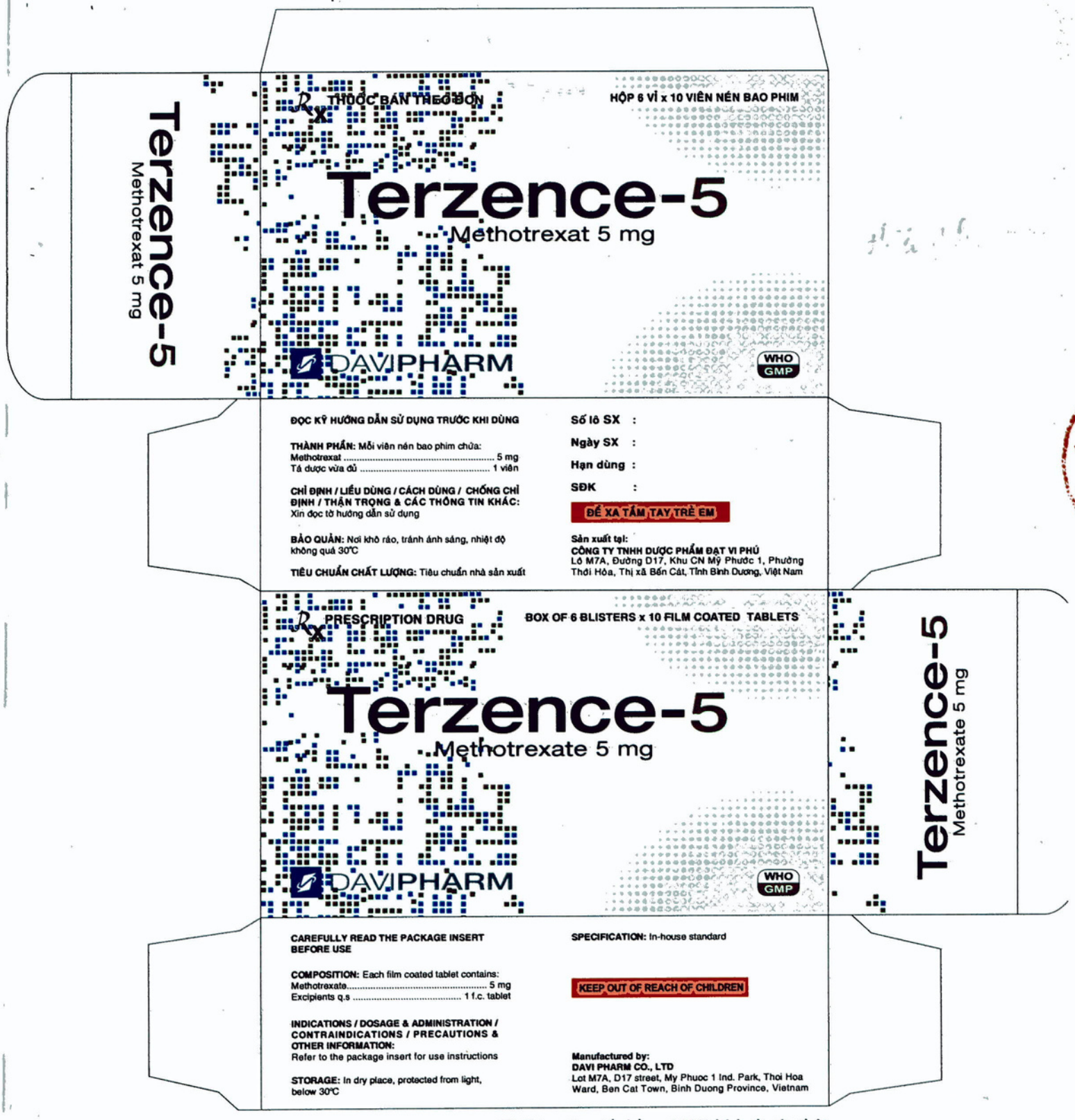
https://nhathuocngocanh.com/

Tên sản phẩm: **Terzence-5**



Tỷ lệ in trên giấy bằng 100% kích thước thật.

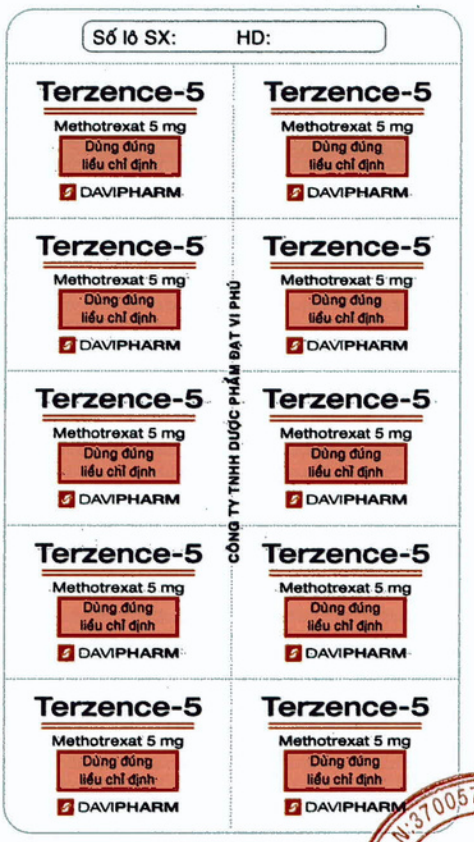
BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 19/9/17

M.S.D.N: 3700575898-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
TX. BẾN CÁT-T. BÌNH DƯƠNG

PHÓ GIÁM ĐỐC
DS. Nguyễn Xuân Phương

https://nhathuocngocanh.com/

Tên sản phẩm: vỉ **Terzence-5** (Alu Alu)



M.S.D.N: 3700575898-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
TX.BẾN CÁT-T.BÌNH DƯƠNG

PHÓ GIÁM ĐỐC
DS. Nguyễn Xuân Phương

https://nhathuocngocanh.com/

THUỐC BÁN THEO ĐƠN
CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
M.S.D.N: 3700575898-C.T.N.H.H
TX.BẾN CÁT-T.BÌNH DƯƠNG

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

TERZENCE

Methotrexat

Thuốc bán theo đơn
Để xa tầm tay của trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc
Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nén bao phim **TERZENCE-2,5** chứa:
Methotrexat..... 2,5 mg
Tá dược: *Cellulose vi tinh thể M112, lactose phun sấy, crospovidon, magnesi stearat, BHA, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, poly sorbat 80, dầu thầu dầu.*
Mỗi viên nén bao phim **TERZENCE-5** chứa:
Methotrexat.....5 mg
Tá dược: *Cellulose vi tinh thể, lactose phun sấy (flowlac 100), crospovidon, magnesi stearat, BHA, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, poly sorbat 80, dầu thầu dầu.*

2. Mô tả sản phẩm:

TERZENCE-2,5: Viên nén dài, bao phim màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

TERZENCE-5: Viên nén dài, bao phim màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

3. Quy cách đóng gói:

TERZENCE-2,5: Hộp 10 vỉ (Nhôm - Nhôm) x 10 viên.

TERZENCE-5: Hộp 6 vỉ (Nhôm - Nhôm) x 10 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

TECZENCE chứa thành phần có tác dụng dược lý là Methotrexat. Methotrexat thuộc nhóm thuốc ức chế chuyển hóa, tác động lên sự tăng trưởng của tế bào, bao gồm cả tế bào ung thư.

Methotrexat được dùng để chữa nhiều trường hợp vảy nến (một bệnh trên da) và viêm khớp dạng thấp (một bệnh ở khớp). Thuốc được dùng khi bệnh nhân không cải thiện sau những biện pháp chữa trị khác. Trong điều trị vảy nến, thuốc giúp giết chết các tế bào phát triển quá nhanh trên da. Chính những tế bào này tạo nên lớp vảy trên da. Trong điều trị viêm

https://nhathuocngocanh.com/

khớp dạng thấp, thuốc làm ngừng hay giảm tình trạng viêm ở khớp bằng cách thay đổi cơ chế phòng vệ của hệ thống miễn dịch của cơ thể.
Thuốc còn được dùng đơn trị hay phối hợp để chữa nhiều loại ung thư với liều cao hơn và thường dùng đường tiêm hơn là viên nén.

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

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Thông tin này cũng được ghi trên nhãn của dược sĩ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn. Không uống quá liều chỉ định của bác sĩ, việc này không làm bạn cảm thấy khỏe hơn nhanh hơn và có thể gây hại cho bạn.
Nên uống nguyên viên với nước trong khi ngồi thẳng hoặc đứng thẳng.
Liều dùng: Bác sĩ sẽ chỉ định liều dùng cho bạn tùy theo bệnh và tình trạng của bạn.
Bác sĩ sẽ theo dõi tiến trình điều trị của bạn mỗi 2-3 tháng khi bạn dùng viên nén methotrexat.
Trước trong và sau khi điều trị sẽ có những xét nghiệm như X quang, khám tổng quát, xét nghiệm máu... để kiểm tra gan và thận của bạn có hoạt động bình thường không.
Cần tái khám đầy đủ để chắc chắn thuốc được sử dụng an toàn.
Bác sĩ có thể cho bạn dùng thêm thuốc để đảm bảo không có sự tích lũy methotrexat ở thận.
Trẻ em, người cao tuổi, bệnh nhân suy gan và suy thận: Có thể cần phải thay đổi liều dùng thuốc. Hỏi ý kiến bác sỹ.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

- Mẫn cảm với methotrexat hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bạn có dấu hiệu bị nhiễm trùng (như sốt, ớn lạnh, đau nhức)
- Bệnh gan nặng. Bao gồm cả bệnh gan do rượu hay viêm gan.
- Bệnh thận nặng.
- Người suy dinh dưỡng.
- Mắc bệnh hay đang nhận điều trị làm suy giảm khả năng đề kháng nhiễm trùng của bạn.
- Bị rối loạn về máu bao gồm cả thiếu máu nặng hay bất thường số lượng huyết cầu như giảm bạch cầu, tiểu cầu.
- Bạn uống nhiều rượu (nghiện rượu).
- Phụ nữ mang thai và cho con bú. Bạn và vợ/ chồng nên tránh có con ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị với methotrexat.

Không dùng thuốc nếu gặp phải bất kỳ trường hợp nào ở trên. Tham khảo ý kiến các bác sỹ nếu chưa chắc chắn.

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, TERZENCE có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.
Methotrexat là một thuốc có độc tính cao. Một vài bệnh nhân có thể tử vong, hoặc gặp các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng khi dùng thuốc. Trong quá trình sử dụng thuốc, theo dõi cẩn thận và thông báo ngay với bác sỹ khi gặp phải những tác dụng không mong muốn.
Ngưng dùng thuốc và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu bạn gặp các phản ứng sau:

https://nhathuocngocanh.com/

- Bạn có các triệu chứng phù mạch như ban da, mẩn đỏ, phù (mí mắt, mặt, môi, miệng và lưỡi), khó thở hoặc khó nuốt. Đây là các triệu chứng của phản ứng quá mẫn (*hiếm gặp*).

Hầu hết những tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây xảy ra ở những người dùng methotrexat liều cao điều trị ung thư. Các tác dụng này thường ít gặp và ít nghiêm trọng hơn ở các liều dùng trong điều trị vẩy nến và viêm khớp dạng thấp.

Ngưng dùng thuốc và thông báo ngay cho bác sỹ nếu bạn có các dấu hiệu sau:

- Methotrexat có thể khiến bạn dễ bị nhiễm trùng hơn. Nếu bạn nghĩ bạn bị nhiễm trùng, đau họng, loét miệng, sốt, ớn lạnh hoặc đau nhức trong khi điều trị, hãy thông báo ngay cho bác sỹ.
- Methotrexat có thể gây viêm ở phổi kèm khó thở, các triệu chứng bao gồm ho dai dẳng, đau hoặc khó thở hoặc nghẹt thở.
- Phản ứng nghiêm trọng trên da bao gồm phát ban, loét miệng, làm nặng thêm các bệnh ngoài da sẵn có, đỏ, phồng rộp hoặc bong da (như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng).

Các tác dụng không mong muốn khác:

Thường gặp

Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi.

Viêm miệng, chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Rụng tóc.

Ban đỏ trên da.

Tăng enzym gan.

Ít gặp

Nổi cục u ở cổ, háng hoặc nách kèm đau lưng, sút cân, đổ nhiều mồ hôi vào ban đêm.

Giảm số lượng các tế bào máu.

Da nhợt nhạt, mệt mỏi, suy nhược hoặc khó thở.

Chảy máu bất thường hoặc bầm tím.

Chảy máu mũi.

Ngứa.

Phồng rộp và bong tróc lớp ngoài cùng của da.

Suy thận, bệnh về thận.

Loét âm đạo.

Hiếm gặp

Nhiễm trùng huyết.

Zona thần kinh (bệnh giời leo), một bệnh do virus đặc trưng bởi phát ban gây đau kèm các nốt phồng rộp trên da.

Nhiễm trùng nghiêm trọng tác động lên toàn bộ cơ thể (nhiễm trùng huyết) đặc trưng bởi sốt, ớn lạnh, thở nhanh và tụt huyết áp.

Đái tháo đường.

Trầm cảm, lú lẫn.

Liệt nửa người.

Hạ huyết áp.

Đau và sưng chi dưới (cục máu đông trong mạch máu)

Khó thở, viêm hầu họng.

https://nhathuocngocanh.com/

Viêm nướu, loét và xuất huyết dạ dày - ruột, viêm ruột.
Da mất màu hoặc vàng da và vàng mắt cho thấy có tổn thương gan.
Nhạy cảm ánh sáng, mụn trứng cá, mày đay.
Xuất hiện các đốm sáng màu trên da.
Loét da và lở da gây đau ở những vùng bị viêm, ở bệnh nhân bị vẩy nến.
Xương yếu và mềm.
Đau khớp, đau cơ, tăng hạch thấp khớp.
Tiểu khó, tăng ure huyết, viêm bàng quang, tiểu ra máu.
Liệt dương, giảm ham muốn tình dục, rối loạn kinh nguyệt.
Rất hiếm gặp
Buồn ngủ.
Kích động.
Khó khăn khi nói.
Hôn mê.
Viêm kết mạc, nhìn mờ.
Tràn dịch màng tim, viêm màng ngoài tim.
Viêm mạch.
Đau ngực hoặc co thắt ngực kèm khó thở.
Nhiễm trùng phổi.
Nôn ra máu.
Giãn mạch máu dưới da, nổi nhọt.
Các vết bầm nhỏ trên da do mạch máu bị vỡ.
Hình thành tế bào trứng hoặc tinh trùng có khiếm khuyết, giảm số lượng tinh trùng tạm thời, vô sinh, xuất huyết âm đạo, nữ hóa tuyến vú.
Ngoài ra còn có thể gặp các tác dụng không mong muốn sau, tần suất gặp chưa rõ, bao gồm: Giảm toàn thể huyết cầu, nhiễm trùng huyết gây tử vong, sẩy thai, tổn thương cho thai nhi, tăng nguy cơ các phản ứng nhiễm độc (hoại tử mô mềm, hoại tử xương) trong quá trình xạ trị, tăng bạch cầu ái toan, viêm phế nang.
Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và đôi lúc dẫn đến tử vong ở một số ít bệnh nhân. Gọi cho bác sỹ ngay nếu bạn gặp phải những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng.
Một số tác dụng không mong muốn chỉ có thể được phát hiện bởi bác sỹ như rối loạn về máu thay đổi chức năng gan và thận hay mật độ xương.
Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, thông báo ngay cho bác sỹ nếu gặp phải những tác dụng không mong muốn sau khi sử dụng thuốc.

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

Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng hoặc sử dụng gần đây, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.
Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:
- Thuốc chống viêm không steroid như azapropazon, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, naproxen, các dẫn chất salicylat
- Pyrimethamin (thuốc trị sốt rét).

https://nhathuocngocanh.com/

- Vắc xin.
- Lợi tiểu (Ví dụ: Lợi tiểu quai như furosemid, hydroclorothiazid; Triamteren).
- Mercaptopurin.
- Theophyllin (điều trị hen phế quản).
- Các thuốc kháng sinh: Penicillin, neomycin, ciprofloxacin, doxycyclin, tetracyclin, cloramphenicol, trimethoprim/sulfamethoxazol, các sulfonamid.
- 5-fluorouracil (5-FU).
- Thuốc hạ đường huyết dùng đường uống (điều trị đái tháo đường).
- Các diphenylhydantoin, và acid p-aminobenzoic.
- Thuốc ức chế miễn dịch như leflunomid (ức chế hoặc kháng viêm) hoặc ciclosporin.
- Azathioprin
- Các retinoid như acitretin (điều trị vẩy nến hoặc các rối loạn trên da).
- Các chế phẩm vitamin chứa acid folic hoặc các dẫn chất của chúng.
- Các chất ức chế bơm proton (như omeprazol, pantoprazol).
- Thuốc gây mê chứa nitơ oxyd.
- Phenytoin, carbamazepin và valproat (thuốc chống động kinh).
- Thuốc ức chế tế bào (chống ung thư) như cisplatin.
- Olanzapin (điều trị tâm thần phân liệt).
- Digoxin (thuốc điều trị suy tim).
- Corticosteroid (điều trị viêm khớp, dị ứng hoặc bệnh về da).
- Probenecid (điều trị gút).
- Esomeprazol, pantoprazol (điều trị loét dạ dày, ợ nóng, trào ngược dạ dày thực quản)

Nếu bạn gặp bất kỳ trường hợp nào ở trên (hoặc bạn không chắc chắn), hãy thảo luận với bác sỹ trước khi dùng thuốc.

Sử dụng TERZENCE với thức ăn - đồ uống

Bạn có thể uống thuốc này cùng hoặc không cùng thức ăn.

Rất thận trọng nếu bạn uống rượu trong khi đang dùng thuốc này do làm tăng nguy cơ tổn thương gan.

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

Nếu bạn quên không dùng 1 liều, uống liều tiếp theo như lịch trình cũ. Không uống gấp đôi liều.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Tiếp tục sử dụng thuốc cho đến khi bác sỹ bảo bạn ngừng. Không được tự ý ngừng thuốc. Nếu bạn ngừng thuốc sớm hơn chỉ định của bác sỹ, các triệu chứng có thể xuất hiện trở lại. Luôn làm theo chỉ dẫn của bác sỹ.

Nếu bạn có thắc mắc gì khi sử dụng thuốc này, hãy liên hệ với bác sỹ hoặc dược sỹ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn in trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

https://nhathuocngocanh.com/

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

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sỹ và trung tâm y tế gần nhất.

Khi dùng thuốc quá liều, bạn có thể bị nhiễm độc, biểu hiện ban đầu thường loét miệng

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

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất. Không tự lái xe đến bệnh viện, hãy nhờ ai đó đưa bạn đi hoặc gọi ngay cho xe cấp cứu. Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sỹ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sỹ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:

- Bạn có vấn đề về gan, thận hoặc máu.
- Bạn bị loét dạ dày hoặc bị viêm và loét ruột.
- Bạn bị loét miệng nặng.
- Bạn bị suy nhược hoặc ốm yếu.
- Nghiện rượu.
- Người cao tuổi hoặc trẻ nhỏ.
- Bạn bị nhiễm trùng.
- Bạn bị bệnh gây ứ dịch giữa phổi và thành ngực (tràn dịch màng phổi) gây khó thở hoặc ở bụng gây sưng phù (cổ trướng). Điều này có thể ảnh hưởng tới lượng methotrexat trong máu của bạn.
- Bạn phải xạ trị.
- Bạn chuẩn bị tiêm vắc xin hoặc vừa được tiêm vắc xin.
- Bạn bị suy giảm chức năng hệ hô hấp.
- Bạn bị đái tháo đường.
- Bạn đang điều trị bằng phương pháp xạ trị hay chiếu tia UV.

Thuốc có thể gây quái thai và giảm khả năng sinh sản.

TERZENCE có chứa lactose, thông báo cho bác sỹ nếu bạn không dung nạp một loại đường nào đó.

TERZENCE có chứa polysorbat 80 có thể gây bị ứng, dầu thầu dầu có thể gây đau bụng, tiêu chảy.

Nếu bạn gặp phải các trường hợp trên (hoặc nếu bạn không chắc chắn), hãy thảo luận với bác sỹ của bạn trước khi dùng thuốc.

Dùng thuốc cho trẻ em

Thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em. Có thể cần phải thay đổi liều dùng thuốc. Hỏi ý kiến bác sỹ.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Methotrexat tác dụng tạm thời trên sản xuất tinh trùng và trứng, có thể gây hại cho thai nhi hoặc gây sẩy thai. Không được dùng thuốc trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú. Bạn nên tránh mang thai ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị với methotrexat.

https://nhathuocngocanh.com/

Nam giới:

Methotrexat ảnh hưởng đến tinh trùng. Bạn nên tránh có con trong ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị với methotrexat.

Tham khảo ý kiến của bác sỹ trước khi dùng bất kỳ thuốc gì.

Lái xe và vận hành máy móc

Thuốc có thể gây chóng mặt, mệt mỏi, mờ mắt, kích thích mắt lú lẫn và đau đầu...ở một số bệnh nhân, do đó nên thận trọng với người phải lái xe và vận hành máy móc.

15. **Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ.**

Cần liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất khi dùng thuốc quá liều chỉ định.

Thông thường, bao giờ cũng phải hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ trước lúc dùng bất kỳ thuốc nào khi mang thai hoặc cho con bú.

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

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

16. **Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

https://nhathuocngocanh.com/

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư (liều cao) và ức chế miễn dịch (liều thấp).

Mã ATC: L01BA01, L04AX03.

Methotrexat là chất kháng acid folic có tác dụng chống ung thư. Do có ái lực với enzym dihydrofolat reductase mạnh hơn acid folic nội sinh, thuốc ức chế acid folic chuyển thành acid tetrahydrofolic - chất cần thiết trong tổng hợp purin và pyrimidin - dẫn tới ức chế sinh tổng hợp ADN và ARN và làm ngừng quá trình gián phân, do vậy methotrexat ức chế đặc hiệu pha S của chu kỳ tế bào. Các mô tăng sinh mạnh như các tế bào ung thư phân chia nhanh, tủy xương, tế bào thai nhi, biểu mô da (bệnh vảy nến), niêm mạc đường tiêu hóa là những tế bào nhạy cảm nhất với methotrexat.

Methotrexat có tác dụng ức chế miễn dịch, được sử dụng trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Cơ chế chữa viêm khớp dạng thấp gồm tác dụng ức chế miễn dịch và/ hoặc tác dụng chống viêm. Tác dụng ức chế miễn dịch cũng được sử dụng để ngăn chặn phản ứng chống lại mảnh ghép của vật chủ sau cấy ghép tủy xương.

Kháng methotrexat có thể xảy ra và liên quan đến sự giảm thu nhận thuốc của tế bào, tăng hoạt tính của dihydrofolat reductase (liên quan với tăng tổng hợp enzym), hoặc giảm gắn methotrexat với dihydrofolat reductase (do protein dihydrofolat reductase đột biến) và giảm nồng độ các chất chuyển hóa polyglutamylat của thuốc trong tế bào.

2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Khả năng hấp thu qua đường uống của methotrexat phụ thuộc nhiều vào liều sử dụng: Thuốc được hấp thu tốt khi dùng liều thấp (≤ 30 mg/ m^2), sinh khả dụng khoảng 80 - 100%; Khi dùng liều cao hơn, thuốc có thể không hấp thu hoàn toàn (chỉ hấp thu khoảng 50% với liều trên 80 mg/ m^2). Sinh khả dụng của liều từ 100 mg/ m^2 trở lên rất kém, không phụ thuộc vào tần số sử dụng. Thức ăn làm giảm hấp thu và giảm nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương. Nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được 1 - 2 giờ sau khi uống.

Phân bố

Methotrexat phân bố vào mô và dịch ngoại bào với thể tích phân bố ổn định 0,4 - 0,8 lít/ kg. Khoảng 50% lượng thuốc hấp thu gắn với protein huyết tương.

Methotrexat dễ khuếch tán vào các mô, có nồng độ cao nhất trong gan và thận; Chỉ một lượng thuốc nhỏ không đáng kể, tăng lên nếu dùng liều cao, qua được hàng rào máu - não và vào tới dịch não - tủy sau khi uống; Một lượng thuốc rất nhỏ vào được nước bọt và sữa. Methotrexat cũng qua được nhau thai.

Chuyển hóa

Dưới 10% thuốc bị chuyển hóa qua các đường sau: Bị phân hủy thành DAMPA trong đường ruột bởi enzym carboxypeptidase; nhóm chức aldehyd bị khử trong gan thành 7-OH methotrexat; methotrexat thâm nhập tế bào qua cơ chế vận chuyển chủ động và liên kết qua liên kết polyglutamat: Thuốc liên kết có thể tồn tại trong cơ thể tới vài tháng, đặc biệt là trong gan.

Thải trừ

Thuốc được loại khỏi huyết tương sau quá trình đào thải 3 pha với thời gian bán thải cuối cùng khoảng từ 3 - 10 giờ sau khi dùng liều dưới 30 mg/ m^2. Phần lớn thuốc đào

https://nhathuocngocanh.com/

thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ, một lượng nhỏ được bài tiết qua mật và phân. Thuốc cũng tham gia vào chu trình gan - ruột.

Đối tượng đặc biệt

Có sự thay đổi lớn về nồng độ thuốc giữa các người bệnh và từng người bệnh, đặc biệt khi dùng nhắc lại. Thời gian bán thải trong huyết tương của methotrexat kéo dài ở người suy thận có thể gây nguy cơ tích lũy và ngộ độc nếu không điều chỉnh liều thích hợp.

3. CHỈ ĐỊNH:

Ung thư lá nuôi, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, lympho Burkitt, lymphosarcom (giai đoạn III).

Bệnh vảy nến thường (psoriasis vulgaris), đặc biệt là dạng mảng bám, không thể điều trị đầy đủ với liệu pháp thông thường như dùng quang trị liệu và quang hóa trị liệu (PUVA), và viêm khớp vảy nến nặng.

Bệnh viêm khớp dạng thấp hoạt động ở người lớn.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Chỉ dùng thuốc này theo sự kê đơn của thầy thuốc.

Cách dùng:

Điều trị methotrexat cần được thầy thuốc có nhiều kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư giám sát. Liều uống có thể lên tới 30 mg/ m^2, còn liều cao hơn phải tiêm. Không vượt quá liều khuyến cáo của thuốc do nguy cơ độc tính.

Bác sỹ kê toa có thể ghi rõ ngày uống cố định trong tuần của bệnh nhân trên đơn thuốc. Ngày này cần được thống nhất với người bệnh để tránh nhầm lẫn. Thận trọng với những bệnh nhân là người cao tuổi và/ hoặc có vấn đề về nhận thức do có nguy cơ nhầm lẫn cao.

Acid folinic (để tiêm dùng calci folinat, thường gọi là leucovorin) được dùng sau khi dùng methotrexat liều cao để giảm độc tính của methotrexat, do giảm sự ức chế tạo acid tetrahydrofolic trong các tế bào lành (giải cứu bằng acid folinic hay bằng leucovorin). Với những liều methotrexat dưới 100 mg, thì uống acid folinic 15 mg cứ 6 giờ một lần trong 48 - 72 giờ. Để tránh thuốc kết tủa ở thận, phải kiềm hóa nước tiểu và phải đưa nước vào cơ thể người bệnh ít nhất 3 lít trong 24 giờ.

Khi bạch cầu giảm trong máu, cần tạm thời ngừng methotrexat. Liệu pháp liều cao được định nghĩa khi liều ở mức 1000 mg và cao hơn. Với cách điều trị như vậy, liều lượng được chọn theo người bệnh và thay đổi theo từng người bệnh.

Ung thư nhau và các bệnh lá nuôi tương tự: Methotrexat uống liều từ 15 - 30 mg/ ngày trong mỗi đợt 5 ngày. Những đợt này thường được lặp lại từ 3 đến 5 lần nếu cần thiết, với thời gian nghỉ giữa các đợt là một tuần hoặc hơn để cho các triệu chứng độc giảm bớt. Sau khi nồng độ gonadotropin nhau thai người (HCG) đã bình thường hóa, thì nên dùng 1 hoặc 2 đợt nữa.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho:

Liều cảm ứng: Uống methotrexat liều 3,3 mg/ m^2 và prednison 60 mg/ m^2 mỗi ngày, trong 4- 6 tuần.

Sau khi bệnh thuyên giảm, dùng liều duy trì: Uống 30 mg/ m^2 mỗi tuần chia làm 2 lần.

U lympho Burkitt:

Giai đoạn I - II: Uống từ 10 đến 15 mg methotrexat mỗi ngày, trong từ 4 đến 8 ngày. Một đợt lặp lại nhiều lần, với khoảng cách nghỉ 7 - 10 ngày giữa các đợt.

https://nhathuocngocanh.com/

Giai đoạn III: Uống methotrexat giống như ở giai đoạn I - II phối hợp với các thuốc khác.

Lymphosarcom (giai đoạn III).

Uống từ 0,625 mg đến 2,5 mg cho 1 kg thể trọng mỗi ngày.

Bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến:

Uống 10 - 25 mg/ lần, mỗi tuần 1 lần, điều chỉnh theo đáp ứng và độc tính. Nên thử 1 liều 5 - 10 mg trong 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị.

Hoặc uống: Ban đầu mỗi tuần uống 7,5 - 20 mg (có thể tăng 2,5 mg mỗi tuần, cho tới tối đa 20 - 30 mg mỗi tuần nếu cần), chia làm 3 liều trong vòng 24 giờ, hoặc 3 liều cách nhau 12 giờ/ lần, hoặc chia 4 liều, mỗi liều cách nhau 8 giờ. Nên thử 1 liều 2,5 - 5 mg.

Hoặc uống mỗi ngày 2 - 5 mg (tối đa 6,25 mg) liên tục 5 ngày, nghỉ ít nhất 2 ngày trước khi lặp lại liều trên.

Phác đồ điều trị hàng tuần ít độc cho gan hơn là điều trị hàng ngày.

Viêm khớp dạng thấp: Uống 7,5 mg mỗi tuần 1 lần, hoặc uống 3 liều, mỗi liều 2,5 mg, cách nhau 12 giờ, điều chỉnh liều theo đáp ứng tới tối đa 20 mg/ tuần.

Chú giải: Trong điều trị bệnh vảy nến và viêm khớp dạng thấp, khi quan sát thấy đáp ứng thì phải giảm ngay liều đến mức tối thiểu còn giữ hiệu quả. Người bệnh cần được thông báo về nguy cơ điều trị methotrexat và phải được thầy thuốc có kinh nghiệm giám sát liên tục.

Trước khi bắt đầu điều trị duy trì, có thể cho một liều duy nhất 2,5 mg để làm test đối với phản ứng không mong muốn đặc ứng. Phân tích, đếm số lượng tất cả huyết cầu và kiểm tra chức năng gan, thận trước, trong và sau mỗi đợt điều trị bằng methotrexat. Làm sinh thiết gan sau tổng liều tích lũy 2 g, và sau đó, cách 6 - 18 tháng 1 lần sinh thiết lại. Phải chụp X quang phổi trước khi điều trị methotrexat và khi có nghi ngờ tổn thương phổi do methotrexat. Có thể duy trì điều trị với thuốc chống viêm không steroid và/ hoặc steroid liều thấp, nhưng phải hết sức chú ý và thận trọng. Có thể giảm dần steroid khi người bệnh đáp ứng với methotrexat.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em: Có thể dùng methotrexat riêng hoặc phối hợp với thuốc khác để điều trị ung thư cho trẻ em và viêm khớp tự phát ở trẻ vị thành niên, điều trị cho bệnh nhân viêm đa khớp tiến triển.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho: Liều dùng tính theo thể trọng hoặc diện tích cơ thể, với liều tương đương với liều dùng cho người lớn.

Viêm khớp dạng thấp cho trẻ vị thành niên, nên bắt đầu với liều uống 10 mg/ m^2 mỗi tuần 1 lần. Điều chỉnh liều dần dần đến khi đạt hiệu quả tốt nhất. Có thể dùng liều 10 - 15 mg/ m^2 mỗi tuần 1 lần, tăng dần nếu cần nhưng không quá 25 mg/ m^2 mỗi tuần 1 lần để điều trị viêm khớp tự phát ở trẻ vị thành niên, viêm da trẻ em, viêm mạch, viêm màng bồ đào, xơ cứng bì từng vùng, lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên.

Bệnh vảy nến: Có thể dùng cho trẻ em từ 2 - 18 tuổi bắt đầu từ liều 200 mcg/ kg (tối đa 10 mg) một tuần 1 lần, tăng dần theo hiệu quả điều trị tới 400 mcg/ kg (tối đa 25 mg) 1 tuần 1 lần.

Người cao tuổi:

Cần thận trọng khi dùng methotrexat cho người cao tuổi, giảm liều nếu cần thiết do dự trữ folat ở người cao tuổi thấp hơn và chức năng thận và gan đều suy giảm. Các bệnh và thuốc điều trị đồng thời có thể ảnh hưởng tới các yếu tố này. Độc tính gây suy tủy

https://nhathuocngocanh.com/

xương, giảm tiểu cầu và viêm phổi tăng cao ở người cao tuổi, thậm chí cả khi dùng liều thấp với thời gian kéo dài. Hệ số thanh thải và thời gian bán thải của thuốc kéo dài đáng kể.

Suy gan:

Methotrexat độc với gan nên cần theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị. Không dùng methotrexat cho những người có bệnh về gan như xơ gan, viêm gan. Các yếu tố nguy cơ gây độc cho gan là béo phì, đái tháo đường và suy giảm chức năng thận. Đối với nhiều trường hợp cần sinh thiết gan sau khi người bệnh dùng đến tổng liều 2,0 g; 6 - 18 tháng/ lần hoặc sinh thiết lại sau khi đợt điều trị tiếp theo đạt 2 g. Nếu kết quả sinh thiết cho thấy nguy cơ suy gan cao thì cần giữ tổng liều 1 - 1,5 g, nếu nguy cơ suy gan thấp thì có thể dùng tới tổng liều 3,5 -4 g. Cần ngừng thuốc ít nhất 2 tuần nếu thấy xuất hiện rối loạn chức năng gan. Bilirubin từ 3,1 đến 5 mg/ dl hoặc transaminase tăng 3 lần: dùng 75% liều bình thường. Không dùng cho người có nồng độ bilirubin cao hơn 5mg/ 100 ml (85,5 micromol/ lít).

Suy thận:

Cần kiểm tra chức năng thận trước, trong và sau khi điều trị bằng methotrexat. Dùng liều cao methotrexat có thể ảnh hưởng tới chức năng thận nên cần theo dõi chặt.

Không dùng methotrexat cho người suy thận nặng. Cần giảm liều phù hợp với chức năng thận đã suy giảm. Có thể điều chỉnh liều theo hệ số thanh thải như sau:

Cl_{Cr} > 50 ml/ phút: 100% liều bình thường.

Cl_{Cr} 20 - 50 ml/ phút: 50% liều bình thường.

Cl_{Cr} dưới 20 ml/ phút: Không được dùng.

Với người bệnh lọc máu: Không cần tăng liều do thuốc không bị thẩm tách (0 - 5%).

Với người bệnh thẩm tách màng bụng: Không cần tăng liều.

Bệnh nhân bị tích tụ dịch bệnh lý

Thải trừ methootrexat giảm ở những bệnh nhân bị tích tụ dịch bệnh lý như cổ trướng hoặc tràn dịch màng phổi, làm kéo dài thời gian bán hủy trong huyết tương và tăng các độc tính không mong muốn của methotrexat. Cần tiến hành dẫn lưu khi có tràn dịch màng phổi hoặc tràn dịch màng bụng trước khi bắt đầu điều trị với methotrexat. Nên giảm liều methotrexat dựa trên nồng độ của thuốc trong huyết thanh.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với methotrexat hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy thận nặng (thanh thải creatinin < 20 ml/ phút). Suy gan nặng. Người suy dinh dưỡng hoặc rối loạn gan, thận nặng, người bệnh có hội chứng suy giảm miễn dịch và người bệnh có rối loạn tạo máu trước đó như giảm sản tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu lâm sàng nghiêm trọng.

Nhiễm trùng cấp hoặc mạn tính.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Trong quá trình dùng thuốc, không được tiến hành chủng ngừa các loại vắc xin sống.

Các chống chỉ định tương đối gồm xơ gan, viêm gan bao gồm cả viêm gan do rượu và các loại viêm gan mạn tính khác, nghiện rượu.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Methotrexat phải được sử dụng dưới sự chỉ định và theo dõi của bác sỹ có kinh nghiệm hóa trị liệu kháng chuyển hóa.

https://nhathuocngocanh.com/

Do nguy cơ gặp độc tính nghiêm trọng hoặc nguy hiểm tính mạng, bác sỹ cần phải thông tin đầy đủ cho bệnh nhân các nguy cơ liên quan và theo dõi chặt chẽ. Độc tính có thể liên quan đến tần số sử dụng thuốc, mức nghiêm trọng phụ thuộc vào liều và tần số dùng thuốc. Tuy nhiên độc tính có thể xảy ra ở mọi liều lượng.

Cần xét nghiệm viêm gan B trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chứa methotrexat.

Theo dõi (trước khi bắt đầu điều trị):

Trước khi bắt đầu điều trị hoặc điều trị lại sau khoảng thời gian nghỉ, phải đánh giá chức năng thận, gan, và tủy xương bằng cách kiểm tra bệnh sử, tình trạng sức khỏe và tiến hành các xét nghiệm. Chụp X-quang lồng ngực cũng có thể cần phải thực hiện. (xem phần ảnh hưởng trên **Hô hấp** ở dưới)

Theo dõi (trong quá trình và sau khi kết thúc điều trị):

- Trong quá trình điều trị bệnh nhân phải được theo dõi thích hợp để phát hiện và đánh giá các dấu hiệu hoặc triệu chứng độc tính, hoặc tác dụng không mong muốn sớm nhất có thể.
- Đếm máu toàn phần (bao gồm cả hematocrit), kiểm tra chức năng gan, thận (bao gồm cả phân tích nước tiểu) nên được tiến hành hàng tuần đến khi điều trị ổn định, sau đó kiểm tra định kỳ 2 - 3 tháng một lần trong suốt quá trình điều trị.
- Cần phải kiểm tra thường xuyên hơn khi

+ Tăng liều.

+ Khi nguy cơ tăng lên do nồng độ methotrexat trong máu tăng lên (như trong các trường hợp bệnh nhân mất nước, suy thận, thêm hoặc tăng liều thuốc dùng đồng thời như NSAID)

- Ức chế tạo máu thường gặp và có thể xảy ra không có dấu hiệu báo trước khi bệnh nhân dùng liều có vẻ như "an toàn", do đó số lượng máu toàn phần cần phải được theo dõi chặt chẽ trong quá trình và sau khi kết thúc điều trị. Nếu có bất kỳ dấu hiệu giảm số lượng tế bào máu có ý nghĩa lâm sàng nào xảy ra, ngừng methotrexat ngay và sử dụng các biện pháp điều trị thích hợp. Khuyên bệnh nhân thông báo cho bác sỹ tất cả những dấu hiệu và triệu chứng của ức chế tạo máu và nhiễm trùng hoặc bất thường về máu.

Dùng để điều trị bệnh vảy nến

Tử vong đã được báo cáo khi sử dụng methotrexat trong điều trị bệnh vảy nến. Methotrexat chỉ nên sử dụng ở bệnh vảy nến nghiêm trọng không đáp ứng với các liệu pháp khác, sau khi đã chẩn đoán xác định bằng sinh thiết và/ hoặc sau khi tham vấn chuyên gia da liễu.

Bệnh nhân nên được hướng dẫn kỹ rằng, trong trường hợp bệnh vảy nến, methotrexat được sử dụng 1 lần/ tuần. Nên chỉ định cụ thể ngày dùng thuốc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc tuân thủ việc dùng thuốc 1 lần/ tuần, việc sử dụng thuốc hàng ngày hoặc thường xuyên hơn có thể gây độc tính nghiêm trọng.

Khi điều trị kéo dài, nên tiến hành sinh thiết gan (xem phần **Độc tính trên gan** ở dưới).

Sử dụng để điều trị viêm khớp dạng thấp

Bệnh nhân nên được hướng dẫn kỹ rằng, trong trường hợp bệnh viêm khớp dạng thấp, methotrexat được sử dụng 1 lần/ tuần. Nên chỉ định cụ thể ngày dùng thuốc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc tuân thủ việc dùng thuốc 1 lần/ tuần, việc sử dụng thuốc hàng ngày hoặc thường xuyên hơn có thể gây độc tính nghiêm trọng.

Thời điểm tiến hành sinh thiết gan trong chỉ định viêm khớp dạng thấp dựa trên tổng liều tích lũy/ thời gian sử dụng thuốc chưa được xác định rõ ràng.

https://nhathuocngocanh.com/

Các thận trọng khác

Tràn dịch màng phổi và tràn dịch màng bụng cần được điều trị trước khi bắt đầu sử dụng methotrexat. Methotrexat có thể tích lũy trong dịch và có thể tái bài tiết vào tuần hoàn, kéo dài thời gian bán thải trong huyết thanh và gây độc tính không mong muốn. (như ức chế tủy sống).

Methotrexat cần sử dụng cực kỳ thận trọng khi:

- Suy nhược.
- Bệnh nhân tuổi rất trẻ.
- Người cao tuổi.

Bù nước đầy đủ trước và trong quá trình điều trị để hạn chế nguy cơ độc tính trên thận.

Thiếu folat có thể tăng độc tính methotrexat.

Độc tính toàn thân có thể xuất hiện khi dùng đường tiêm tủy sống (cần phải theo dõi).

Hội chứng ly giải khối u có thể xảy ra ở bệnh nhân có khối u phát triển nhanh.

Nếu độc tính cấp của methotrexat xảy ra, bệnh nhân cần sử dụng acid folinic (để trung hòa tác động trên tủy xương). Cần theo dõi nồng độ methotrexat trong huyết tương để tính toán liều thích hợp.

Độc tính trên gan

Methotrexat độc trên gan, đặc biệt khi sử dụng liều cao. Teo gan, hoại tử gan, xơ gan, thay đổi mỡ gan, và xơ quanh khoảng cửa đã được báo cáo. Thay đổi có thể xảy ra không có dấu hiệu độc tính báo trước, do đó bắt buộc phải kiểm tra chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và theo dõi thường xuyên trong suốt quá trình điều trị.

Tăng tạm thời transaminase gấp 2 - 3 lần giới hạn bình thường trên đã được báo cáo với tần suất 13 -20%, tuy nhiên không nên bắt đầu hoặc nên ngừng dùng methotrexat nếu xét nghiệm chức năng gan hoặc sinh thiết gan có bất kỳ bất thường có ý nghĩa lâm sàng nào. Nếu những bất thường đó trở lại bình thường trong vòng 2 tuần, bác sỹ có thể cân nhắc sử dụng lại methotrexat nếu thích hợp.

Không nên dùng chung với các thuốc độc gan khác trừ khi thật sự cần thiết. Tránh sử dụng chung với thức uống có cồn.

Yếu tố nguy cơ chủ yếu gây độc tính trên gan: Sử dụng liều hằng ngày (thay vì hàng tuần), tiền sử nghiện rượu, tiền sử bệnh gan bao gồm viêm gan B hoặc C, tiền sử gia đình bệnh gan di truyền. Các yếu tố khác có thể gây tăng nguy cơ bao gồm: Bệnh đái tháo đường, béo phì, tiền sử phơi nhiễm với thuốc hoặc hóa chất độc gan.

Có trường hợp viêm gan B tái phát sau khi ngưng sử dụng thuốc chứa methotrexat.

Cần đánh giá các bệnh về gan có thể xảy ra ở bệnh nhân đã từng nhiễm viêm gan siêu vi B hoặc C đang sử dụng methotrexat. Dựa trên những đánh giá nói trên, việc điều trị hay tiếp tục điều trị bằng methotrexat có thể không phù hợp ở một số bệnh nhân.

Sinh thiết gan:

Cân nhắc tiến hành sinh thiết gan sau liều tích lũy > 1,0 - 1,5 g, nếu nghi ngờ suy gan.

Ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, khuyến cáo sinh thiết gan trong quá trình điều trị hoặc một thời gian ngắn sau khi bắt đầu điều trị. Do một phần nhỏ bệnh nhân ngừng điều trị vì nhiều lý do sau 2 - 4 tháng, sinh thiết gan lần đầu có thể trì hoãn sau giai đoạn khởi đầu này (nghĩa là sau khi xác định điều trị kéo dài).

Ở bệnh nhân điều trị viêm khớp dạng thấp có nguy cơ thấp, không có bằng chứng mạnh mẽ về hiệu quả của việc sử dụng sinh thiết gan để theo dõi độc tính trên gan.

Khi điều trị bệnh vảy nến kéo dài với methotrexat, nên thực hiện sinh thiết gan.

Huyết học (ức chế tủy xương)

https://nhathuocngocanh.com/

Methotrexat có thể ức chế tạo máu. Điều này có thể xảy ra đột ngột với liều dường như "an toàn". Cần phải theo dõi thường xuyên.

Thận trọng khi sử dụng methotrexat ở bệnh nhân bị bệnh về máu ác tính (như bất sản tủy xương, bệnh bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và/ hoặc thiếu máu).

Nếu bị giảm bạch cầu hoặc tiểu cầu có ý nghĩa lâm sàng, nên ngừng methotrexat ngay lập tức.

Hô hấp

- Khuyến cáo chụp X-quang lồng ngực trước khi bắt đầu điều trị do viêm phổi kẽ cấp hoặc mạn tính thường có thể xảy ra kết hợp với bạch cầu ái toan trong máu. Tử vong đã được báo cáo. Triệu chứng điển hình bao gồm khó thở, ho (đặc biệt là ho khan, không đờm), và sốt.

Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đặc biệt có nguy cơ.

- Bệnh nhân nên được thông tin về những nguy cơ, theo dõi triệu chứng mỗi lần khám và khuyến cáo thông báo cho bác sỹ ngay khi bị ho kéo dài hoặc khó thở.
- Nên ngừng methotrexat ở bệnh nhân có triệu chứng phổi và cần phải kiểm tra kỹ để loại trừ nhiễm trùng vì nguy cơ tử vong do nhiễm trùng cơ hội (bao gồm *Pneumocytis carnii*) có thể xảy ra.
- Nếu nghi ngờ bệnh phổi do methotrexat nên bắt đầu điều trị với corticosteroid và không nên sử dụng lại methotrexat.
- Xơ hóa mô kẽ có thể gây kháng điều trị.

Thận

- Methotrexat thải trừ chủ yếu qua thận. Cực kỳ thận trọng khi sử dụng methotrexat ở bệnh nhân suy thận. Theo dõi chức năng thận trước khi điều trị, trong quá trình điều trị và sau khi kết thúc điều trị.

Thận trọng nếu bị suy thận, do sử dụng methotrexat có thể gây tích lũy/ độc tính và làm tăng thêm tổn thương thận.

- Ở bệnh nhân suy thận, nên giảm liều methotrexat. Liều cao có thể gây kết tủa chất chuyển hóa của thuốc trong ống thận. Uống nhiều nước và kiềm hóa nước tiểu đến pH 6,5 - 7,0 bằng cách uống hoặc tiêm natri carbonat (5 viên 625 mg mỗi 3 giờ) hoặc uống acetazolamid 500 mg x 4 lần/ ngày được khuyến cáo để phòng ngừa.
- Khuyến cáo theo dõi nồng độ methotrexat huyết thanh.

Đường tiêu hóa

Tiêu chảy và viêm loét miệng là các độc tính thường thấy và cần ngừng thuốc, ngoài ra viêm ruột xuất huyết và tử vong do thủng ruột cũng có thể xảy ra.

Cực kì thận trọng ở bệnh nhân bị loét đường tiêu hóa hay viêm ruột kết có loét.

Tác động trên khả năng sinh sản (mang thai và cho con bú) (xem thêm phần **Sử dụng cho phụ nữ mang thai và cho con bú**)

Methotrexat ảnh hưởng đến sự hình thành giao tử có thể dẫn đến giảm khả năng sinh sản và có thể phục hồi khi ngừng trị liệu.

Gây rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, dẫn đến mất kinh trong khi và một thời gian ngắn sau khi ngừng sử dụng thuốc.

Gây độc phôi thai, sẩy thai, chết thai và/ hoặc dị tật bẩm sinh ở người. Vì thế chống chỉ định dùng thuốc trong thai kỳ. Cần phải chắc chắn bệnh nhân không có thai trước khi dùng methotrexat.

Cần sử dụng các biện pháp tránh thai ít nhất 6 tháng sau khi ngừng methotrexat.

Methotrexat tiết vào sữa mẹ và có thể gây độc cho trẻ em bú sữa mẹ.

https://nhathuocngocanh.com/

Chống chỉ định người cho con bú.

Tác động ức chế miễn dịch

Cần chú ý đến khả năng ức chế miễn dịch của methotrexat ở những bệnh nhân mà đáp ứng miễn dịch là quan trọng hay thiết yếu. Cần quan tâm đặc biệt đến khả năng hoạt động của các nhiễm trùng mạn tính không hoạt động (như herpes, lao, viêm gan B, C).

Cực kì thận trọng với các nhiễm trùng cấp tính. Nếu có nguy cơ hay xảy ra nhiễm trùng thì nên ngừng dùng thuốc.

Thường được chỉ định một phác đồ kháng sinh phù hợp.

Có thể giảm đáp ứng với các biện pháp chủng ngừa. Chống chỉ định với các biện pháp chủng ngừa vaccin sống trong suốt thời gian điều trị với methotrexat vì khả năng gây phản ứng kháng nguyên nghiêm trọng.

Sự phát triển của u lympho ác tính

U lympho ác tính có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị với methotrexat liều thấp, trong trường hợp đó cần ngừng trị liệu. Nếu u lympho không có dấu hiệu tự giảm thì cần phải bắt đầu điều trị với thuốc gây độc tế bào.

Phản ứng nghiêm trọng trên da

Các phản ứng nghiêm trọng trên da (đôi khi dẫn đến tử vong) như hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc và hồng ban đa dạng được báo cáo sau vài ngày dùng một hay nhiều liều methotrexat.

Tương tác với các thuốc khác

DMARDs (thuốc trị thấp khớp thay đổi bệnh)

Không nên sử dụng đồng thời với các thuốc DMARDs gây độc gan và máu (như leflunomide). Vì khả năng gây tử vong hay phản ứng nhiễm độc nghiêm trọng, cần thông tin đầy đủ và theo dõi cẩn thận bệnh nhân về những nguy cơ có thể xảy ra.

NSAIDs

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, kể cả tử vong, đã được báo cáo khi dùng chung methotrexat (thường là liều cao) với thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs).

Trong điều trị viêm khớp dạng thấp, vẫn có thể tiếp tục dùng acid acetylsalicylic và NSAIDs cũng như steroid liều thấp, nhưng phải luôn chú ý khả năng gia tăng độc tính. Liều steroid có thể được giảm từ từ ở bệnh nhân đáp ứng với điều trị methotrexat.

Tương tác giữa methotrexat và các thuốc thấp khớp khác như vàng, penicillamine, hydroxycloroquin, sulfasalazine hay các tác nhân gây độc tế bào khác chưa được nghiên cứu kỹ lưỡng nhưng việc dùng chung các thuốc này có thể gây tăng tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn.

Thuốc kháng folat

Các trường hợp giảm toàn thể huyết cầu nguyên hồng cầu khổng lồ cấp đã được báo cáo hiếm gặp khi dùng đồng thời methotrexat và các thuốc kháng folat như trimethoprim/ sulfamethoxazol.

Chế phẩm vitamin

Nếu các chế phẩm này có chứa acid folic (hay dẫn chất của nó) thì có thể làm thay đổi đáp ứng với methotrexat.

Các thuốc độc gan/ máu khác

Cần theo dõi enzym gan và/ hoặc công thức máu kĩ hơn ở bệnh nhân sử dụng đồng thời methotrexat và các thuốc độc gan và/ hoặc các thuốc độc máu khác.

Khả năng gắn kết albumin

https://nhathuocngocanh.com/

Methotrexat gắn kết một phần với albumin và độc tính có thể bị tăng lên do sự cạnh tranh gắn kết với các thuốc khác như salicylat, sulfonamid, phenytoin, một số kháng sinh như tetracyclin, cloramphenicol và acid *p*-aminobenzoic. Những thuốc này, đặc biệt là salicylat và sulfonamid, cũng như kháng sinh, thuốc hạ glucose hay lợi tiểu, không nên sử dụng đồng thời với methotrexat cho đến khi xác định được ảnh hưởng trên lâm sàng.

Liệu pháp phóng xạ (phát xạ tia cực tím/ PUVA): Dùng đồng thời methotrexat với liệu pháp phóng xạ có thể làm tăng nguy cơ hoại tử mô mềm và hoại tử xương. Các tổn thương vảy nến có thể trầm trọng hơn nếu kết hợp methotrexat với phát xạ tia cực tím/ PUVA.

Tá dược

Sản phẩm có chứa lactose. Bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hay kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sản phẩm có chứa polysorbat 80, dầu thầu dầu có thể gây bị ứng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định sử dụng methotrexat trong suốt thai kỳ, vì có những bằng chứng về nguy cơ dị tật ở người (dị tật ở sọ mặt, tim mạch và xương cùng) và nhiều loài động vật.

Ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, cần được xác định là không có thai bằng những biện pháp thích hợp, như thử thai, trước khi bắt đầu điều trị.

Phụ nữ không được mang thai trong và ít nhất 6 tháng sau khi điều trị với methotrexat, do đó phải thực hiện các biện pháp tránh thai hiệu quả.

Nếu có thai trong quá trình điều trị, nên có lời khuyên về nguy cơ xảy ra tác động có hại trên thai nhi do thuốc.

Vì methotrexat có thể gây độc ADN. Do đó, nên khuyên phụ nữ có ý định mang thai hỏi ý kiến của trung tâm di truyền trước khi điều trị nếu có điều kiện.

Thời kỳ cho con bú

Vì methotrexat tiết vào sữa mẹ gây ảnh hưởng cho trẻ em bú sữa mẹ, thuốc bị chống chỉ định trong thời gian cho con bú. Cần ngừng cho con bú trước khi bắt đầu điều trị và không cho con bú khi người mẹ dùng methotrexat.

Khả năng sinh sản của nam giới

Methotrexat có thể gây độc ADN. Nam giới điều trị với methotrexat được khuyến cáo không nên làm bố trong và 6 tháng sau khi điều trị. Vì việc điều trị với methotrexat có thể dẫn đến rối loạn nặng và có thể không hồi phục sự sinh tinh, nên khuyên nam giới bảo quản tinh trùng trước khi điều trị.

Nên thông tin cho cả nam giới lẫn nữ giới về những nguy cơ xảy ra tác dụng phụ trên khả năng sinh sản. Thông tin đầy đủ cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản về những nguy cơ trên trẻ sơ sinh, có nên có thai trong khi điều trị với methotrexat hay không.

Khiếm khuyết quá trình sinh tinh và sinh trứng, giảm số lượng tinh trùng tạm thời, rối loạn chức năng kinh nguyệt và vô sinh đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng methotrexat.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lại tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác)

Thuốc có thể gây chóng mặt, mệt mỏi, mờ mắt, kích thích mắt, lú lẫn và đau đầu... ở một số bệnh nhân, do đó nên thận trọng với người phải lái xe và vận hành máy móc.

https://nhathuocngocanh.com/

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Phối hợp thuốc chống chỉ định

Vắc xin sống: Chống chỉ định dùng methotrexat đồng thời với vắc xin sống vì có thể xảy ra phản ứng kháng nguyên nghiêm trọng.

Phối hợp thuốc nên tránh

Thuốc gây mê toàn thân: Tăng tác dụng kháng folat của methotrexat khi dùng đồng thời nitơ oxyd (tăng tần suất viêm miệng).

Thuốc chống loạn thần: Methotrexat làm tăng tác dụng phụ mất bạch cầu hạt của thuốc chống loạn thần (olanzapin).

Retinoids: Etretinat được tạo thành từ acitretin sau khi dùng thức uống có cồn. Tuy nhiên không thể loại trừ sự tạo thành etretinat khi không dùng thức uống có cồn. Etretinat làm tăng nồng độ huyết thanh của methotrexat do đó làm tăng nguy cơ độc tính trên gan. Vì vậy, nên tránh sử dụng đồng thời methotrexat với acitretin.

Azopropazon: Giảm thải trừ methotrexat.

NSAIDs: Dùng phối hợp NSAIDs với methotrexat liều cao làm tăng nồng độ và kéo dài thời gian trong máu của methotrexat, dẫn đến tăng độc tính trên tiêu hóa và huyết học.

Các thuốc gây độc gan/ máu hoặc thận khác: Các trường hợp giảm nguyên hồng cầu khổng lồ đã được báo cáo khi dùng đồng thời methotrexat và các thuốc kháng folat như trimethoprim/ sulfamethoxazol.

Phối hợp thuốc bắt buộc cảnh báo đáng kể

Probenecid và các acid hữu cơ yếu (như các thuốc lợi tiểu quai: Pyrazol): Giảm thải trừ methotrexat (tăng nguy cơ ngộ độc).

Phối hợp thuốc cần cảnh báo

Thuốc giảm đau:

- *NSAIDs (xem ở trên):* Ở động vật, dùng đồng thời liều thấp methotrexat với NSAID làm giảm bài tiết ở ống thận và tăng độc tính của methotrexat. Tuy nhiên, ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (hoặc vẩy nến) được điều trị đồng thời với methotrexat 7,5 - 15 mg/ tuần không thấy có vấn đề đáng kể xảy ra.
- *Aspirin và các thuốc salicylat khác:* Có thể làm thay đổi dược động học của methotrexat/ tăng nguy cơ độc tính.

Kháng sinh dùng đường uống:

- Neomycin (và tetracycin, cloramphenicol, các kháng sing phổ rộng không hấp thu): Giảm hấp thu methotrexat hoặc cản trở chu trình gan ruột bằng cách ức chế hệ khuẩn ruột và ức chế chuyển hóa thuốc bởi vi khuẩn.
- Ciprofloxacin: Có thể làm giảm thải trừ methotrexat (tăng độc tính).
- Doxycyclin, sulphonamid, tetracyclin - tăng nguy cơ độc tính của methotrexat.
- Penicillin: Giảm thải trừ methotrexat - Tăng độc tính (huyết học, tiêu hóa).

Thuốc chống động kinh:

- Phenytoin: Làm tăng tác dụng kháng folat của methotrexat, đồng thời sự hấp thu của phenytoin có thể giảm khi dùng đồng thời các thuốc độc tế bào (nguy cơ trầm trọng của co giật).
- Thuốc chống động kinh cảm ứng enzym: Làm tăng/ thay đổi chuyển hóa và/ hoặc độ thanh thải của methotrexat.

https://nhathuocngocanh.com/

- Methotrexat làm giảm nồng độ trong huyết thanh của carbamazepin, phenytoin, valproat, làm dễ khởi phát cơn co giật nếu các thuốc trên không được tăng liều thích hợp.

Thuốc điều trị sốt rét: Pyrimethamin làm tăng tác dụng kháng folat của methotrexat.

Glycosid tim: Dùng đồng thời các thuốc độc tế bào làm giảm hấp thu digoxin.

Ciclosporin: Tăng nguy cơ độc tính khi dùng đồng thời methotrexat.

Corticosteroid: Tăng nguy cơ độc tính huyết học.

Các thuốc độc tế bào: Tăng nguy cơ nhiễm độc phổi.

Thuốc ức chế miễn dịch: Lefunomid: Tăng độc tính khi dùng đồng thời.

Theophyllin: Methotrexat làm tăng nồng độ trong huyết tương của theophyllin.

Thuốc điều trị loét dạ dày - tá tràng: Thuốc ức chế bơm proton: Omeprazol, pantoprazol làm giảm bài tiết methotrexat (tăng nguy cơ ngộ độc).

Chế phẩm bổ sung vitamin: Các chế phẩm vitamin chứa acid folic hoặc các dẫn chất của chúng có thể làm thay đổi đáp ứng của methotrexat.

Lợi tiểu giữ kali: Đã có báo cáo về các trường hợp ức chế tủy xương và giảm folat khi dùng đồng thời triamteren.

Các tương tác khác

Thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống, lợi tiểu Thiazid: Có thể làm giảm thải trừ methotrexat.

Tránh sử dụng đồng thời với sulfasalazin và rượu do nguy cơ độc tính trên thận, tủy xương, gan.

Khi phối hợp methotrexat với 5-fluorouracil (5-FU), nếu dùng 5-FU trước đó có thể làm giảm độc tính của methotrexat, nhờ đó có thể dùng liều cao hơn mà không cần giải cứu bằng acid folinic. Tuy nhiên nếu dùng methotrexat trước lại làm tăng hoạt tính của 5-FU.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tác dụng không mong muốn thay đổi theo đường dùng, liều dùng và tần suất dùng thuốc. Với liều dùng trong hóa trị liệu thì thường gặp các độc tính trên gan và/ hoặc trên đường hô hấp. Các phản ứng này ít gặp hơn khi dùng liều điều trị bệnh khớp.

Thường gặp, 1/ 100 ≤ ADR < 1/ 10:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng.

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Viêm miệng, chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Gan: Tăng nồng độ enzym gan.

Da và mô dưới da: Rụng tóc, ban đỏ.

Ít gặp, 1/ 1000 ≤ ADR < 1/ 100:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng cơ hội.

U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả các nang và polyp): U lympho (có hồi phục).

Huyết học: Suy tủy xương, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

Mạch máu: Chảy máu mũi.

Hô hấp - lồng ngực - trung thất: Viêm phổi, phổi kẽ (có thể gây tử vong), xơ hóa mô kẽ.

Da: Ngứa, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

https://nhathuocngocanh.com/

Thận - tiết niệu: Suy thận, bệnh về thận.
Sinh dục - tuyến vú: Loét âm đạo.
Hiếm gặp, 1/ 10 000 ≤ ADR < 1/ 1 000:
Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Nhiễm trùng huyết, nhiễm *Herpes zoster* (Zona thần kinh).
Nội tiết: Đái tháo đường.
Tâm thần: Trầm cảm, lú lẫn.
Thần kinh: Liệt nửa người.
Mạch máu: Hạ huyết áp, huyết khối.
Hô hấp - lồng ngực - trung thất: Khó thở, viêm hầu họng.
Tiêu hóa: Viêm nướu, loét và xuất huyết dạ dày - ruột, viêm ruột.
Gan - mật: Nhiễm độc gan, xơ quanh khoảng cửa, xơ gan, viêm gan cấp.
Da và mô dưới da: Nhạy cảm ánh sáng, mụn trứng cá, mất sắc tố, mày đay, hồng ban đa dạng, tổn thương vẩy nến gây đau, loét da.
Cơ - xương - mô liên kết: Loãng xương, đau khớp, đau cơ, tăng hạch thấp khớp.
Thận - tiết niệu: Tiểu khó, tăng ure huyết, viêm bàng quang, tiểu ra máu.
Sinh dục - tuyến vú: Liệt dương, giảm ham muốn tình dục, rối loạn kinh nguyệt.
Rất hiếm gặp, ADR < 1/ 10 000
Huyết học: Hạ gammaglobulin.
Thần kinh: Kích động, chứng loạn cận ngôn, chứng bất lực ngôn ngữ, hôn mê.
Mắt: Viêm kết mạc, nhìn mờ.
Tim: Tràn dịch màng tim, viêm màng ngoài tim.
Mạch máu: Viêm mạch.
Hô hấp - lồng ngực - trung thất: Bệnh phổi do nấm *Pneumocystis carinii,* bệnh phổi kẽ tắc nghẽn mạn tính, viêm màng phổi, ho khan.
Tiêu hóa: Nôn ra máu.
Da và mô dưới da: Giãn mạch máu dưới da, nổi nhọt, bầm máu.
Sinh dục - tuyến vú: Hình thành tế bào trứng hoặc tinh trùng có khiếm khuyết, giảm số lượng tinh trùng tạm thời, vô sinh, xuất huyết âm đạo, nữ hóa tuyến vú.
Ngoài ra còn có thể gặp các tác dụng không mong muốn sau, tần suất gặp chưa rõ, bao gồm: Giảm toàn thể huyết cầu, nhiễm trùng huyết gây tử vong, sẩy thai, tổn thương cho thai nhi, tăng nguy cơ các phản ứng nhiễm độc (hoại tử mô mềm, hoại tử xương) trong quá trình xạ trị, tăng bạch cầu ái toan, viêm phế nang. Có bằng chứng nghi ngờ về mối quan hệ giữa methotrexat và thiếu máu cục bộ cơ tim. Đã có báo cáo hiếm gặp của trường hợp nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu gây tử vong.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần giảm liều khi xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên tiêu hóa. Ngưng điều trị khi có viêm loét miệng và tiêu chảy do nguy cơ viêm loét ruột và thủng ruột gây tử vong.
Súc miệng luôn bằng dung dịch acid folinic làm giảm viêm miệng. Các phản ứng có hại trên hệ thần kinh thường hồi phục sau khi giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc. Kiềm hóa nước tiểu và tiếp nước đầy đủ ít nhất 3 lít/ ngày để tránh lắng đọng ở thận. Sau khi dùng liều cao chức năng thận có thể bị giảm, gây ra giảm thải trừ methotrexat, làm tăng nồng độ thuốc và có thể dẫn đến ngộ độc. Ở người bệnh giảm chức năng gan, tác dụng có hại của methotrexat, nhất là viêm miệng có thể nặng thêm.

https://nhathuocngocanh.com/

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

9. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

Đã có báo cáo về các trường hợp quá liều, đôi khi gây tử vong, do nhầm lẫn liều uống hằng ngày thay vì hàng tuần. Trong những trường hợp này, các triệu chứng thường gặp nhất đã được báo cáo là trên huyết học và tiêu hóa.

Triệu chứng: Loét niêm mạc miệng thường là dấu hiệu sớm của nhiễm độc, nhưng một số người bệnh bị ức chế tủy xương trước hoặc cùng với loét miệng.

Xử trí: Dùng leucovorin càng sớm càng tốt, trong giờ đầu tiên, không được tiêm leucovorin vào ống tủy sống. Leucovorin dùng chậm sau 1 giờ ít có tác dụng. Liều leucovorin thường bằng hoặc cao hơn liều methotrexat đã dùng. Khi dùng methotrexat liều cao hoặc quá liều, có thể dùng leucovorin truyền tĩnh mạch tới liều 75 mg trong 12 giờ. Sau đó dùng với liều 12 mg tiêm bắp, dùng 4 liều, cứ 6 giờ một lần.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO:

Không dùng thuốc quá liều chỉ định.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:

DAVIPHARM **CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ**
(DAVI PHARM CO., LTD)

Địa chỉ: Lô M7A, Đường D17, Khu CN Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0650-3567689 Fax: 0650-3567688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

M.S.D.N: 3700575898-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
TX. BẾN CÁT-T. BÌNH DƯƠNG

PHÓ GIÁM ĐỐC
DS. Nguyễn Xuân Phương

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Đỗ Minh Hùng