tổn thương (hình thành ổ áp xe vô khuẩn, phá hủy mô mỡ) có thể xuất hiện tại vị trí tiêm.

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

Thuốc gây mê có chứa nitric oxid làm tăng tác dụng của methotrexat trên chuyển hóa acid folic và dẫn đến viêm miệng và suy tủy nghiêm trọng không báo trước. Có thể giảm tác dụng bất lợi này bằng cách sử dụng calci folinat.

L-asparaginase đối kháng tác dụng của methotrexat khi sử dụng đồng thời với methotrexat.

Colestyramin có thể làm tăng thải trừ methotrexat ngoài thận bằng cách ức chế tuần hoàn gan ruột.

Cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng đồng thời **hồng cầu cô đặc** và methotrexat. Trên các bệnh nhân được truyền máu trong vòng 24 giờ sau khi truyền methotrexat, độc tính của thuốc có thể tăng lên do nồng độ thuốc trong máu tăng cao kéo dài.

Các thuốc gây giảm folat và/hoặc ức chế bài tiết qua ống thận như sulphonamid, trimethoprim-sulfamethoxazol hiếm khi gây tăng độc tính (suy tủy) của methotrexat khi sử dụng đồng thời với methotrexat. Cũng cần đặc biệt thận trọng trên các bệnh nhân thiếu acid folic từ trước do trạng thái thiếu acid folic có thể làm tăng độc tính của methotrexat. Mặt khác, sử dụng đồng thời **các chế phẩm vitamin chứa acid folic hoặc dẫn chất của acid folic** có thể làm giảm hiệu quả của methotrexat (“đối kháng quá mức”). **Calci folinat liều cao** có thể làm giảm hiệu quả của methotrexat khi dùng nội tủy.

Độc tính trên gan có thể tăng nếu thường xuyên sử dụng rượu hoặc các thuốc gây độc với gan như **azathioprin, leflunomid, các retinoid** (như etretinat), **sulfasalazin**. Cần giám sát chặt chẽ các bệnh nhân phải sử dụng thêm các thuốc có độc tính trên gan.

Trong các trường hợp đơn lẻ, sử dụng đồng thời **corticosteroid** và methotrexat dẫn đến nhiễm herpes zoster lan tỏa trên các bệnh nhân nhiễm herpes zoster hoặc mắc chứng đau thần kinh sau nhiễm herpes.

Sử dụng phối hợp methotrexat và **leflunomid** có thể làm tăng nguy cơ giảm toàn bộ huyết cầu (giảm mạnh tất cả các loại tế bào máu).

Sử dụng đồng thời methotrexat và **mercaptopurin** có thể làm tăng nồng độ mercaptopurin trong huyết tương, có thể do chuyển hóa của mercaptopurin bị ức chế. Có thể cần phải hiệu chỉnh liều khi sử dụng phối hợp hai thuốc này.

Không nên sử dụng các **thuốc chống viêm không steroid (NSAID)** trước hoặc trong khi đang điều trị bằng phác đồ methotrexat liều cao. Sử dụng đồng thời một số NSAID và methotrexat làm tăng nồng độ và tăng thời gian lưu của methotrexat trong huyết thanh, có thể dẫn đến tử vong do độc tính trên huyết học và trên đường tiêu hóa.

Trong các nghiên cứu trên động vật, các NSAID bao gồm acid salicylic làm giảm bài tiết methotrexat qua ống thận, dẫn đến tăng nồng độ và tăng độc tính của methotrexat. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời các NSAID và methotrexat liều thấp.

Các **kháng sinh đường uống** như tetracyclin, cloramphenicol và các kháng sinh phổ rộng không có khả năng hấp thu có thể làm giảm hấp thu methotrexat qua đường tiêu hóa hoặc ảnh hưởng đến chu kì gan ruột bằng cách ức chế hệ vi khuẩn đường ruột và ức chế chuyển hóa methotrexat bởi vi khuẩn.

Penicilin và sulphonamid có thể làm giảm độ thanh thải của methotrexat qua thận trong những trường hợp đơn lẻ, do đó, sau khi sử dụng methotrexat liều thấp cũng như liều cao, tăng nồng độ methotrexat trong huyết thanh kèm độc tính trên huyết học và tiêu hóa có thể xuất hiện.

Ciprofloxacin làm giảm bài tiết thuốc qua ống thận; cần giám sát chặt chẽ khi sử dụng đồng thời thuốc này với methotrexat.

Giảm nồng độ **phenytoin** trong huyết tương đã được ghi nhận trên các bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu lympho cấp sử dụng phác đồ tấn công bao gồm methotrexat liều cao kèm calci folinat, prednison, vincristin và 6-mercaptopurin.

Sử dụng phối hợp **pyrimethamin** hoặc **co-trimoxazol** với methotrexat có thể dẫn đến giảm toàn bộ huyết cầu, có thể do tác dụng hiệp đồng ức chế acid dihydrofolic reductase giữa hai thuốc này và methotrexat (xem tương tác giữa sulphonamid và methotrexat ở phần trên đây).

Sử dụng **procarbazin** trong khi đang điều trị bằng methotrexat liều cao làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận.

Sử dụng đồng thời với **các thuốc ức chế bơm proton** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) có thể ức chế hoặc giảm tốc độ thải trừ methotrexat qua thận, do đó, gián tiếp tăng liều methotrexat.

Cần tránh sử dụng đồng thời các thuốc ức chế bơm proton với methotrexat liều cao nếu có thể, và phải sử dụng thuốc một cách thận trọng trên các bệnh nhân suy thận.

Các bệnh nhân sử dụng đồng thời **các retinoid** như etretinat và methotrexat cần được giám sát chặt chẽ khả năng gây tăng độc tính trên gan.

Sử dụng **phác đồ xạ trị** trong khi đang điều trị bằng methotrexat có thể làm tăng nguy cơ hoại tử xương hoặc mô mềm.

Sử dụng đồng thời methotrexat và **cytarabin** có thể làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên thần kinh với các mức độ khác nhau từ đau đầu đến liệt, hôn mê và phản ứng kiểu đột quỵ.

Sử dụng đồng thời **theophyllin** và methotrexat có thể làm giảm độ thanh thải của theophyllin. Do đó, cần định kì xác định nồng độ theophyllin trong huyết tương.

Các thuốc sau đây có thể làm tăng độc tính của methotrexat do **đẩy methotrexat khỏi vị trí gắn trên protein huyết tương**: dẫn chất amidopyrin, acid para-aminobenzoic, barbiturat, doxorubicin, thuốc tránh thai đường uống, phenylbutazon, phenytoin, probenecid, salicylat, sulphonamid, tetracyclin và các thuốc an thần. Các thuốc này làm tăng sinh khả dụng (tăng liều gián tiếp) và có thể làm tăng độc tính của methotrexat. Do đó, cần giám sát chặt chẽ các bệnh nhân được chỉ định sử dụng các dạng phối hợp này.

Các thuốc sau đây có thể làm **giảm bài tiết thuốc qua thận**, dẫn đến tăng độc tính của methotrexat, đặc biệt trong khoảng liều thấp: acid para- aminohippuric, các thuốc chống viêm không steroid, probenecid, salicylat, sulphonamid và các acid hữu cơ yếu khác. Do đó, cần giám sát chặt chẽ các bệnh nhân được chỉ định sử dụng các dạng phối hợp này.

Độc tính trên thận có thể **tăng** khi sử dụng phối hợp methotrexat liều cao với các hóa trị liệu có khả năng gây độc với thận (như cisplatin).

Trong trường hợp bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng các thuốc có phản ứng bất lợi trên tủy xương (như dẫn chất amidopyrin, cloramphenicol, phentoin, pyrimethamin, sulphonamid, trimethoprim-sulfamethoxazol, các thuốc kim tế bào), cần lưu ý khả năng xuất hiện các rối loạn hệ tạo máu nghiêm trọng khi sử dụng phác đồ methotrexat.

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

Không sử dụng gấp đôi liều dùng để bù lại cho liều đã quên, nhưng tiếp tục sử dụng thuốc như đã được quyết định. Hãy hỏi ý kiến thầy thuốc.

10. Cần bảo quản thuốc này như thế nào:

Không bảo quản trên 30°C, tránh ánh sáng.

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

Triệu chứng, điều trị cấp cứu và thuốc giải độc

Triệu chứng quá liều:

Kinh nghiệm sử dụng thuốc trong giai đoạn hậu mại cho thấy quá liều methotrexat thường xuất hiện sau khi dùng đường uống nhưng cũng xuất hiện sau khi tiêm bắp, truyền tĩnh mạch. Trong các trường hợp quá liều khi dùng đường uống, liều hàng tuần được bệnh nhân vô ý sử dụng hàng ngày (dùng liều tổng cộng hoặc chia thành một vài liều).

Các triệu chứng sau khi quá liều đường uống và đường tĩnh mạch ảnh hưởng chủ yếu đến hệ tạo máu và hệ tiêu hóa. Các triệu chứng đã được ghi nhận bao gồm: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm toàn bộ huyết cầu, giảm bạch cầu, suy tủy, viêm niêm mạc, viêm miệng, viêm loét ở miệng, buồn nôn, nôn, loét và xuất huyết tiêu hóa. Các dấu hiệu ngộ độc có thể không xuất hiện trong một số trường hợp. Đã ghi nhận các trường hợp tử vong do quá liều. Trong những trường hợp này, nhiễm trùng nặng, sốc nhiễm trùng, suy thận và thiếu máu bất sản đã được ghi nhận.

Trong trường hợp quá liều sau khi dùng nội tủy, các triệu chứng trên thần kinh trung ương thường xuất hiện gồm đau đầu, buồn nôn và nôn, co giật hoặc chuột rút và bệnh não nhiễm độc cấp. Trong một số trường hợp, các triệu chứng này có thể không xuất hiện. Trong nhiều trường hợp khác, quá liều khi dùng nội tủy đã dẫn đến tử vong; đã ghi nhận mối liên quan giữa thoát vị não với tăng áp lực nội sọ và bệnh não nhiễm độc cấp.

Can thiệp điều trị khi quá liều

Để dự phòng và điều trị các phản ứng bất lợi do độc tính của thuốc, calci folinat được coi là thuốc giải độc đặc hiệu.

a) Dự phòng

Phải sử dụng thêm calci folinat sau khi dùng methotrexat với liều 100 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể. Để biết thêm chi tiết về liều và thời gian dùng calci folinat để giải độc, xin vui lòng tham khảo tài liệu chuyên môn dành riêng.

b) Điều trị

Điều trị triệu chứng ngộ độc methotrexat liều thấp (liều đơn dưới 100 mg/m² BSA methotrexat) có thể do thiếu acid tetrahydrofolic: tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 6-12 mg calci folinat ngay lập tức, sau đó sử dụng thêm một vài lần nữa (tối thiểu 4 lần) với liều tương tự mỗi 3-6 giờ.

Đối với điều trị chống độc bằng calci folinat trong trường hợp giảm bài tiết methotrexat khi đang điều trị bằng methotrexat liều trung bình hoặc cao, xin vui lòng tham khảo tài liệu chuyên môn liên quan.

Hiệu quả của calci folinat giảm khi tăng khoảng cách giữa thời điểm sử dụng methotrexat và thời điểm sử dụng calci folinat. Để xác định liều tối ưu và thời gian sử dụng calci folinat, cần giám sát nồng độ methotrexat trong huyết tương.

Trong trường hợp quá liều nghiêm trọng, có thể cần bù dịch và kiểm tra hóa nước tiểu để tránh gây lắng đọng methotrexat và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc này tại ống thận.

Nếu ngộ độc xảy ra do giảm đáng kể tốc độ thải trừ (nồng độ methotrexat trong huyết thanh!), ví dụ, do suy thận cấp, có thể cân nhắc sử dụng biện pháp thẩm tách máu và/hoặc lọc máu ngoài cơ thể. Chưa có phương pháp thẩm phân phúc mạc hoặc thẩm tách máu chuẩn để tăng thải trừ methotrexat. Methotrexat có thể được loại bỏ thông qua thẩm tách máu cấp, ngắt quãng bằng phương pháp thẩm tách hiệu năng cao.

Trong trường hợp quá liều khi dùng nội tủy do sai sót vô ý, có thể cần áp dụng các biện pháp can thiệp toàn thân tích cực: sử dụng calci folinat liều cao **đường toàn thân - không dùng nội tủy!**, lợi tiểu kiểm soát, dẫn lưu nhanh dịch não tủy và tưới máu não thất-tủy sống.

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

Cần thiết phải tuân thủ liều khuyến cáo của bác sĩ điều trị. Không được tự ý thay đổi.

Nếu bạn nghi ngờ là đã dùng quá liều, hãy liên hệ ngay lập tức với bác sĩ của bạn hoặc bệnh viện gần nhất. Thầy thuốc sẽ quyết định các biện pháp điều trị cần thiết, phụ thuộc vào mức độ nhiễm độc.

Quá liều methotrexat có thể dẫn đến các phản ứng nhiễm độc nặng. Các triệu chứng quá liều có thể gồm dễ chảy máu hoặc bầm tím, óm yếu bất thường, loét miệng, nôn, buồn nôn, phân đen hoặc có máu, ho ra máu hoặc nôn ra như bã cà phê, giảm tiểu tiện.

Nhớ mang theo tờ hướng dẫn sử dụng nếu bạn đến gặp bác sĩ hoặc bệnh viện.

Thuốc giải độc trong trường hợp quá liều là calci folinat.

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

Việc điều trị cần được thực hiện bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị khối u, đồng thời có nhiều kinh nghiệm sử dụng methotrexat.

Do nguy cơ xuất hiện những phản ứng ngộ độc nghiêm trọng (có thể gây tử vong) khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân mắc bệnh khối u, chỉ nên sử dụng methotrexat, đặc biệt với liều trung bình hoặc cao, trên các bệnh nhân mắc khối u đe dọa tính mạng. Đã ghi nhận các trường hợp tử vong khi sử dụng methotrexat để điều trị các bệnh khối u.

Trong khi điều trị bằng methotrexat, phải giám sát chặt chẽ bệnh nhân để phát hiện sớm các biểu hiện độc tính. Cần giải thích cho bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra (bao gồm các dấu hiệu sớm và triệu chứng ngộ độc) khi sử dụng methotrexat. Ngoài ra, cần lưu ý bệnh nhân về sự cần thiết phải tham vấn bác sĩ ngay khi các triệu chứng ngộ độc xuất hiện và biện pháp cần thiết để giám sát các triệu chứng ngộ độc sau đó (bao gồm các xét nghiệm định kì).

Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng phác đồ liều cao trong điều trị ung thư ngoài các chỉ định đã được cấp phép; lợi ích điều trị chưa được chứng minh.

Các phản ứng có hại có thể không thoái lui hoàn toàn sau khi ngừng thuốc.

Cần phải định lượng được nồng độ methotrexat trong huyết thanh khi điều trị bằng methotrexat.

Trên các bệnh nhân với **ứ dịch bệnh lý tại các khoang cơ thể** (“ngăn thứ ba”) như dịch cổ trướng hoặc dịch tràn màng phổi, nửa đời thải trừ của methotrexat trong huyết tương bị kéo dài. Cần điều trị ứ dịch bằng phương pháp chọc hút (nếu có thể áp dụng) trước khi sử dụng methotrexat.

Nếu xuất hiện **viêm loét miệng** hoặc **tiêu chảy, nôn ra máu, phân chuyển màu đen** hoặc **phân lẫn máu**, cần ngừng sử dụng thuốc, nếu không bệnh nhân có thể gặp viêm ruột và tử vong do thủng ruột.

Cần thận trọng trên các bệnh nhân **đái tháo đường phụ thuộc insulin**, do đã ghi nhận các trường hợp đơn lẻ phát triển xơ gan không kèm tăng nồng độ enzym transaminase.

Tương tự các thuốc kim tế bào khác, methotrexat có thể gây **hội chứng ly giải khối u** trên các bệnh nhân có khối u đang tăng trưởng nhanh. Có thể ngăn ngừa hoặc giảm biến chứng này bằng cách sử dụng thuốc hoặc điều trị hỗ trợ thích hợp.

Trong các trường hợp mà trước đó đã sử dụng các thuốc có độc tính tích lũy trên tủy xương hoặc đã trải qua phác đồ xạ trị bao gồm xạ trị tủy xương, dự trữ tủy xương có thể giảm. Điều này có thể làm cho tủy xương tăng nhạy cảm với việc điều trị bằng methotrexat, dẫn đến tăng ức chế hệ tạo máu.

Khi sử dụng methotrexat dài hạn, có thể sinh thiết tủy xương nếu cần.

Xạ trị trong khi đang sử dụng methotrexat có thể gây tăng nguy cơ hoại tử xương hoặc mô mềm.

Những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên thần kinh, từ đau đầu đến liệt, hôn mê và phản ứng kiểu đột quỵ đã được ghi nhận trên thiếu niên và người trưởng thành trẻ tuổi sử dụng methotrexat **phối hợp với cytarabin**.

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời các chế phẩm chứa thuốc chống viêm không steroid và methotrexat. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể dẫn đến tử vong liên quan đến phối hợp này bao gồm suy tủy nặng không mong đợi, thiếu máu bất sản và độc tính trên đường tiêu hóa đã được ghi nhận, đặc biệt khi sử dụng liều cao methotrexat.

Do độc tính trên gan của thuốc này, cần hạn chế sử dụng rượu và các tác nhân có độc tính với gan hoặc có nguy cơ gây độc với gan trong khi điều trị bằng methotrexat.

Methotrexat có thể gây **viêm gan** cấp và mạn, đôi khi gây **độc tính trên gan** đe dọa tính mạng (xơ hóa và xơ gan), tuy nhiên, nhìn chung các phản ứng này chỉ xảy ra khi sử dụng thuốc dài hạn. Tăng enzym gan cấp thường được ghi nhận. Enzym gan thường tăng thoáng qua, không triệu chứng và không phải là dấu hiệu báo trước sự phát triển bệnh gan sau đó.

Methotrexat gây **tái hoạt hóa virus viêm gan B hoặc làm trầm trọng thêm bệnh viêm gan C**, có thể dẫn đến tử vong trong một số trường hợp. Một số trường hợp tái hoạt hóa viêm gan B xuất hiện sau khi ngừng methotrexat. Cần thực hiện khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng để đánh giá tình trạng bệnh gan trên các bệnh nhân có tiền sử nhiễm virus viêm gan B hoặc C. Do đó, việc sử dụng methotrexat có thể không thích hợp trên một số bệnh nhân.

Trên các bệnh nhân được chiếu xạ sọ não trước đó, bệnh chất trắng não đã được ghi nhận sau khi sử dụng methotrexat đường tĩnh mạch. Bệnh chất trắng não mạn tính cũng xuất hiện trên các bệnh nhân sử dụng phác đồ methotrexat liều cao lặp lại kèm calci folinat mà không trải qua chiếu xạ sọ não. Có bằng chứng cho thấy điều trị kết hợp bằng chiếu xạ sọ não và sử dụng methotrexat nội tủy làm tăng tỷ lệ gặp bệnh chất trắng não (xem thêm mục *Tác dụng không mong muốn*).

Sau khi **sử dụng methotrexat nội tủy**, bệnh nhân phải được giám sát các dấu hiệu liên quan đến độc tính trên thần kinh (tổn thương thần kinh trung ương, kích thích màng não, liệt tạm thời hoặc vĩnh viễn, bệnh não).

Khi sử dụng methotrexat liều cao, đã ghi nhận **hội chứng thần kinh cấp** thoáng qua, biểu hiện qua các triệu chứng như hành vi dị thường, triệu chứng vận động-cảm giác khu trú (bao gồm mất thị lực tạm thời) và phân xạ bất thường. Nguyên nhân chính xác của biến cố này chưa được xác định.

Trên các **bệnh nhi mắc bệnh bạch cầu lympho cấp (ALL)**, **độc tính trên thần kinh** nghiêm trọng (tổn thương hệ thần kinh) có thể xuất hiện sau khi sử dụng methotrexat đường tĩnh mạch với liều trung bình (1 g/m^2 BSA); biến cố này thường gặp trên các bệnh nhân động kinh toàn thể hoặc động kinh cục bộ. Trên các bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng, bệnh chất trắng não và/hoặc bệnh calci hóa vi mạch đã được ghi nhận thông qua chẩn đoán hình ảnh.

Trong trường hợp **bệnh bạch cầu lympho cấp**, methotrexat có thể gây đau vùng bụng phía trên bên trái (viêm vỏ lách do sự phá hủy các tế bào bạch cầu).

Cần đặc biệt thận trọng trên các bệnh nhân **suy giảm chức năng phổi**.

Các biến chứng liên quan đến phổi, tràn dịch màng phổi hoặc viêm phổi với các triệu chứng như ho khan, sốt, ho, đau ngực, khó thở, giảm oxy hóa và các vết thâm nhiễm trên phim x-quang lồng ngực hoặc viêm phổi không đặc hiệu xuất hiện trong khi đang sử dụng methotrexat có thể là các dấu hiệu gợi ý tổn thương nguy hiểm và có thể dẫn đến tử vong. Sinh thiết phổi giúp xác định các biến chứng khác (như phù mô kẽ, thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân hoặc u hạt không hoại tử). Nếu nghi ngờ gặp các biến chứng này, cần ngừng sử dụng methotrexat ngay lập tức và tiến hành thăm khám cũng như các xét nghiệm cần thiết để loại trừ nhiễm khuẩn và ung thư. Bệnh phổi do methotrexat có thể xuất hiện đột ngột tại bất kỳ thời điểm nào trong khi sử dụng thuốc, có thể không có khả năng phục hồi hoàn toàn và đã được ghi nhận với mức liều thấp 7,5 mg/tuần.

Khi sử dụng methotrexat, **nhiễm trùng cơ hội** có thể xuất hiện, bao gồm viêm phổi do *Pneumocystis carinii* có thể dẫn đến tử vong. Nếu các triệu chứng viêm phổi xuất hiện, cần lưu ý khả năng bệnh nhân mắc viêm phổi do *Pneumocystis carinii*.

Đã ghi nhận **các phản ứng trên da** nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc (hội chứng Lyell) sau khi sử dụng methotrexat liều đơn hoặc liều lặp lại.

Nguy cơ nhiễm trùng tăng lên khi **dùng các loại vaccin sống** trong khi đang sử dụng phác đồ kìm tế bào. Do đó, cần tránh dùng vaccin sống trên các bệnh nhân đang sử dụng methotrexat. Đã ghi nhận các trường hợp mắc bệnh đậu mùa lan tỏa sau khi dùng vaccin phòng đậu mùa cho các bệnh nhân đang sử dụng methotrexat.

Các tác nhân kìm tế bào có thể làm giảm sự hình thành kháng thể sau khi dùng vaccin cúm. Do ảnh hưởng trên hệ miễn dịch, methotrexat có thể làm sai lệch kết quả thử phản ứng với vaccin (xét nghiệm miễn dịch học để phát hiện phản ứng miễn dịch). Liều pháp vaccin có thể mất tác dụng trên các bệnh nhân đang sử dụng methotrexat.

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng methotrexat trên các bệnh nhân **nhiễm trùng tiến triển**. Chống chỉ định methotrexat trên các bệnh nhân có hội chứng suy giảm miễn dịch rõ rệt hoặc **hội chứng suy giảm miễn dịch** được chẩn đoán thông qua xét nghiệm.

Các bệnh u lympho ác tính đã được ghi nhận ít gặp khi sử dụng methotrexat liều thấp; các bệnh này thuyên giảm trong một số trường hợp sau khi ngừng methotrexat và do đó, không cần điều trị bằng các thuốc kim tế bào. Nếu bệnh u lympho xuất hiện, trước hết cần ngừng sử dụng methotrexat, chỉ nên cân nhắc biện pháp điều trị thích hợp khi bệnh u lympho không thuyên giảm. Trong một nghiên cứu gần đây, không ghi nhận sự tăng tỷ lệ xuất hiện bệnh u lympho trong khi điều trị bằng methotrexat.

Các biện pháp kiểm tra và đảm bảo an toàn sau đây được khuyến cáo (đặc biệt khi sử dụng methotrexat liều cao):

Trước khi điều trị bằng methotrexat, cần thực hiện các xét nghiệm sau đây: công thức máu toàn phần (có xác định tỷ lệ các loại bạch cầu), tế bào bạch cầu, tiểu cầu, enzym gan (ALAT [GPT], ASAT [GOT], phosphatase kiềm), bilirubin, albumin huyết thanh, nghiệm pháp đánh giá khả năng lưu giữ của thận (kèm độ thanh thải creatinin nếu cần), huyết thanh chẩn đoán viêm gan (A, B, C), nếu cần thiết, có thể thực hiện xét nghiệm loại trừ lao và chụp x-quang phổi. Xét nghiệm chức năng phổi có thể cần thiết nếu nghi ngờ mắc bệnh phổi hoặc nếu các trị số tham chiếu liên quan tồn tại từ lần kiểm tra đầu tiên.

Cần định kì **giám sát nồng độ methotrexat trong huyết thanh**, tùy thuộc vào liều hoặc phác đồ điều trị được áp dụng, đặc biệt là trong và sau khi sử dụng methotrexat liều cao (xem thêm mục *Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều* và *Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo*). Bằng cách này, độc tính và khả năng gây tử vong của methotrexat có thể giảm đáng kể.

Trên các bệnh nhân bị tràn dịch màng phổi, tắc nghẽn đường tiêu hóa, điều trị bằng cisplatin trước đó, mất nước, pH nước tiểu giảm hoặc suy giảm chức năng thận, nguy cơ xuất hiện biến cố tăng nồng độ methotrexat trong máu hoặc trì hoãn sự giảm nồng độ methotrexat đặc biệt cao; các bệnh nhân này cần được giám sát nghiêm ngặt.

Tốc độ bài tiết methotrexat có thể giảm ở một số bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ kể trên. Cần phát hiện hiện tượng này trong vòng 48 giờ sau khi dùng thuốc, nếu không phát hiện kịp thời, độc tính của methotrexat có thể trở thành không có khả năng hồi phục.

Phác đồ bảo vệ bằng calci folinat (chống độc) được áp dụng sau khi điều trị bằng methotrexat với liều từ 100 mg/m² BSA trở lên. Tùy theo mức liều và thời gian truyền

methotrexat, cần sử dụng các mức liều calci folinat khác nhau để bảo vệ các mô trao đổi chất bình thường khỏi độc tính nghiêm trọng của methotrexat.

Phác đồ chống độc bằng calci folinat thích hợp phải được áp dụng trong vòng 42 đến 48 giờ sau khi dùng methotrexat. Cần giám sát nồng độ methotrexat tại các thời điểm 24, 48 và 72 giờ sau khi dùng thuốc và các thời điểm sau đó (nếu cần) để xác định xem cần tiếp tục sử dụng calci folinat trong thời gian bao lâu.

Trong khi sử dụng methotrexat, **công thức máu**, bao gồm số lượng bạch cầu và tiểu cầu **phải được giám sát liên tục** (hàng ngày hoặc một lần mỗi tuần).

Trước khi sử dụng phác đồ kết hợp bao gồm methotrexat liều cao, cần đảm bảo số lượng bạch cầu và tiểu cầu cao hơn giá trị tối thiểu được đưa ra trong phác đồ điều trị tương ứng (số lượng bạch cầu từ 1000 đến 1500 tế bào/ μ l, tiểu cầu từ 50000 đến 100000 tế bào/ μ l).

Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu thường xuất hiện sau 4 đến 14 ngày kể từ khi sử dụng methotrexat. Pha giảm bạch cầu thứ hai hiếm khi xuất hiện tại thời điểm 12 đến 21 ngày sau khi sử dụng methotrexat. Trong điều trị khối u tân sinh, chỉ nên tiếp tục phác đồ methotrexat nếu lợi ích dự kiến vượt trội so với nguy cơ suy tủy nặng.

Những dấu hiệu đầu tiên của các biến chứng đe dọa tính mạng này có thể gồm: sốt, đau họng, loét niêm mạc miệng, triệu chứng giống cúm, suy kiệt, chảy máu cam, xuất huyết dưới da.

Đã ghi nhận **thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ**, đặc biệt khi sử dụng thuốc kéo dài trên các bệnh nhân cao tuổi.

Cần định kì tiến hành **xét nghiệm đánh giá chức năng thận, chức năng gan và phân tích nước tiểu**.

Tăng transaminase thoáng qua với mức tăng 2-3 lần giới hạn bình thường đã được ghi nhận trên 13-20% các bệnh nhân sử dụng methotrexat. Biến cố này thường không dẫn đến việc phải thay đổi kế hoạch điều trị. Tuy nhiên, bất thường enzym gan kéo dài và/hoặc giảm albumin huyết thanh có thể là dấu hiệu của độc tính nghiêm trọng trên gan. Nếu enzym gan tăng kéo dài, cần cân nhắc giảm liều hoặc ngừng sử dụng thuốc. Trên các bệnh nhân rối loạn chức năng gan kéo dài, cần ngừng methotrexat trong mọi trường hợp. Chẩn đoán thông qua enzym gan không cho phép dự đoán chính xác sự phát triển của tổn

Các đối tượng bệnh nhân cần được **giám sát chặt chẽ** bao gồm bệnh nhân sử dụng phác đồ xạ trị tích cực trước đó, thể trạng kém, người chưa thành niên hoặc người cao tuổi.

Cần **theo dõi thường xuyên hơn** trong giai đoạn đầu điều trị, khi thay đổi liều hoặc khi xuất hiện các yếu tố nguy cơ làm tăng nồng độ methotrexat (ví dụ mất nước, suy giảm chức năng thận, chỉ định thêm hoặc tăng cường các thuốc dùng kèm như thuốc chống thấp khớp không steroid).

Sử dụng thuốc trên trẻ em

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng methotrexat trên trẻ em. Cần tham khảo các phác đồ điều trị chuẩn được xây dựng riêng cho trẻ em.

Trên **các bệnh nhi mắc bệnh bạch cầu lympho cấp (ALL), độc tính trên thần kinh** nghiêm trọng có thể xuất hiện sau khi dùng methotrexat đường tĩnh mạch với liều trung bình (1 g/m² BSA), thường gặp trên các bệnh nhân động kinh toàn thể hoặc động kinh cục bộ.

Bệnh chất trắng não và/hoặc bệnh calci hóa vi mạch não thường được ghi nhận bằng chẩn đoán hình ảnh trên các bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng.

Sử dụng thuốc trên người cao tuổi

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân cao tuổi. Các bệnh nhân này cần được thăm khám thường xuyên để phát hiện sớm các dấu hiệu độc tính. Dược lý lâm sàng của methotrexat trên bệnh nhân cao tuổi chưa được nghiên cứu đầy đủ. Cần hiệu chỉnh liều methotrexat theo sự giảm chức năng gan và chức năng thận liên quan đến tuổi. Các phác đồ điều trị thay đổi một phần, ví dụ, phác đồ điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp, đã được xây dựng cho bệnh nhân cao tuổi (từ 55 tuổi trở lên).

Sử dụng thuốc ở nam giới

Methotrexat có thể gây **độc tính di truyền**. Do đó, nam giới đang điều trị bằng methotrexat được khuyến cáo không nên sinh con trong khi dùng thuốc và lên tới 6 tháng sau khi ngừng thuốc. Do sử dụng methotrexat có thể gây rối loạn nghiêm trọng và không hồi phục quá trình sản xuất tinh trùng, nam giới cần được tư vấn phương án **lưu giữ** tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị.

Thời kì mang thai và cho con bú

Thời kì mang thai

Không nên sử dụng methotrexat trong thời kì mang thai do đã có bằng chứng về nguy cơ gây dị tật thai nhi trên người (dị tật sọ mặt, tim mạch và các chi).

Các đối tượng bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ bao gồm bệnh nhân sử dụng phác độ xạ trị tích cực trước đó, thể trạng kém, người chưa thành niên hoặc người cao tuổi.

Cần theo dõi thường xuyên hơn trong giải đoạn đầu điều trị, khi thay đổi liều hoặc khi xuất hiện các yếu tố nguy cơ làm tăng nồng độ methotrexat (ví dụ mất nước, suy giảm chức năng thận, chỉ định thêm hoặc tăng cường các thuốc dùng kèm như thuốc chống thấp khớp steroid).

Sử dụng thuốc trên trẻ em

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng methotrexat trên trẻ em. Cần tham khảo các phác đồ điều trị chuẩn được xây dựng riêng cho trẻ em.

Trên các bệnh nhi mắc bệnh bạch cầu lympho cấp (ALL), độc tính trên thần kinh nghiêm trọng có thể xuất hiện sau khi dùng methotrexat đường tĩnh mạch với liều trung bình (1 g/m² BSA), thường gặp trên các bệnh nhân động kinh toàn thể hoặc động kinh cục bộ.

Bệnh chất trắng não và/hoặc bệnh calci hóa vi mạch não thường được ghi nhận bằng chẩn đoán hình ảnh trên các bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng.

Sử dụng thuốc trên người cao tuổi

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân cao tuổi. Các bệnh nhân này cần được thăm khám thường xuyên để phát hiện sớm các dấu hiệu độc tính. Dược lý

lâm

sáng của methotrexat trên bệnh nhân cao tuổi chưa được nghiên cứu đầy đủ. Cần hiệu chỉnh liều methotrexat theo sự giảm chức năng gan và chức năng thận liên quan đến tuổi. Các phác đồ điều trị thay đổi một phần, ví dụ, phác đồ điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp, đã được xây dựng cho bệnh nhân cao tuổi (từ 55 tuổi trở lên).

Sử dụng thuốc ở nam giới

Methotrexat có thể gây độc tính di truyền. Do đó, nam giới đang điều trị bằng methotrexat được khuyến cáo không nên sinh con trong khi dùng thuốc và lên tới 6 tháng trước khi bắt đầu điều trị. Do sử dụng methotrexat có thể gây rối loạn nghiêm trọng và không hồi phục quá trình sản xuất tinh trùng, nam giới cần được tư vấn phương án lưu giữ tinh

Thời kì mang thai

Không nên sử dụng methotrexat trong thời kì mang thai do đã có bằng chứng về nguy cơ gây dị tật (tật thai nhi trên người (đị tật sọ mặt, tim mạch và các chi)).

Do đó, phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản phải được loại trừ khả năng đang mang thai bằng phương pháp tin cậy, ví dụ các xét nghiệm xác định tình trạng mang thai, trước khi bắt đầu điều trị.

Các bệnh nhân nữ cần sử dụng **biện pháp tránh thai** hữu hiệu để tránh mang thai trong khi điều trị và tối thiểu 3 tháng kể từ khi ngừng điều trị bằng methotrexat.

Trái lại, nếu bệnh nhân mang thai trong thời kì nói trên, hoặc nếu cần phải sử dụng thuốc trên bệnh nhân mang thai, cần có sự tư vấn y khoa để xem xét nguy cơ xuất hiện các phản ứng có hại đối với bào thai trong quá trình điều trị và chỉ nên bắt đầu sử dụng thuốc khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ xảy ra đối với bào thai.

Do methotrexat có thể gây đột biến gen, nam giới và nữ giới đều phải sử dụng một biện pháp tránh thai hữu hiệu trong và sau khi điều trị bằng thuốc này. Nếu có ý muốn mang thai, cần xin tư vấn tại một trung tâm tư vấn về gen, nếu có thể, việc này cần được thực hiện trước khi điều trị.

Thời kì cho con bú

Do methotrexat vào được sữa mẹ, không được cho con bú trong quá trình điều trị. Nếu cần sử dụng methotrexat trong thời kì cho con bú, phải ngừng việc cho con bú (xem mục *Khi nào không nên dùng thuốc này*).

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Khi sử dụng methotrexat, các phản ứng bất lợi trên thần kinh trung ương như mệt mỏi, chóng mặt có thể xuất hiện, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị suy giảm trong một số trường hợp. Ảnh hưởng này tăng lên khi sử dụng thuốc cùng với rượu.

14. Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ: Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

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

Hạn dùng sau pha: Khuyến cáo sử dụng dung dịch đã pha ngay khi có thể. Trong trường hợp không thể dùng ngay, thời gian tối đa để bảo quản dung dịch truyền methotrexat 5 mg/ml và 20 mg/ml pha trong natri clorid 0,9%; glucose 5%; glucose 10% và ringer-lactat là:

- 7 ngày trong tủ lạnh (2°C - 8°C), tránh ánh sáng

- Hoặc 28 ngày ở nhiệt độ phòng (20°C–25°C), tránh ánh sáng
- Hoặc 7 ngày ở nhiệt độ phòng (20°C–25°C), không tránh ánh sáng.

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

Mondseestrasse 11

4866 Unterach am Attersee, Áo



**17. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:(CDS
v 02_12_2014)**



Hướng dẫn sử dụng thuốc cho cán bộ y tế
Thuốc bán theo đơn

METHOTREXAT “EBEWE” 500MG/5ML

1. Thành phần cấu tạo của thuốc:

Mỗi lọ 5ml chứa 500mg hoạt chất methotrexat. Tá dược: natri hydroxyd, nước pha tiêm.

2. Dạng bào chế:

Dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền.

3. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc độc tế bào: cấu trúc tương tự acid folic

Mã ATC: L01BA01

Cơ chế tác dụng:

Methotrexat là thuốc đối kháng acid folic có tác dụng độc tế bào. Methotrexat ức chế quá trình chuyển hóa acid folic thành acid tetrahydrofolic do thuốc có ái lực mạnh hơn với enzym dihydrofolat reductase so với cơ chất acid folic tự nhiên. Kết quả là ức chế quá trình tổng hợp ADN và hình thành các tế bào mới. Methotrexat tác dụng đặc hiệu trên phase S trong chu kỳ phân bào.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn:

Các mô đang trong quá trình tăng sinh như các tế bào ác tính, tủy xương, tế bào bào thai, biểu mô, niêm mạc miệng và niêm mạc ruột thường nhạy cảm nhất với methotrexat.

4. Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Sau khi dùng đường tĩnh mạch, nồng độ đỉnh của methotrexat trong huyết thanh đạt được sau khoảng 0,5 - 1 giờ. Có sự khác biệt lớn giữa các cá thể và trên từng cá thể, đặc biệt khi dùng liều lặp lại. Hấp thu đường uống bão hòa ở liều trên 30 mg/m²

Phân bố:

Khoảng một nửa lượng methotrexat được hấp thu gắn với protein huyết tương, tuy nhiên sự gắn này có thể bị đảo ngược và methotrexat khuếch tán dễ dàng vào bên trong tế bào với nồng độ cao nhất đạt được trong gan, lách và thận dưới dạng polyglutamat và có thể được duy trì trong vài tuần hoặc vài tháng. Methotrexat cũng vào được dịch não tủy với nồng độ thấp hơn.

Chuyển hóa sinh học và thải trừ:

Thời gian bán thải của thuốc khoảng 3 đến 10 giờ khi điều trị ở liều thấp và khoảng 8 đến 15 giờ với liều cao.

Thuốc được thải trừ ra khỏi huyết tương theo 3 pha, phần lớn dưới dạng không biến đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

5. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ 5ml

6. Chỉ định:

Chỉ định trong điều trị ung thư

Methotrexat liều thấp (liều đơn < 100 mg/m² BSA) và liều trung bình (liều đơn từ 100-1000 mg/m² BSA) được chỉ định trong điều trị các bệnh ung thư sau:

Khối u lá nuôi ác tính

- Sử dụng trong phác đồ hóa trị liệu đơn thành phần trên các bệnh nhân có tiên lượng tốt (“nguy cơ thấp”)
- Sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trên các bệnh nhân có tiên lượng xấu (“nguy cơ cao”)

Ung thư vú

- Sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trong phác đồ hỗ trợ sau phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc cắt bỏ tuyến vú và trong phác đồ điều trị giảm nhẹ ở giai đoạn tiến triển.

Ung thư biểu mô vùng đầu-cổ

- Sử dụng trong phác đồ giảm nhẹ đơn thành phần ở giai đoạn di căn hoặc trong trường hợp tái phát.

Bệnh u lympho không Hodgkin

- Ở người lớn
Sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trong điều trị bệnh u lympho không Hodgkin mức độ ác tính trung bình hoặc cao.
- Ở trẻ em
Kết hợp với các thuốc kim tế bào khác.

Bệnh bạch cầu lympho cấp (ALL)

Methotrexat liều thấp được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em hoặc người lớn trong các phác đồ điều trị phức tạp, kết hợp với các thuốc kim tế bào khác

trong điều trị tấn công-đuy trì (sử dụng đường toàn thân) và trong dự phòng hoặc điều trị bệnh bạch cầu màng não (tiêm nội tủy sau khi pha loãng tới nồng độ tối đa là 5 mg methotrexat/ml).

Khi sử dụng methotrexat nội tủy để dự phòng và điều trị bệnh bạch cầu màng não, nồng độ methotrexat thu được sau khi pha loãng chế phẩm chứa methotrexat không được vượt quá 5 mg/ml.

Methotrexat liều cao (liều đơn > 1000 mg/m² BSA) được chỉ định trong điều trị các bệnh ung thư sau:

Bệnh sarcoma xương

- Sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trong phác đồ điều trị hỗ trợ và phác đồ bổ sung trước điều trị chính.

Bệnh u lympho không Hodgkin

- Ở người lớn
sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác trong điều trị bệnh u lympho không Hodgkin mức độ ác tính trung bình hoặc cao
- Ở trẻ em
kết hợp với các thuốc kim tế bào khác
- Điều trị ban đầu bệnh u lympho không Hodgkin khu trú tại hệ thần kinh trung ương trước khi tiến hành xạ trị

Bệnh bạch cầu lympho cấp (ALL)

Methotrexat liều cao được sử dụng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác để điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em và người lớn.

Methotrexat liều cao đã chứng minh hiệu quả trong các phác đồ điều trị khác nhau, đặc biệt trong điều trị và dự phòng toàn thân bệnh bạch cầu màng não.

7. Liều dùng, cách dùng:

Cảnh báo quan trọng liên quan đến liều của methotrexat:

Liều của methotrexat trong điều trị ung thư phải được xác định một cách thận trọng và phải được hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể.

Sai sót về liều khi sử dụng methotrexat có thể gây các phản ứng bất lợi nghiêm trọng bao gồm tử vong. Cán bộ y tế và bệnh nhân cần được hướng dẫn đầy đủ.

Methotrexat chỉ nên được chỉ định bởi các bác sĩ có đầy đủ kinh nghiệm trong sử dụng các hóa trị liệu điều trị khối u.

Bác sĩ điều trị xác định độ dài đợt điều trị dựa trên phác đồ điều trị và căn cứ vào từng trường hợp cụ thể.

Methotrexat có thể được sử dụng theo đường tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc nội tủy (với đường nội tủy, chỉ nên sử dụng dạng thuốc có nồng độ thấp).

Khi sử dụng phác đồ liều cao, methotrexat được sử dụng dưới dạng truyền tĩnh mạch liên tục (pha loãng thuốc với dung dịch glucose hoặc natri clorid).

Khi sử dụng đường nội tủy, không được trộn methotrexat với các dung dịch có chứa chất bảo quản và cần sử dụng dạng thuốc có nồng độ thấp.

Đã ghi nhận các trường hợp tử vong do độc tính của thuốc sau khi sử dụng thuốc theo đường tĩnh mạch hoặc nội tủy với liều lượng được tính toán không chính xác.

Phải hiệu chỉnh liều một cách thận trọng.

Trước khi truyền, dung dịch thuốc đậm đặc cần được pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% và dung dịch Ringer.

Tránh để methotrexat tiếp xúc với da và niêm mạc. Trong trường hợp bị phơi nhiễm với thuốc, cần nhanh chóng rửa vùng diện tích cơ thể bị ảnh hưởng với nhiều nước.

Cần phải định lượng được nồng độ methotrexat trong huyết thanh trong quá trình điều trị bằng methotrexat.

Phác đồ điều trị bằng methotrexat được phân loại như sau:

- **Phác đồ methotrexat liều thấp**
Liều đơn dưới 100 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể (BSA)
- **Phác đồ methotrexat liều trung bình**
Liều đơn từ 100 mg/m^2 đến 1000 mg/m^2 BSA
- **Phác đồ methotrexat liều cao**
Liều đơn trên 1000 mg/m^2 BSA.

Calci folinat

Sau khi sử dụng liều đơn methotrexat từ 100 mg/m² BSA trở lên, phải sử dụng thêm calci folinat (điều trị giải cứu - rescuc).

Liều dùng trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Liều của methotrexat trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận cần được hiệu chỉnh giảm theo độ thanh thải creatinin và nồng độ methotrexat huyết thanh. Chức năng thận có thể xấu đi do sử dụng methotrexat.

Do methotrexat được thải trừ chủ yếu qua thận, nồng độ thuốc trong huyết tương trên các bệnh nhân giảm độ thanh thải creatinin được dự đoán sẽ tăng cao kéo dài và có thể dẫn đến các phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Do đó, trong trường hợp suy giảm chức năng thận, cần hiệu chỉnh chế độ liều theo độ thanh thải creatinin và nồng độ methotrexat trong huyết tương theo bảng dưới đây.

Độ thanh thải creatinin	Liều
> 80 ml/phút	Liều chuẩn khuyến cáo
= 80 ml/phút	75% liều chuẩn khuyến cáo
= 60 ml/phút	63% liều chuẩn khuyến cáo
< 60 ml/phút	Sử dụng thuốc khác thay thế

Liều trên các bệnh nhân có biểu hiện ứ dịch bệnh lý

Methotrexat chỉ được bài tiết chậm từ các ổ ứ dịch bệnh lý tại các khoang của cơ thể như dịch cổ trướng hoặc dịch tràn màng phổi (cũng được gọi là ngăn thứ ba), dẫn tới kéo dài thời gian bán thải và tăng độc tính của thuốc. Trên các bệnh nhân có ngăn thứ ba rõ rệt, cần loại bỏ dịch bằng phương pháp chọc hút trước khi sử dụng methotrexat.

Cần giảm liều methotrexat dựa trên dữ liệu nồng độ methotrexat trong huyết thanh.

Liều trên bệnh nhân cao tuổi

Dược lý lâm sàng của methotrexat chưa được nghiên cứu đầy đủ trên các bệnh nhân cao tuổi. Người cao tuổi cần được giám sát chặt chẽ trong khi điều trị bằng methotrexat để phát hiện sớm bất kỳ phản ứng có hại tiềm tàng nào. Do chức năng gan, thận và mức dự trữ folat có thể giảm ở người cao tuổi, nên sử dụng mức liều tương đối thấp trên các bệnh

nhân này. Đối với các bệnh nhân cao tuổi (từ 55 tuổi trở lên), cần thay đổi một phần phác đồ điều trị, ví dụ, trong điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp.

Liều trên trẻ em

Methotrexat phải được sử dụng đặc biệt thận trọng trên trẻ em và phải tuân theo các phác đồ điều trị thích hợp.

Liều trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Methotrexat nên được sử dụng đặc biệt thận trọng, nhất là trên bệnh nhân hiện đang có bệnh gan rõ rệt hoặc có bệnh gan từ trước, đặc biệt do rượu. Methotrexat chống chỉ định nếu bilirubin >5 mg/dl (85.5 $\mu\text{mol/l}$). Trong trường hợp các enzym gan tăng liên tục, nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Đã ghi nhận các trường hợp tử vong do độc tính của thuốc sau khi dùng thuốc theo đường tĩnh mạch và nội tủy với liều lượng được tính toán không chính xác.

Phải hiệu chỉnh liều một cách thận trọng.

Các biện pháp kiểm soát và đảm bảo an toàn được khuyến cáo

Xem lưu ý tại mục *Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc*.

Trong thời gian điều trị bằng methotrexat, bệnh nhân phải được giám sát chặt chẽ nhằm phát hiện kịp thời các biểu hiện độc tính của thuốc.

Các khuyến cáo về liều lượng và cách sử dụng methotrexat cho các chỉ định khác nhau có thể khác nhau đáng kể.

Liều thường dùng hoặc phác đồ điều trị đã được thiết lập tốt, thể hiện hiệu quả trong điều trị các bệnh liên quan được đưa ra dưới đây để tham khảo.

Xin vui lòng tìm hiểu chi tiết hơn từ tài liệu chuyên môn được cung cấp theo yêu cầu của bạn.

a) Sử dụng methotrexat đường toàn thân (tĩnh mạch và tiêm bắp) trong điều trị khối u

Phác đồ methotrexat **liều thấp** (liều đơn < 100 mg/m^2 BSA) và **liều trung bình** (liều đơn 100 mg/m^2 BSA – 1000 mg/m^2 BSA):

Khởi u lá nuôi ác tính

Bệnh nhân có tiên lượng tốt ("nguy cơ thấp")

Phác đồ đơn thành phần:

Methotrexat liều 0,4 mg/kg cân nặng (bodyweight - BW), tiêm bắp vào ngày 1 đến ngày 5; lặp lại sau khi ngừng thuốc 7 ngày; hoặc 1 mg/kg BW methotrexat tiêm bắp vào ngày 1, 3, 5 và 7; 0,1 mg/kg BW calci folinat tiêm bắp tại thời điểm 24 giờ sau mỗi lần dùng methotrexat; lặp lại sau khi ngừng thuốc 7 ngày.

Bệnh nhân có tiên lượng xấu ("nguy cơ cao")

Trong phác đồ kết hợp với các thuốc khác theo phác đồ EMA/CO:

Methotrexat tiêm tĩnh mạch liều đơn 300 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể (etoposid, methotrexat/calci folinat và actinomycin D trong chu kỳ A; cyclophosphamid và vincristin trong chu kỳ B). Chu kỳ A và chu kỳ B được sử dụng luân phiên với khoảng cách 7 ngày (ngày 1 dùng chu kỳ A, ngày 8 dùng chu kỳ B, ngày 15 dùng chu kỳ A...).

Ung thư vú

Methotrexat 40 mg/m² BSA đường tĩnh mạch vào ngày 1 và ngày 8 kết hợp với cyclophosphamid đường uống hoặc đường tĩnh mạch và dẫn chất fluorouracil đường tĩnh mạch theo phác đồ CMF.

Ung thư biểu mô vùng đầu và cổ

Methotrexat tiêm bolus tĩnh mạch liều 40-60 mg/m² BSA một lần mỗi tuần trong phác đồ đơn thành phần.

U lympho không Hodgkin

Methotrexat được sử dụng trong điều trị bệnh u lympho không Hodgkin ở trẻ em và người lớn trong phác đồ điều trị phức hợp. Các yếu tố bao gồm loại mô, giai đoạn của bệnh và tuổi của bệnh nhân được cân nhắc để lựa chọn một phác đồ thích hợp đã được thiết lập.

Đối với bệnh u lympho nguyên bào lympho ở trẻ em và người lớn, có thể được áp dụng điều trị đặc hiệu theo phác đồ được đề xuất cho bệnh bạch cầu lympho cấp. Trong những trường hợp cụ thể, cần lưu ý những khuyến cáo đã được đề cập trong các phác đồ trình liên quan.

- Trên trẻ em

Xem phác đồ methotrexat liều cao

- Trên người lớn có mức độ ác tính trung bình hoặc cao
Methotrexat được sử dụng trong phác đồ ProMACE-CytaBOM (phác đồ phối hợp gồm prednison, doxorubicin, cyclophosphamid, etoposid, cytarabin, bleomycin, vincristin, methotrexat/calci folinat) với liều đơn 120 mg/m² BSA.

Bệnh bạch cầu lympho cấp

Methotrexat liều thấp được sử dụng trong phác đồ điều trị phức hợp để duy trì sự thoái lui của bệnh trên trẻ em và người lớn (ví dụ, phác đồ của Nhóm nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm Đức trong điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở người lớn, nhóm nghiên cứu “GMAIL” hoặc BFM, xem mục dưới đây).

Liều đơn thường dùng trong khoảng từ 20 đến 40 mg/m² BSA methotrexat.

Phác đồ methotrexat liều cao

(Liều đơn > 1000 g/m² BSA)

Trong các chỉ định khác nhau của phác đồ methotrexat liều cao, một số phác đồ phối hợp đa hóa trị liệu bao gồm methotrexat đã được chứng minh tính hiệu quả. Hiện tại, không có phác đồ điều trị nào có thể được xem là phác đồ điều trị chuẩn. Do có những khuyến cáo khác nhau về liều lượng và cách sử dụng thuốc trong phác đồ methotrexat liều cao, chế độ liều chỉ có thể được đưa ra để minh họa. Để có thêm chi tiết, xin vui lòng tham khảo tài liệu chuyên môn hoặc các phác đồ điều trị cụ thể.

Phương pháp kiểm tra và đảm bảo độ an toàn trong phác đồ methotrexat liều cao được đề cập tại mục *Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc*.

Cần định kỳ giám sát nồng độ methotrexat trong huyết thanh trong và sau khi điều trị bằng methotrexat. Các thời điểm giám sát và trị số giới hạn của nồng độ gây độc của methotrexat trong huyết thanh mà tại đó, cần có biện pháp can thiệp như tăng liều calci folinat và/hoặc tăng nhu cầu bổ sung dịch truyền tĩnh mạch, được tham chiếu từ các phác đồ điều trị đơn độc. Sau khi điều trị bằng methotrexat liều cao, cần sử dụng calci folinat để giảm độc tính của methotrexat (xem mục *Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc*).

Sarcoma xương

Methotrexat liều đơn từ 6 đến 12 g/m² BSA truyền tĩnh mạch được sử dụng để điều trị bệnh sarcoma xương trong các phác đồ phối hợp khác nhau. Thông tin chi tiết được lấy từ các phác đồ điều trị đã được thiết lập, trong đó có phác đồ hiện tại của Nhóm hợp tác nghiên cứu Sarcoma xương COSS.

Bệnh lympho không Hodgkin

- Trên trẻ em

Khoảng liều: liều đơn từ 300 mg/m² BSA tới 5 g/m² BSA dạng truyền tĩnh mạch

Thông tin chi tiết được lấy từ các phác đồ điều trị đã được thiết lập như các phác đồ hiện tại của Nhóm nghiên cứu NHL-BFM (Nhóm nghiên cứu Berlin-Frankfurt-Münster) cho loại mô tương ứng.

- Bệnh u lympho không Hodgkin khu trú chủ yếu tại thân kinh trung ương

Trong điều trị bệnh u lympho khu trú ở thân kinh trung ương, chưa thể thiết lập phác đồ điều trị và chế độ liều chuẩn. Trong các nghiên cứu, methotrexat sử dụng đường tĩnh mạch, liều đơn từ 1500 mg/m² đến 4000 mg/m² BSA, dùng đơn độc hoặc phối hợp với phác đồ xạ trị và/hoặc methotrexat đường nội tủy hoặc kết hợp các hóa trị liệu khác đã thể hiện hiệu quả điều trị. Thông tin chi tiết có thể tham khảo từ tài liệu chuyên môn liên quan.

Đối với phác đồ điều trị bệnh u lympho không Hodgkin khu trú chủ yếu ở thân kinh trung ương trên các bệnh nhân suy giảm miễn dịch (ví dụ, suy giảm miễn dịch do nhiễm HIV), tham khảo tài liệu chuyên môn dành riêng.

Bệnh bạch cầu lympho cấp

Methotrexat liều cao đã được chứng minh tính hiệu quả trong các phác đồ điều trị khác nhau để điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp, đặc biệt trong dự phòng toàn thân và điều trị bệnh bạch cầu màng não.

Khi lựa chọn một phác đồ phối hợp thích hợp và đã được thiết lập, cần lưu ý các yếu tố thuộc về các nhóm nguy cơ khác nhau, phân nhóm miễn dịch và tuổi.

Các phác đồ điều trị đặc biệt được sử dụng trong bệnh bạch cầu lympho cấp loại tế bào B.

- *Bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em*

Liều đơn thường dùng trong khoảng từ 1 g/m² BSA đến 5 g/m² BSA (trong phác đồ cùng cố). Thông tin chi tiết được tham khảo từ các phác đồ điều trị đã được thiết lập cho điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở trẻ em, ví dụ phác đồ ALL-BFM hiện tại (nhóm nghiên cứu Berlin-Frankfurt-Münster).

- *Bệnh bạch cầu lympho cấp ở người lớn*

Để sử dụng methotrexat liều cao trong điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp ở người lớn, tham khảo các phác đồ điều trị hiện tại của nhóm nghiên cứu GMALL. Ví dụ, liều đơn 1,5 g/m² BSA đã được sử dụng, phụ thuộc vào loại mô.

b) Sử dụng nội tủy

Chỉ được dùng nội tủy các sản phẩm chứa methotrexat đã được pha loãng đến nồng độ không vượt quá 5 mg/ml methotrexat.

Sử dụng methotrexat nội tủy đã thể hiện hiệu quả trong dự phòng và điều trị bệnh bạch cầu màng não hoặc điều trị bệnh u lympho khu trú chủ yếu ở não. Có thể tham khảo các thông tin chi tiết như sử dụng phối hợp methotrexat nội tủy với các thuốc khác dùng nội tủy hoặc toàn thân hoặc phối hợp với phác đồ xạ trị từ tài liệu chuyên môn dành riêng.

Khi dùng nội tủy, liều methotrexat được hiệu chỉnh theo tuổi do thể tích dịch não tủy có mối tương quan chặt chẽ hơn với thể tích não ước tính theo tuổi so với diện tích bề mặt cơ thể hoặc cân nặng.

- Trẻ em dưới 1 tuổi:

6 mg methotrexat tiêm nội tủy

- Trẻ em 1 tuổi:

8 mg methotrexat tiêm nội tủy

- Trẻ em 2 tuổi:

10 mg methotrexat tiêm nội tủy

- Trẻ em 3 đến 8 tuổi:

12 mg methotrexat tiêm nội tủy

- Trẻ em trên 8 tuổi:

12 mg lên đến tối đa 15 mg methotrexat tiêm nội tủy

Bác sĩ điều trị quyết định thời điểm, tần suất và khoảng thời gian sử dụng methotrexat tiêm nội tủy theo các phác đồ điều trị chuyên biệt và căn cứ vào từng tình huống cụ thể.

Sau khi pha loãng chế phẩm thuốc chứa methotrexat, nồng độ methotrexat để dùng nội tủy không được vượt quá 5 mg/ml. Nên pha loãng thuốc với nước pha tiêm.

Hiện tại, chỉ có một lượng thông tin hạn chế liên quan đến tiêm nội tủy dung dịch methotrexat nồng độ cao (ví dụ, pha loãng tới nồng độ 25 mg/ml).

8. Chống chỉ định:

Chống chỉ định methotrexat trong các trường hợp sau:

- Dị ứng với methotrexat hoặc bất kỳ tá dược nào
- Nhiễm trùng nặng và/hoặc đang tiến triển
- Viêm miệng, loét đường tiêu hóa

- Suy giảm chức năng gan rõ rệt
- Suy giảm chức năng thận rõ rệt (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút)
- Rối loạn chức năng hệ tạo máu (ví dụ, mới trải qua phác đồ hóa trị hoặc xạ trị)
- Suy giảm miễn dịch
- Uống nhiều rượu
- Thời kì cho con bú (xem mục *Thời kì mang thai và cho con bú*)
- Thời kì mang thai, trừ khi có chỉ định bắt buộc (xem mục *Thời kì mang thai và cho con bú*).

9. Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc:

Việc điều trị cần được thực hiện bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị khối u, đồng thời có nhiều kinh nghiệm sử dụng methotrexat.

Do nguy cơ xuất hiện những phản ứng ngộ độc nghiêm trọng (có thể gây tử vong) khi sử dụng thuốc trên các bệnh nhân mắc bệnh khối u, chỉ nên sử dụng methotrexat, đặc biệt với liều trung bình hoặc cao, trên các bệnh nhân mắc khối u đe dọa tính mạng. Đã ghi nhận các trường hợp tử vong khi sử dụng methotrexat để điều trị các bệnh khối u.

Trong khi điều trị bằng methotrexat, phải giám sát chặt chẽ bệnh nhân để phát hiện sớm các biểu hiện độc tính. Cần giải thích cho bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra (bao gồm các dấu hiệu sớm và triệu chứng ngộ độc) khi sử dụng methotrexat. Ngoài ra, cần lưu ý bệnh nhân về sự cần thiết phải tham vấn bác sĩ ngay khi các triệu chứng ngộ độc xuất hiện và biện pháp cần thiết để giám sát các triệu chứng ngộ độc sau đó (bao gồm các xét nghiệm định kì).

Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng phác đồ liều cao trong điều trị ung thư ngoài các chỉ định đã được cấp phép; lợi ích điều trị chưa được chứng minh.

Các phản ứng có hại có thể không thoái lui hoàn toàn sau khi ngừng thuốc.

Cần phải định lượng được nồng độ methotrexat trong huyết thanh khi điều trị bằng methotrexat.

Trên các bệnh nhân với ứ dịch bệnh lý tại các khoang cơ thể (“ngăn thứ ba”) như dịch cổ trướng hoặc dịch tràn màng phổi, nửa đời thải trừ của methotrexat trong huyết tương bị kéo dài. Cần điều trị ứ dịch bằng phương pháp chọc hút (nếu có thể áp dụng) trước khi sử dụng methotrexat.

Nếu xuất hiện **viêm loét miệng** hoặc **tiêu chảy, nôn ra máu, phân chuyển màu đen** hoặc **phân lẫn máu**, cần ngừng sử dụng thuốc, nếu không bệnh nhân có thể gặp viêm ruột và tử vong do thủng ruột.

Cần thận trọng trên các **bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin**, do đã ghi nhận các trường hợp đơn lẻ phát triển xơ gan không kèm tăng nồng độ enzym transaminase.

Tương tự các thuốc kim tế bào khác, methotrexat có thể gây **hội chứng ly giải khối u** trên các bệnh nhân có khối u đang tăng trưởng nhanh. Có thể ngăn ngừa hoặc giảm biến chứng này bằng cách sử dụng thuốc hoặc điều trị hỗ trợ thích hợp.

Trong các trường hợp mà trước đó đã sử dụng các thuốc có độc tính tích lũy trên tủy xương hoặc đã trải qua phác đồ xạ trị bao gồm xạ trị tủy xương, dự trữ tủy xương có thể giảm. Điều này có thể làm cho tủy xương tăng nhạy cảm với việc điều trị bằng methotrexat, dẫn đến tăng ức chế hệ tạo máu.

Khi sử dụng methotrexat dài hạn, có thể sinh thiết tủy xương nếu cần.

Xạ trị trong khi đang sử dụng methotrexat có thể gây tăng nguy cơ hoại tử xương hoặc mô mềm.

Những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên thần kinh, từ đau đầu đến liệt, hôn mê và phản ứng kiểu đột quy đã được ghi nhận trên thiếu niên và người trưởng thành trẻ tuổi sử dụng methotrexat **phối hợp với cytarabin**.

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời các chế phẩm chứa thuốc chống viêm không steroid và methotrexat. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể dẫn đến tử vong liên quan đến phối hợp này bao gồm suy tủy nặng không mong đợi, thiếu máu bất sản và độc tính trên đường tiêu hóa đã được ghi nhận, đặc biệt khi sử dụng liều cao methotrexat.

Do **độc tính trên gan** của thuốc này, cần hạn chế sử dụng rượu và các tác nhân có độc tính với gan hoặc có nguy cơ gây độc với gan trong khi điều trị bằng methotrexat.

Methotrexat có thể gây **viêm gan cấp** và mạn, đôi khi gây **độc tính trên gan** đe dọa tính mạng (xơ hóa và xơ gan), tuy nhiên, nhìn chung các phản ứng này chỉ xảy ra khi sử dụng thuốc dài hạn. Tăng enzym gan cấp thường được ghi nhận. Enzym gan thường tăng

thoáng qua, không triệu chứng và không phải là dấu hiệu báo trước sự phát triển bệnh gan sau đó.

Methotrexat gây **tái hoạt hóa virus viêm gan B hoặc làm trầm trọng thêm bệnh viêm gan C**, có thể dẫn đến tử vong trong một số trường hợp. Một số trường hợp tái hoạt hóa viêm gan B xuất hiện sau khi ngừng methotrexat. Cần thực hiện khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng để đánh giá tình trạng bệnh gan trên các bệnh nhân có tiền sử nhiễm virus viêm gan B hoặc C. Do đó, việc sử dụng methotrexat có thể không thích hợp trên một số bệnh nhân.

Trên các bệnh nhân được chiếu xạ sọ não trước đó, bệnh chất trắng não đã được ghi nhận sau khi sử dụng methotrexat đường tĩnh mạch. Bệnh chất trắng não mạn tính cũng xuất hiện trên các bệnh nhân sử dụng phác đồ methotrexat liều cao lặp lại kèm calci folinat mà không trải qua chiếu xạ sọ não. Có bằng chứng cho thấy điều trị kết hợp bằng chiếu xạ sọ não và sử dụng methotrexat nội tủy làm tăng tỷ lệ gặp bệnh chất trắng não (xem thêm mục *Tác dụng không mong muốn*).

Sau khi **sử dụng methotrexat nội tủy**, bệnh nhân phải được giám sát các dấu hiệu liên quan đến độc tính trên thần kinh (tổn thương thần kinh trung ương, kích thích màng não, liệt tạm thời hoặc vĩnh viễn, bệnh não).

Khi sử dụng methotrexat liều cao, đã ghi nhận **hội chứng thần kinh cấp** thoáng qua, biểu hiện qua các triệu chứng như hành vi dị thường, triệu chứng vận động-cảm giác khu trú (bao gồm mất thị lực tạm thời) và phản xạ bất thường. Nguyên nhân chính xác của biến cố này chưa được xác định.

Trên các bệnh nhi mắc **bệnh bạch cầu lympho cấp (ALL)**, **độc tính trên thần kinh** nghiêm trọng (tổn thương hệ thần kinh) có thể xuất hiện sau khi sử dụng methotrexat đường tĩnh mạch với liều trung bình ($1 \text{ g/m}^2 \text{ BSA}$); biến cố này thường gặp trên các bệnh nhân động kinh toàn thể hoặc động kinh cục bộ. Trên các bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng, bệnh chất trắng não và/hoặc bệnh calci hóa vi mạch đã được ghi nhận thông qua chẩn đoán hình ảnh.

Trong trường hợp **bệnh bạch cầu lympho cấp**, methotrexat có thể gây đau vùng bụng phía trên bên trái (viêm vỏ lách do sự phá hủy các tế bào bạch cầu).

Cần đặc biệt thận trọng trên các bệnh nhân suy **giảm chức năng phổi**.

Các biến chứng liên quan đến phổi, tràn dịch màng phổi hoặc viêm phổi với các triệu chứng như ho khan, sốt, ho, đau ngực, khó thở, giảm oxy hóa và các vết thâm nhiễm trên phim x-quang lồng ngực hoặc viêm phổi không đặc hiệu xuất hiện trong khi đang sử dụng methotrexat có thể là các dấu hiệu gợi ý tổn thương nguy hiểm và có thể dẫn đến tử vong. Sinh thiết phổi giúp xác định các biến chứng khác (như phù mô kẽ, thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân hoặc u hạt không hoại tử). Nếu nghi ngờ gặp các biến chứng này, cần ngừng sử dụng methotrexat ngay lập tức và tiến hành thăm khám cũng như các xét nghiệm cần thiết để loại trừ nhiễm khuẩn và ung thư. Bệnh phổi do methotrexat có thể xuất hiện đột ngột tại bất kỳ thời điểm nào trong khi sử dụng thuốc, có thể không có khả năng phục hồi hoàn toàn và đã được ghi nhận với mức liều thấp 7,5 mg/tuần.

Khi sử dụng methotrexat, **nhiễm trùng cơ hội** có thể xuất hiện, bao gồm viêm phổi do *Pneumocystis carinii* có thể dẫn đến tử vong. Nếu các triệu chứng viêm phổi xuất hiện, cần lưu ý khả năng bệnh nhân mắc viêm phổi do *Pneumocystis carinii*.

Đã ghi nhận **các phản ứng trên da** nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, như hội chứng Stevens Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc (hội chứng Lyell) sau khi sử dụng methotrexat liều đơn hoặc liều lặp lại.

Nguy cơ nhiễm trùng tăng lên khi **dùng các loại vaccin sống** trong khi đang sử dụng phác đồ kim tế bào. Do đó, cần tránh dùng vaccin sống trên các bệnh nhân đang sử dụng methotrexat. Đã ghi nhận các trường hợp mắc bệnh đậu mùa lan tỏa sau khi dùng vaccin phòng đậu mùa cho các bệnh nhân đang sử dụng methotrexat.

Các tác nhân kim tế bào có thể làm giảm sự hình thành kháng thể sau khi dùng vaccin cúm. Do ảnh hưởng trên hệ miễn dịch, methotrexat có thể làm sai lệch kết quả thử phản ứng với vaccin (xét nghiệm miễn dịch học để phát hiện phản ứng miễn dịch). Liều pháp vaccin có thể mất tác dụng trên các bệnh nhân đang sử dụng methotrexat.

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng methotrexat trên các bệnh nhân **nhiễm trùng tiến triển**. Chồng chỉ định methotrexat trên các bệnh nhân có hội chứng suy giảm miễn dịch rõ rệt hoặc **hội chứng suy giảm miễn dịch** được chẩn đoán thông qua xét nghiệm.

Các bệnh **u lympho ác tính** đã được ghi nhận ít gặp khi sử dụng methotrexat liều thấp; các bệnh này thuyên giảm trong một số trường hợp sau khi ngừng methotrexat và do đó, không cần điều trị bằng các thuốc kim tế bào. Nếu bệnh u lympho xuất hiện, trước hết cần ngừng sử dụng methotrexat, chỉ nên cân nhắc biện pháp điều trị thích hợp khi bệnh u

lympho không thuyên giảm. Trong một nghiên cứu gần đây, không ghi nhận sự tăng tỷ lệ xuất hiện bệnh u lympho trong khi điều trị bằng methotrexat.

Các biện pháp kiểm tra và đảm bảo an toàn sau đây được khuyến cáo (đặc biệt khi sử dụng methotrexat liều cao):

Trước khi điều trị bằng methotrexat, cần thực hiện các xét nghiệm sau đây: công thức máu toàn phần (có xác định tỷ lệ các loại bạch cầu), tế bào bạch cầu, tiểu cầu, enzym gan (ALAT [GPT], ASAT [GOT], phosphatase kiềm), bilirubin, albumin huyết thanh, nghiệm pháp đánh giá khả năng lưu giữ của thận (kèm độ thanh thải creatinin nếu cần), huyết thanh chẩn đoán viêm gan (A, B, C), nếu cần thiết, có thể thực hiện xét nghiệm loại trừ lao và chụp x-quang phổi. Xét nghiệm chức năng phổi có thể cần thiết nếu nghi ngờ mắc bệnh phổi hoặc nếu các trị số tham chiếu liên quan tồn tại từ lần kiểm tra đầu tiên.

Cần định kì **giám sát nồng độ methotrexat trong huyết thanh**, tùy thuộc vào liều hoặc phác đồ điều trị được áp dụng, đặc biệt là trong và sau khi sử dụng methotrexat liều cao (xem thêm mục *Quá liều và cách xử trí*). Bằng cách này, độc tính và khả năng gây tử vong của methotrexat có thể giảm đáng kể.

Trên các bệnh nhân bị tràn dịch màng phổi, tắc nghẽn đường tiêu hóa, điều trị bằng cisplatin trước đó, mất nước, pH nước tiểu giảm hoặc suy giảm chức năng thận, nguy cơ xuất hiện biến cố tăng nồng độ methotrexat trong máu hoặc trì hoãn sự giảm nồng độ methotrexat đặc biệt cao; các bệnh nhân này cần được giám sát nghiêm ngặt.

Tốc độ bài tiết methotrexat có thể giảm ở một số bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ kể trên. Cần phát hiện hiện tượng này trong vòng 48 giờ sau khi dùng thuốc, nếu không phát hiện kịp thời, độc tính của methotrexat có thể trở thành không có khả năng hồi phục.

Phác đồ bảo vệ bằng calci folinat (chống độc) được áp dụng sau khi điều trị bằng methotrexat với liều từ 100 mg/m² BSA trở lên. Tùy theo mức liều và thời gian truyền methotrexat, cần sử dụng các mức liều calci folinat khác nhau để bảo vệ các mô trao đổi chất bình thường khỏi độc tính nghiêm trọng của methotrexat.

Phác đồ chống độc bằng calci folinat thích hợp phải được áp dụng trong vòng 42 đến 48 giờ sau khi dùng methotrexat. Cần giám sát nồng độ methotrexat tại các thời điểm 24, 48 và 72 giờ sau khi dùng thuốc và các thời điểm sau đó (nếu cần) để xác định xem cần tiếp tục sử dụng calci folinat trong thời gian bao lâu.

Trong khi sử dụng methotrexat, **công thức máu**, bao gồm số lượng bạch cầu và tiểu cầu **phải được giám sát liên tục** (hàng ngày hoặc một lần mỗi tuần).

Trước khi sử dụng phác đồ kết hợp bao gồm methotrexat liều cao, cần đảm bảo số lượng bạch cầu và tiểu cầu cao hơn giá trị tối thiểu được đưa ra trong phác đồ điều trị tương ứng (số lượng bạch cầu từ 1000 đến 1500 tế bào/ μ l, tiểu cầu từ 50000 đến 100000 tế bào/ μ l).

Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu thường xuất hiện sau 4 đến 14 ngày kể từ khi sử dụng methotrexat. Pha giảm bạch cầu thứ hai hiếm khi xuất hiện tại thời điểm 12 đến 21 ngày sau khi sử dụng methotrexat. Trong điều trị khối u tân sinh, chỉ nên tiếp tục phác đồ methotrexat nếu lợi ích dự kiến vượt trội so với nguy cơ suy tủy nặng.

Những dấu hiệu đầu tiên của các biến chứng đe dọa tính mạng này có thể gồm: sốt, đau họng, loét niêm mạc miệng, triệu chứng giống cúm, suy kiệt, chảy máu cam, xuất huyết dưới da.

Đã ghi nhận **thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ**, đặc biệt khi sử dụng thuốc kéo dài trên các bệnh nhân cao tuổi.

Cần định kì tiến hành **xét nghiệm đánh giá chức năng thận, chức năng gan và phân tích nước tiểu**.

Tăng transaminase thoáng qua với mức tăng 2-3 lần giới hạn bình thường đã được ghi nhận trên 13-20% các bệnh nhân sử dụng methotrexat. Biến cố này thường không dẫn đến việc phải thay đổi kế hoạch điều trị. Tuy nhiên, bất thường enzym gan kéo dài và/hoặc giảm albumin huyết thanh có thể là dấu hiệu của độc tính nghiêm trọng trên gan. Nếu enzym gan tăng kéo dài, cần cân nhắc giảm liều hoặc ngừng sử dụng thuốc. Trên các bệnh nhân rối loạn chức năng gan kéo dài, cần ngừng methotrexat trong mọi trường hợp. Chẩn đoán thông qua enzym gan không cho phép dự đoán chính xác sự phát triển của tổn thương hình thái học gan rõ rệt; ngay cả khi transaminase trong giới hạn bình thường, xơ hóa gan vẫn có thể được ghi nhận thông qua xét nghiệm mô bệnh học hoặc hiếm gặp hơn, xơ gan cũng có thể xuất hiện. Nếu enzym gan tăng kéo dài, cần cân nhắc giảm liều hoặc tạm ngừng sử dụng thuốc.

Chức năng thận có thể xấu đi khi sử dụng methotrexat.

Khuyến cáo **giám sát creatinin, ure và điện giải** vào ngày thứ 2 và thứ 3, đặc biệt khi sử dụng methotrexat liều cao, để phát hiện sớm rối loạn bài tiết methotrexat.

Sử dụng methotrexat có thể gây **suy thận cấp** với triệu chứng thiếu niệu/vô niệu và tăng creatinin. Nguyên nhân của biến chứng này có thể do sự lắng đọng methotrexat và chất chuyển hóa của thuốc này tại ống thận.

Nếu có bằng chứng cho thấy **chức năng thận bị suy giảm** (ví dụ, bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi nghiêm trọng khi dùng methotrexat trước đó hoặc tắc nghẽn đường tiết niệu), cần xác định độ thanh thải creatinin. Chỉ nên chỉ định methotrexat liều cao nếu độ thanh thải creatinin nằm trong giới hạn bình thường. Do methotrexat thải trừ chủ yếu qua thận, thải trừ của thuốc này có thể bị trì hoãn trong trường hợp độ thanh thải creatinin giảm. Điều này có thể gây các phản ứng bất lợi nghiêm trọng. Cần giảm liều nếu nồng độ creatinin tăng; nếu nồng độ creatinin huyết thanh trên 2 mg/dl, không nên điều trị bằng methotrexat. Trong trường hợp trị số creatinin nằm ở cận dưới của giới hạn bình thường (ví dụ, ở người cao tuổi), cần giám sát chức năng thận thường xuyên hơn. Điều này phải được đặc biệt lưu ý khi sử dụng thêm các thuốc làm suy giảm bài tiết của methotrexat, gây độc tính trên thận (như thuốc chống thấp khớp không steroid) hoặc gây rối loạn hệ tạo máu.

Bài tiết qua nước tiểu và trị số pH nước tiểu được giám sát trong quá trình truyền methotrexat. Để giảm độc tính trên thận và dự phòng suy thận, **bổ sung đầy đủ dịch theo đường tĩnh mạch và kiểm hóa nước tiểu** (pH nước tiểu ≥ 7) là các biện pháp cần áp dụng khi điều trị bằng methotrexat liều cao.

Các biến cố gây **mất nước** như nôn, tiêu chảy, viêm miệng có thể làm tăng độc tính của methotrexat do nồng độ thuốc tăng lên. Trong trường hợp này, cần ngừng methotrexat cho đến khi tình trạng mất nước đã được điều trị.

Cần kiểm tra **khoang miệng và họng** hàng ngày để phát hiện những thay đổi bất thường của niêm mạc.

Các đối tượng bệnh nhân cần được **giám sát chặt chẽ** bao gồm bệnh nhân sử dụng phác độ xạ trị tích cực trước đó, thể trạng kém, người chưa thành niên hoặc người cao tuổi.

Cần **theo dõi thường xuyên hơn** trong giai đoạn đầu điều trị, khi thay đổi liều hoặc khi xuất hiện các yếu tố nguy cơ làm tăng nồng độ methotrexat (ví dụ mất nước, suy giảm

chức năng thận, chỉ định thêm hoặc tăng cường các thuốc dùng kèm như thuốc chống thấp khớp steroid).

Sử dụng thuốc trên trẻ em

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng methotrexat trên trẻ em. Cần tham khảo các phác đồ điều trị chuẩn được xây dựng riêng cho trẻ em.

Trên các bệnh nhi mắc bệnh bạch cầu lympho cấp (ALL), độc tính trên thần kinh nghiêm trọng có thể xuất hiện sau khi dùng methotrexat đường tĩnh mạch với liều trung bình (1 g/m^2 BSA), thường gặp trên các bệnh nhân động kinh toàn thể hoặc động kinh cục bộ.

Bệnh chất trắng não và/hoặc bệnh calci hóa vi mạch não thường được ghi nhận bằng chẩn đoán hình ảnh trên các bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng.

Sử dụng thuốc trên người cao tuổi

Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân cao tuổi. Các bệnh nhân này cần được thăm khám thường xuyên để phát hiện sớm các dấu hiệu độc tính. Dược lý lâm sàng của methotrexat trên bệnh nhân cao tuổi chưa được nghiên cứu đầy đủ. Cần hiệu chỉnh liều methotrexat theo sự giảm chức năng gan và chức năng thận liên quan đến tuổi. Các phác đồ điều trị thay đổi một phần, ví dụ, phác đồ điều trị bệnh bạch cầu lympho cấp, đã được xây dựng cho bệnh nhân cao tuổi (từ 55 tuổi trở lên).

Sử dụng thuốc ở nam giới

Methotrexat có thể gây độc tính di truyền. Do đó, nam giới đang điều trị bằng methotrexat được khuyến cáo không nên sinh con trong khi dùng thuốc và lên tới 6 tháng sau khi ngừng thuốc. Do sử dụng methotrexat có thể gây rối loạn nghiêm trọng và không hồi phục quá trình sản xuất tinh trùng, nam giới cần được tư vấn phương án lưu giữ tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị.

Thời kì mang thai và cho con bú

Thời kì mang thai

Không nên sử dụng methotrexat trong thời kì mang thai do đã có bằng chứng về nguy cơ gây dị tật thai nhi trên người (dị tật sọ mặt, tim mạch và các chi).

Do đó, phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản phải được loại trừ khả năng đang mang thai bằng phương pháp tin cậy, ví dụ các xét nghiệm xác định tình trạng mang thai, trước khi bắt đầu điều trị.

Các bệnh nhân nữ cần sử dụng **biện pháp tránh thai** hữu hiệu để tránh mang thai trong khi điều trị và tối thiểu 3 tháng kể từ khi ngừng điều trị bằng methotrexat.

Trái lại, nếu bệnh nhân mang thai trong thời kì nói trên, hoặc nếu cần phải sử dụng thuốc trên bệnh nhân mang thai, cần có sự tư vấn y khoa để xem xét nguy cơ xuất hiện các phản ứng có hại đối với bào thai trong quá trình điều trị và chỉ nên bắt đầu sử dụng thuốc khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ xảy ra đối với bào thai.

Do methotrexat có thể gây đột biến gen, nam giới và nữ giới đều phải sử dụng một biện pháp tránh thai hữu hiệu trong và sau khi điều trị bằng thuốc này. Nếu có ý muốn mang thai, cần xin tư vấn tại một trung tâm tư vấn về gen, nếu có thể, việc này cần được thực hiện trước khi điều trị.

Thời kì cho con bú

Do methotrexat vào được sữa mẹ, không được cho con bú trong quá trình điều trị. Nếu cần sử dụng methotrexat trong thời kì cho con bú, phải ngừng việc cho con bú (xem mục *Chống chỉ định*).

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Khi sử dụng methotrexat, các phản ứng bất lợi trên thần kinh trung ương như mệt mỏi, chóng mặt có thể xuất hiện, khả năng lái xe và vận hành máy móc có thể bị suy giảm trong một số trường hợp. Ảnh hưởng này tăng lên khi sử dụng thuốc cùng với rượu.

10. Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Thuốc gây mê có chứa nitric oxid làm tăng tác dụng của methotrexat trên chuyển hóa acid folic và dẫn đến viêm miệng và suy tủy nghiêm trọng không báo trước. Có thể giảm tác dụng bất lợi này bằng cách sử dụng calci folinat.

L-asparaginase đối kháng tác dụng của methotrexat khi sử dụng đồng thời với methotrexat.

Colestyramin có thể làm tăng thải trừ methotrexat ngoài thận bằng cách ức chế tuần hoàn gan ruột.

Cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng đồng thời **hồng cầu cô đặc** và methotrexat. Trên các bệnh nhân được truyền máu trong vòng 24 giờ sau khi truyền methotrexat, độc tính của thuốc có thể tăng lên do nồng độ thuốc trong máu tăng cao kéo dài.

Các thuốc gây giảm folat và/hoặc ức chế bài tiết qua ống thận như sulphonamid, trimethoprim-sulfamethoxazol hiếm khi gây tăng độc tính (suy tủy) của methotrexat khi sử dụng đồng thời với methotrexat. Cũng cần đặc biệt thận trọng trên các bệnh nhân thiếu acid folic từ trước do trạng thái thiếu acid folic có thể làm tăng độc tính của methotrexat. Mặt khác, sử dụng đồng thời **các chế phẩm vitamin chứa acid folic hoặc dẫn chất của acid folic** có thể làm giảm hiệu quả của methotrexat (“đôi kháng quá mức”). **Calci folinat liều cao** có thể làm giảm hiệu quả của methotrexat khi dùng nội tủy.

Độc tính trên gan có thể tăng nếu thường xuyên sử dụng rượu hoặc các thuốc gây độc với gan như **azathioprin, leflunomid, các retinoid** (như etretinat), *sulfasalazin*. Cần giám sát chặt chẽ các bệnh nhân phải sử dụng thêm các thuốc có độc tính trên gan.

Trong các trường hợp đơn lẻ, sử dụng đồng thời **corticosteroid** và methotrexat dẫn đến nhiễm herpes zoster lan tỏa trên các bệnh nhân nhiễm herpes zoster hoặc mắc chứng đau thần kinh sau nhiễm herpes.

Sử dụng phối hợp methotrexat và **leflunomid** có thể làm tăng nguy cơ giảm toàn bộ huyết cầu (giảm mạnh tất cả các loại tế bào máu).

Sử dụng đồng thời methotrexat và **mercaptopurin** có thể làm tăng nồng độ mercaptopurin trong huyết tương, có thể do chuyển hóa của mercaptopurin bị ức chế. Có thể cần phải hiệu chỉnh liều khi sử dụng phối hợp hai thuốc này.

Không nên sử dụng **các thuốc chống viêm không steroid (NSAID)** trước hoặc trong khi đang điều trị bằng *phác đồ methotrexat liều cao*. Sử dụng đồng thời một số NSAID và methotrexat làm tăng nồng độ và tăng thời gian lưu của methotrexat trong huyết thanh, có thể dẫn đến tử vong do độc tính trên huyết học và trên đường tiêu hóa.

Trong các nghiên cứu trên động vật, các NSAID bao gồm acid salicylic làm giảm bài tiết methotrexat qua ống thận, dẫn đến tăng nồng độ và tăng độc tính của methotrexat. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời *các NSAID và methotrexat liều thấp*.

Các kháng sinh đường uống như tetracyclin, cloramphenicol và các kháng sinh phổ rộng không có khả năng hấp thu có thể làm giảm hấp thu methotrexat qua đường tiêu hóa hoặc ảnh hưởng đến chu kì gan ruột bằng cách ức chế hệ vi khuẩn đường ruột và ức chế chuyển hóa methotrexat bởi vi khuẩn.

Penicilin và sulphonamid có thể làm giảm độ thanh thải của methotrexat qua thận trong những trường hợp đơn lẻ, do đó, sau khi sử dụng methotrexat liều thấp cũng như liều cao, tăng nồng độ methotrexat trong huyết thanh kèm độc tính trên huyết học và tiêu hóa có thể xuất hiện.

Ciprofloxacin làm giảm bài tiết thuốc qua ống thận; cần giám sát chặt chẽ khi sử dụng đồng thời thuốc này với methotrexat.

Giám nồng độ **phenytoin** trong huyết tương đã được ghi nhận trên các bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu lympho cấp sử dụng phác đồ tấn công bao gồm methotrexat liều cao kèm calci folinat, prednison, vincristin và 6-mercaptopurin.

Sử dụng phối hợp **pyrimethamin** hoặc **co-trimoxazol** với methotrexat có thể dẫn đến giảm toàn bộ huyết cầu, có thể do tác dụng hiệp đồng ức chế acid dihydrofolic reductase giữa hai thuốc này và methotrexat (xem tương tác giữa sulphonamid và methotrexat ở phần trên đây).

Sử dụng **procarbazin** trong khi đang điều trị bằng methotrexat liều cao làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận.

Sử dụng đồng thời với các **thuốc ức chế bơm proton** (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) có thể ức chế hoặc giảm tốc độ thải trừ methotrexat qua thận, do đó, gián tiếp tăng liều methotrexat.

Cần tránh sử dụng đồng thời các thuốc ức chế bơm proton với methotrexat liều cao nếu có thể, và phải sử dụng thuốc một cách thận trọng trên các bệnh nhân suy thận.

Các bệnh nhân sử dụng đồng thời các **retinoid** như etretinat và methotrexat cần được giám sát chặt chẽ khả năng gây tăng độc tính trên gan.

Sử dụng **phác đồ xạ trị** trong khi đang điều trị bằng methotrexat có thể làm tăng nguy cơ hoại tử xương hoặc mô mềm.

Sử dụng đồng thời methotrexat và **cytarabin** có thể làm tăng nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên thần kinh với các mức độ khác nhau từ đau đầu đến liệt, hôn mê và phản ứng kiểu đột quy.

Sử dụng đồng thời **theophyllin** và methotrexat có thể làm giảm độ thanh thải của theophyllin. Do đó, cần định kì xác định nồng độ theophyllin trong huyết tương.

Các thuốc sau đây có thể làm tăng độc tính của methotrexat do **đẩy methotrexat khỏi vị trí gắn trên protein huyết tương**: dẫn chất amidopyrin, acid para-aminobenzoic, barbiturat, doxorubicin, thuốc tránh thai đường uống, phenylbutazon, phenytoin, probenecid, salicylat, sulphonamid, tetracyclin và các thuốc an thần. Các thuốc này làm tăng sinh khả dụng (tăng liều gián tiếp) và có thể làm tăng độc tính của methotrexat. Do đó, cần giám sát chặt chẽ các bệnh nhân được chỉ định sử dụng các dạng phối hợp này.

Các thuốc sau đây có thể làm **giảm bài tiết thuốc qua thận**, dẫn đến tăng độc tính của methotrexat, đặc biệt trong khoảng liều thấp: acid para- aminohippuric, các thuốc chống viêm không steroid, probenecid, salicylat, sulphonamid và các acid hữu cơ yếu khác. Do đó, cần giám sát chặt chẽ các bệnh nhân được chỉ định sử dụng các dạng phối hợp này.

Độc tính trên thận có thể **tăng** khi sử dụng phối hợp methotrexat liều cao với các hóa trị liệu có khả năng gây độc với thận (như cisplatin).

Trong trường hợp bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng các **thuốc có phản ứng bất lợi trên tủy xương** (như dẫn chất amidopyrin, cloramphenicol, phentoin, pyrimethamin, sulphonamid, trimethoprim-sulfamethoxazol, các thuốc kim tế bào), cần lưu ý khả năng xuất hiện các rối loạn hệ tạo máu nghiêm trọng khi sử dụng phác đồ methotrexat.

11. Tác dụng không mong muốn:

Tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng bất lợi thường phụ thuộc vào liều, cách sử dụng và thời gian sử dụng methotrexat. Do các phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể xuất hiện ngay ở liều thấp và tại bất kì thời điểm nào trong quá trình điều trị, cần phải có sự giám sát thường xuyên của bác sĩ. Hầu hết các phản ứng bất lợi có khả năng phục hồi nếu được phát hiện sớm. Tuy nhiên, một số phản ứng có bất lợi được đề cập dưới đây có thể gây tử vong đột ngột trong những trường hợp rất hiếm gặp.

Nếu các phản ứng bất lợi xuất hiện, cần giảm liều (nếu cần) tùy theo mức độ nghiêm trọng của phản ứng hoặc có thể cần ngừng thuốc và áp dụng biện pháp điều trị thích hợp (xem mục *Quá liều và cách xử trí*). Nếu methotrexat được tái sử dụng, cần tiếp tục sử dụng thuốc này một cách thận trọng thông qua đánh giá tính cần thiết của việc điều trị và đặc biệt lưu ý khả năng tái diễn độc tính của thuốc.

Suy tủy và viêm niêm mạc thường là các độc tính giới hạn liều. Mức độ của các phản ứng này phụ thuộc vào liều, cách sử dụng và thời gian sử dụng methotrexat. Viêm niêm mạc xuất hiện khoảng 3-7 ngày sau khi sử dụng methotrexat, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu xuất hiện trong khoảng từ 4 đến 14 ngày sau khi sử dụng methotrexat. Suy tủy và viêm niêm mạc thường có khả năng phục hồi trong vòng 14 ngày trên các bệnh nhân không bị rối loạn các cơ chế thải trừ.

Các phản ứng bất lợi được ghi nhận với tần suất cao nhất bao gồm giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, viêm miệng, đau bụng, chán ăn, buồn nôn và nôn (đặc biệt trong 24-48 giờ đầu tiên sau khi dùng methotrexat), giảm độ thanh thải creatinin, tăng enzym gan (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), phosphatase kiềm và bilirubin.

Tần suất quy ước sau đây được sử dụng làm cơ sở cho việc đánh giá các phản ứng bất lợi:

<i>Rất phổ biến:</i>	$\geq 1/10$
<i>Thường gặp:</i>	$\geq 1/100$ và $< 1/10$
<i>Ít gặp:</i>	$\geq 1/1000$ và $< 1/100$
<i>Hiếm gặp:</i>	$\geq 1/10\ 000$ và $< 1/1000$
<i>Rất hiếm gặp:</i>	$< 1/10\ 000$
<i>Chưa xác định:</i>	Không thể ước lượng từ các dữ liệu sẵn có

Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng

<i>Thường gặp:</i>	<i>Herpes zoster</i>
<i>Ít gặp:</i>	Nhiễm trùng cơ hội bao gồm viêm phổi, có thể dẫn đến tử vong trong một số trường hợp
<i>Hiếm gặp:</i>	Nhiễm trùng nặng
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Nhiễm <i>Nocardia</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Cryptococcus mycosis</i> , viêm gan do <i>Herpes simplex</i> , nhiễm <i>Herpes simplex</i> lan tỏa, nhiễm trùng nặng đe dọa tính mạng, nhiễm <i>Cytomegalovirus</i> (viêm phổi <i>inter alia</i>).

U tân sinh lành tính, ác tính và không đặc hiệu

<i>Ít gặp:</i>	Bệnh u lympho ác tính (xem mục <i>Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc</i>)
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Hội chứng ly giải khối u

Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết

<i>Rất phổ biến:</i>	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu
----------------------	------------------------------

<i>Thường gặp:</i>	Thiếu máu do giảm toàn bộ huyết cầu, mất bạch cầu hạt
<i>Hiếm gặp:</i>	Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Thiếu máu bất sản, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính, bệnh hạch lympho, rối loạn tăng sinh tế bào lympho.

Rối loạn hệ miễn dịch

<i>Ít gặp:</i>	Phản ứng dị ứng, sốc phản vệ, viêm mạch dị ứng, sốt, suy giảm miễn dịch
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Giảm gammaglobulin máu

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

<i>Ít gặp:</i>	Đái tháo đường
----------------	----------------

Rối loạn tâm thần

<i>Ít gặp:</i>	Trầm cảm
<i>Hiếm gặp:</i>	Rối loạn khí sắc, rối loạn nhận thức thoáng qua

Rối loạn thần kinh trung ương

<i>Thường gặp:</i>	Đau đầu, mệt mỏi, buồn ngủ, dị cảm
<i>Ít gặp:</i>	Co giật, bệnh não/bệnh chất trắng não (trong trường hợp dùng nội tủy), liệt nửa người, chóng mặt, lú lẫn
<i>Hiếm gặp:</i>	Liệt nhẹ, rối loạn ngôn ngữ bao gồm loạn cận ngôn và mất khả năng vận ngôn, bệnh tủy sống (sau khi dùng nội tủy)
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Bất thường nhận cảm sọ não, nhược cơ, đau chi, rối loạn vị giác, viêm màng não vô trùng cấp kèm phản ứng màng não.
<i>Chưa xác định:</i>	Tăng áp suất dịch não tủy sau khi dùng nội tủy

Sử dụng methotrexat đường tĩnh mạch cũng có thể gây viêm não cấp và bệnh não cấp, có thể dẫn đến tử vong.

Rối loạn trên mắt

<i>Hiếm gặp:</i>	Rối loạn thị giác (nhìn mờ, giảm thị lực), rối loạn thị giác nghiêm trọng không rõ nguyên nhân
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Phù quanh hốc mắt, viêm bờ mi, chảy nước mắt và sợ ánh sáng, viêm kết mạc, mất thị lực thoáng qua, mất thị lực.

Rối loạn tim

Hiếm gặp: Hạ huyết áp
Rất hiếm gặp: Tràn dịch màng ngoài tim, chèn ép màng ngoài tim, viêm màng ngoài tim

Rối loạn mạch

Ít gặp: Viêm mạch (triệu chứng ngộ độc nặng)
Hiếm gặp: Huyết khối (bao gồm huyết khối động mạch, huyết khối mạch não, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối tĩnh mạch-võng mạc và thuyên tắc phổi)

Rối loạn hô hấp, trung thất và lồng ngực

Thường gặp: Các biến chứng trên phổi liên quan đến viêm phổi kẽ, viêm phế nang, có thể dẫn đến tử vong (xem mục *Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc*)

Ít gặp: Xơ phổi, tràn dịch màng phổi

Hiếm gặp: Viêm họng

Rất hiếm gặp: Bệnh phổi tắc nghẽn mô kẽ mạn tính, phản ứng giống hen phế quản kèm ho, khó thở và dấu hiệu bệnh học khi đánh giá chức năng phổi, viêm phổi do *Pneumocystis carinii*

Rối loạn tiêu hóa

Rất phổ biến: Viêm miệng, chán ăn, buồn nôn, nôn (đặc biệt trong 24-48 giờ sau khi sử dụng methotrexat)

Thường gặp: Tiêu chảy

Ít gặp: Loét và xuất huyết tiêu hóa, viêm tụy

Hiếm gặp: Viêm ruột, viêm lợi, đi ngoài phân đen

Rất hiếm gặp: Nôn ra máu

Chưa xác định: Viêm phúc mạc vô khuẩn

Rối loạn gan mật

Rất phổ biến: Tăng enzym gan (ALAT [GPT], ASAT [GOT]), phosphatase kiềm và bilirubin

Ít gặp: Biến đổi hình thái gan do nhiễm mỡ, xơ hóa gan mạn và xơ gan, giảm albumin huyết thanh

Hiếm gặp: Độc tính trên gan, viêm gan cấp

Rất hiếm gặp: Tái hoạt hóa viêm gan mạn, hoại tử gan cấp, tiêu gan cấp, suy gan

Chưa xác định: Tái hoạt hóa virus viêm gan B, làm trầm trọng hơn bệnh viêm gan C

Rối loạn da và mô dưới da

<i>Thường gặp:</i>	Ngoại ban, hồng ban, ngứa
<i>Ít gặp:</i>	Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), ban da dạng herpes, nhạy cảm với ánh sáng, mày đay, tăng sắc tố da, rối loạn quá trình lành vết thương
<i>Hiếm gặp:</i>	Trúng cá, loét da, hồng ban đa dạng, nổi hạch, bào mòn màng vảy nên gây đau, tăng sắc tố móng tay, bong móng, tăng hình thành hạch trong bệnh thấp khớp
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Bệnh nhọt, giãn mao mạch, viêm quanh móng cấp

Tồn thương dạng vảy nên có thể nặng hơn khi tiếp xúc với tia UV trong khi đang điều trị bằng methotrexat. Viêm da và râm nắng do bức xạ có thể tái xuất hiện khi sử dụng methotrexat (cũng được gọi là phản ứng “nhắc lại”).

Rối loạn xương, mô liên kết và hệ cơ xương

<i>Ít gặp:</i>	Đau khớp/đau cơ, loãng xương
<i>Hiếm gặp:</i>	Gãy xương do gắng sức

Rối loạn thận - tiết niệu

<i>Rất phổ biến:</i>	Giảm độ thanh thải creatinin
<i>Ít gặp:</i>	Bệnh thận nặng, suy thận, viêm bàng quang kèm loét, rối loạn tiểu tiện, bí tiểu, thiếu niệu, vô niệu
<i>Hiếm gặp:</i>	Tăng acid uric máu, tăng ure và creatinin huyết thanh
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Tăng nitơ máu, đái máu, protein niệu

Các biến chứng trong thời kỳ mang thai, thời kỳ sinh và sau sinh

<i>Ít gặp:</i>	Dị tật bào thai
<i>Hiếm gặp:</i>	Sảy thai
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Chết thai

Rối loạn vú và hệ sinh sản

<i>Ít gặp:</i>	Viêm và loét âm đạo
<i>Hiếm gặp:</i>	Rối loạn kinh nguyệt
<i>Rất hiếm gặp:</i>	Suy giảm quá trình sinh trứng/sinh tinh trùng, liệt dương, vô sinh, mất ham muốn tình dục, giảm số lượng tinh trùng thoát qua, tăng tiết dịch âm đạo, rối loạn chu kỳ, nữ hóa tuyến vú ở nam giới

Các phản ứng bất lợi khi sử dụng methotrexat nội tủy

Độc tính trên thần kinh trung ương có thể xuất hiện sau khi sử dụng nội tủy methotrexat, có thể bao gồm các biểu hiện sau:

- Viêm màng nhện cấp do hóa chất (viêm màng có dạng mạng nhện) với biểu hiện đau đầu, đau lưng, cứng cổ và sốt
- Bệnh tủy sống bán cấp, biểu hiện đặc trưng bởi liệt hai chi dưới/liệt nửa dưới cơ thể (liên quan đến một hoặc một vài dây thần kinh cột sống)
- Bệnh chất trắng não mạn tính với biểu hiện lú lẫn, kích thích, ngủ gà, mất điều vận, mất trí nhớ, co giật và hôn mê. Độc tính trên thần kinh trung ương có thể tiến triển nặng thêm và dẫn đến tử vong.

Có bằng chứng cho thấy sử dụng phối hợp methotrexat nội tủy và chiếu xạ sọ não làm tăng tần suất mắc bệnh chất trắng não. Sau khi dùng nội tủy methotrexat, cần kiểm tra kỹ các biểu hiện độc tính trên thần kinh (kích thích màng não, liệt tạm thời hoặc vĩnh viễn, bệnh não).

Sử dụng methotrexat đường tĩnh mạch hoặc nội tủy có thể gây viêm não cấp và bệnh não cấp, có thể dẫn đến tử vong.

Đã ghi nhận biến chứng thoát vị não sau khi sử dụng methotrexat nội tủy trên các bệnh nhân mắc bệnh u lympho thần kinh trung ương quanh não thất.

Các phản ứng bất lợi khi tiêm bắp methotrexat

Sau khi **tiêm bắp** methotrexat, **các phản ứng bất lợi tại chỗ** (cảm giác bỏng rát) hoặc tổn thương (hình thành ổ áp xe vô khuẩn, phá hủy mô mỡ) có thể xuất hiện tại vị trí tiêm.

12. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng, điều trị cấp cứu và thuốc giải độc

Triệu chứng quá liều:

Kinh nghiệm sử dụng thuốc trong giai đoạn hậu mại cho thấy quá liều methotrexat thường xuất hiện sau khi dùng đường uống nhưng cũng xuất hiện sau khi tiêm bắp, truyền tĩnh mạch. Trong các trường hợp quá liều khi dùng đường uống, liều hàng tuần được bệnh nhân vô ý sử dụng hàng ngày (dùng liều tổng cộng hoặc chia thành một vài liều).

Các triệu chứng sau khi quá liều đường uống và đường tĩnh mạch ảnh hưởng chủ yếu đến hệ tạo máu và hệ tiêu hóa. Các triệu chứng đã được ghi nhận bao gồm: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm toàn bộ huyết cầu, giảm bạch cầu, suy tủy, viêm niêm mạc, viêm miệng, viêm loét ở miệng, buồn nôn, nôn, loét và xuất huyết tiêu hóa. Các dấu hiệu ngộ độc có thể không xuất hiện trong một số trường hợp. Đã ghi nhận các trường hợp tử vong do quá liều. Trong những trường hợp này, nhiễm trùng nặng, sốc nhiễm trùng, suy thận và thiếu máu bất sản đã được ghi nhận.

Trong trường hợp quá liều sau khi dùng nội tủy, các triệu chứng trên thân kinh trung ương thường xuất hiện gồm đau đầu, buồn nôn và nôn, co giật hoặc chuột rút và bệnh não nhiễm độc cấp. Trong một số trường hợp, các triệu chứng này có thể không xuất hiện. Trong nhiều trường hợp khác, quá liều khi dùng nội tủy đã dẫn đến tử vong; đã ghi nhận mối liên quan giữa thoát vị não với tăng áp lực nội sọ và bệnh não nhiễm độc cấp.

Can thiệp điều trị khi quá liều

Để dự phòng và điều trị các phản ứng bất lợi do độc tính của thuốc, calci folinat được coi là thuốc giải độc đặc hiệu.

a) Dự phòng

Phải sử dụng thêm calci folinat sau khi dùng methotrexat với liều 100 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể. Để biết thêm chi tiết về liều và thời gian dùng calci folinat để giải độc, xin vui lòng tham khảo tài liệu chuyên môn dành riêng.

b) Điều trị

Điều trị triệu chứng ngộ độc methotrexat liều thấp (liều đơn dưới 100 mg/m² BSA methotrexat) có thể do thiếu acid tetrahydrofolic: tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 6-12 mg calci folinat ngay lập tức, sau đó sử dụng thêm một vài lần nữa (tối thiểu 4 lần) với liều tương tự mỗi 3-6 giờ.

Đối với điều trị chống độc bằng calci folinat trong trường hợp giảm bài tiết methotrexat khi đang điều trị bằng methotrexat liều trung bình hoặc cao, xin vui lòng tham khảo tài liệu chuyên môn liên quan.

Hiệu quả của calci folinat giảm khi tăng khoảng cách giữa thời điểm sử dụng methotrexat và thời điểm sử dụng calci folinat. Để xác định liều tối ưu và thời gian sử dụng calci folinat, cần giám sát nồng độ methotrexat trong huyết tương.

Trong trường hợp quá liều nghiêm trọng, có thể cần bù dịch và kiểm hóa nước tiểu để tránh gây lắng đọng methotrexat và/hoặc các chất chuyển hóa của thuốc này tại ống thận.

Nếu ngộ độc xảy ra do giảm đáng kể tốc độ thải trừ (nồng độ methotrexat trong huyết thanh!), ví dụ, do suy thận cấp, có thể cân nhắc sử dụng biện pháp thẩm tách máu và/hoặc lọc máu ngoài cơ thể. Chưa có phương pháp thẩm phân phúc mạc hoặc thẩm tách máu chuẩn để tăng thải trừ methotrexat. Methotrexat có thể được loại bỏ thông qua thẩm tách máu cấp, ngắt quãng bằng phương pháp thẩm tách hiệu năng cao.

Trong trường hợp quá liều khi dùng nội tủy do sai sót vô ý, có thể cần áp dụng các biện pháp can thiệp toàn thân tích cực: sử dụng calci folinat liều cao **đường toàn thân - không dùng nội tủy!**, lợi tiểu kiểm hóa, dẫn lưu nhanh dịch não tủy và tưới máu não thất-tủy sống.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

13. Điều kiện bảo quản: Không bảo quản trên 30⁰C, tránh ánh sáng.

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

Hạn dùng sau pha: Khuyến cáo sử dụng dung dịch đã pha ngay khi có thể. Trong trường hợp không thể dùng ngay, thời gian tối đa để bảo quản dung dịch truyền methotrexat 5 mg/ml và 20 mg/ml pha trong natri clorid 0,9%; glucose 5%; glucose 10% và ringer-lactat là:

- 7 ngày trong tủ lạnh (2°C - 8°C), tránh ánh sáng
- Hoặc 28 ngày ở nhiệt độ phòng (20°C–25°C), tránh ánh sáng
- Hoặc 7 ngày ở nhiệt độ phòng (20°C – 25°C), không tránh ánh sáng.

15. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach am Attersee, Áo

16. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:
.....(CDS v 02_12_2014)



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