

Rx *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*



ALLTREX

(Viên nén Methotrexate 2,5 mg)

THUỐC ĐỘC

Để thuốc xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Công thức cho 1 viên nén)

Thành phần hoạt chất: Methotrexate 2,5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose PH 102, pregelatinised starch, sodium lauryl sulphate, sodium starch glycolate, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.

MÔ TẢ DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén tròn màu vàng, hai mặt lõm, một mặt có vạch khắc trên viên.

Ghi chú: Vạch khắc trên viên không dùng để bẻ chia đôi liều.

CHỈ ĐỊNH

Methotrexate là một chất đối kháng acid folic và được xếp vào nhóm các chất chống chuyển hóa gây độc tế bào.

Methotrexate cũng được dùng để điều trị tình trạng viêm khớp dạng thấp mức độ nặng ở người lớn không đáp ứng hoặc không dung nạp với các liệu pháp điều trị thông thường.

Methotrexate cũng được dùng để điều trị bệnh vẩy nến nặng, không kiểm soát được và không đáp ứng với các biện pháp điều trị khác.

Methotrexate được dùng để làm giảm tiến triển nhiều bệnh lý khối u, bao gồm: các bệnh bạch cầu cấp, u lympho không Hodgkin, sarcoma xương và mô mềm, các khối u đặc như ung thư biểu mô vú, phổi, đầu và cổ, bàng quang, vùng cổ, buồng trứng và tinh hoàn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Methotrexate chỉ nên được kê đơn bởi bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm trong việc sử dụng methotrexate và hiểu rõ về nguy cơ có thể xảy ra khi dùng methotrexate.

Bác sĩ kê đơn cần đảm bảo rằng bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân có thể tuân thủ chế độ liều 1 lần/tuần.

Để điều trị ung thư

CẢNH BÁO

Liều lượng methotrexate phải được tính toán một cách cẩn thận theo diện tích bề mặt cơ thể trong trường hợp methotrexate được dùng để điều trị các khối u.

Đã có báo cáo về các trường hợp tử vong do độc tính sau khi điều trị với liều lượng không đúng. Nhân viên y tế và bệnh nhân phải được thông báo đầy đủ về các độc tính có thể gặp phải.

Liều methotrexate khi dùng đường uống để điều trị ung thư

Khuyến cáo cho bệnh nhân dùng thử một liều methotrexate 5 - 10 mg, một tuần trước khi điều trị để phát hiện các tác dụng không mong muốn của thuốc. Các liều thấp $\leq 30 \text{ mg/m}^2$ được dùng trong 5 ngày tiếp theo. Sau đó, khuyến cáo áp dụng khoảng cách liều ≥ 2 tuần để tủy xương kịp hồi phục.

Liều $> 100 \text{ mg}$ thường được dùng theo đường tiêm/truyền. Không dùng liều $> 70 \text{ mg/m}^2$ mà không phối hợp với leucovorin (acid folinic) hoặc định lượng nồng độ methotrexate trong huyết thanh 24 - 48 giờ sau khi dùng thuốc.

Nếu methotrexate được dùng trong các phác đồ hóa trị liệu kết hợp, nên giảm liều và cân nhắc mọi độc tính chồng chéo của tất cả các thuốc khác dùng kết hợp.

Để điều trị vảy nến và viêm khớp dạng thấp

Cảnh báo quan trọng về liều dùng của viên ALLTREX (methotrexate)

Trong điều trị bệnh vảy nến và viêm khớp dạng thấp, methotrexate **chỉ được dùng một tuần một lần**. Liều methotrexate dùng sai có thể gây ra những tác dụng bất lợi nghiêm trọng, kể cả tử vong. Hãy đọc kỹ phần này của tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Khi kê đơn thuốc, phải **ghi rõ ngày uống thuốc** trên đơn.

Điều trị vảy nến

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nên được dùng thử một liều 2,5 - 5,0 mg để loại trừ các độc tính không mong muốn. Nếu sau một tuần mà các xét nghiệm cần thiết cho kết quả bình thường thì mới bắt đầu tiến hành điều trị.

Liều thông thường là 7,5 - 15 mg, một tuần một lần. Để điều trị vảy nến nặng, tổng liều uống hàng tuần có thể tăng lên đến 20 - 25 mg nếu cần thiết. Điều chỉnh liều theo sự đáp ứng của bệnh nhân và độc tính về huyết học.

Điều trị viêm khớp dạng thấp

Ở người lớn có tình trạng viêm khớp dạng thấp nặng mà không đáp ứng hoặc không dung nạp với các liệu pháp điều trị thông thường, dùng methotrexate với liều 7,5 - 15 mg x 1 lần/ tuần. Tổng liều hàng tuần có thể tăng lên đến 20 - 25 mg nếu cần thiết. Nên điều chỉnh liều theo sự đáp ứng của bệnh nhân và độc tính về huyết học.

Liều lượng ở các đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Việc điều trị nên dựa theo những phương pháp đã biết đối với trẻ em. Tính an toàn và hiệu quả của methotrexate ở trẻ em hiện chưa được xác định, trừ trường hợp dùng để điều trị ung thư.

Người cao tuổi

Cần hết sức thận trọng khi sử dụng methotrexate ở bệnh nhân cao tuổi. Nên xem xét giảm liều do có thể xảy ra suy giảm chức năng gan và thận cũng như sự dự trữ folate thấp ở người cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận - điều chỉnh liều

Methotrexate được bài xuất đáng kể qua thận và do đó nên thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Có thể cần phải điều chỉnh liều để ngăn ngừa việc tích lũy thuốc. Xem khuyến cáo về liều khởi đầu của methotrexate cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở bảng

dưới đây; liều có thể cần phải điều chỉnh thêm do có sự khác biệt lớn về dược động học giữa các bệnh nhân.

Bảng 1a. Điều chỉnh đối với liều methotrexate < 100 mg/m² cho bệnh nhân suy thận	
Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	% liều điều trị
> 60	100
30 - 59	50
< 30	Không được dùng methotrexate

Bảng 1b. Điều chỉnh đối với liều methotrexate > 100 mg/m² cho bệnh nhân suy thận	
Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	% liều điều trị
> 80	100
= ~ 80	75
= ~ 60	63
< 60	Không được dùng methotrexate

Bệnh nhân suy gan

Cần hết sức thận trọng khi dùng methotrexate cho bệnh nhân đã hoặc đang mắc bệnh về gan, đặc biệt do rượu.

Bệnh nhân có không gian phân bố thứ ba (bị tràn dịch màng phổi, cổ trướng)

Thời gian bán thải của methotrexate có thể kéo dài hơn gấp 4 lần so với bình thường ở bệnh nhân có không gian phân bố thứ ba, do đó nên giảm liều hoặc trong một số trường hợp có thể cần phải ngừng điều trị bởi methotrexate.

Những lưu ý đặc biệt

Nếu thay đổi từ dùng đường uống sang dùng đường tiêm, có thể cần phải giảm liều do sinh khả dụng của methotrexate thay đổi.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Nếu quên dùng thuốc

Nếu quên 1 liều, uống ngay khi nhớ ra trong vòng 2 ngày kể từ ngày đã được bác sĩ chỉ định. Nếu quên quá 2 ngày như đã được bác sĩ chỉ định, cần liên hệ bác sĩ để được tư vấn.

Không uống gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.

Nếu dùng thuốc quá liều chỉ định

Nếu vô tình uống quá liều, cần liên hệ ngay với bác sĩ hoặc đến khoa cấp cứu bệnh viện gần nhất. Luôn mang theo gói thuốc có dán nhãn, cho dù còn thuốc hay không.

Các triệu chứng quá liều có thể bao gồm dễ bầm tím hoặc chảy máu, suy nhược bất thường, loét miệng, buồn nôn, nôn, phân đen hoặc có máu, ho ra máu hoặc chất nôn có màu giống bã cà phê, giảm đi tiểu.

Uống không đúng cách dẫn đến quá liều đôi khi dẫn đến tử vong.

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

Nếu ngừng dùng thuốc

Bệnh nhân không tự ý ngừng thuốc, trừ khi bác sĩ yêu cầu. Nếu cần ngừng dùng thuốc, bác sĩ sẽ chỉ định biện pháp tốt nhất cho bệnh nhân.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Suy giảm chức năng gan nghiêm trọng;
- Suy giảm chức năng thận nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút đối với liều methotrexate < 100 mg/m²) và suy thận trung bình (độ thanh thải < 60 ml/phút đối với liều methotrexate > 100 mg/m²);
- Đang mắc các chứng loạn tạo máu, như suy tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu nghiêm trọng;
- Nghiện rượu;
- Nhiễm khuẩn mạn tính hoặc cấp tính nghiêm trọng, hội chứng suy giảm miễn dịch;
- Viêm miệng, loét khoang miệng và bệnh loét đường tiêu hóa thể hoạt động đã biết khác;
- Phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú;
- Quá mẫn với methotrexate hoặc với bất kỳ thành phần nào khác của thuốc;
- Tiêm vaccin sống khi đang dùng methotrexate;
- Dùng các thuốc có hoạt tính kháng folate (như co-trimoxazole) khi đang dùng methotrexate.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Methotrexate phải được sử dụng bởi bác sĩ có kinh nghiệm về hóa trị liệu chống chuyển hóa.

Bệnh nhân phải được theo dõi thích hợp trong suốt quá trình điều trị để phát hiện và đánh giá các dấu hiệu độc tính hoặc tác dụng không mong muốn có thể xảy ra với trong thời gian sớm nhất.

Đặc biệt, cần theo dõi chặt chẽ đối với: bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc sau khi được xạ trị (nhất là vùng khung xương chậu), bệnh nhân suy giảm chức năng của hệ thống tạo máu (ví dụ: sau khi xạ trị hoặc hóa trị trước đó), bệnh nhân có tình trạng suy giảm toàn thân cũng như tuổi tác cao và trẻ nhỏ.

Do khả năng xảy ra các phản ứng độc tính nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong, bệnh nhân cần được bác sĩ điều trị thông báo về các nguy cơ liên quan (bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng độc tính sớm) và những biện pháp an toàn đã được khuyến cáo. Bệnh nhân cần được khuyến nên thông báo ngay lập tức cho bác sĩ nếu thấy có bất cứ triệu chứng quá liều nào xảy ra và các triệu chứng này cần phải được theo dõi (kể cả những xét nghiệm thường quy).

Liều methotrexate vượt quá 20 mg mỗi tuần có thể liên quan đến sự gia tăng đáng kể về độc tính, nhất là suy tủy xương.

Do sự đào thải chậm của methotrexate ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, cần thận trọng khi dùng methotrexate để điều trị cho những bệnh nhân này và chỉ được dùng liều thấp.

Chỉ nên dùng methotrexate một cách thận trọng nếu có thể ở bệnh nhân có bệnh gan nghiêm trọng, đặc biệt bệnh gan có liên quan đến lạm dụng rượu.

Cần tránh cho da và niêm mạc tiếp xúc trực tiếp với dung dịch tiêm methotrexate.

Không nên dùng đồng thời thuốc này với các thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm gây độc cho gan và máu (DMARD, ví dụ: leflunomide).

Viêm phổi kẽ cấp tính hoặc mạn tính, thường liên quan đến chứng tăng bạch cầu ái toan trong máu, có thể xảy ra và gây tử vong, đã được báo cáo. Các triệu chứng thường bao gồm khó thở, ho (đặc biệt là ho khan) và sốt cần phải được theo dõi mỗi lần thăm khám cho bệnh nhân. Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ viêm phổi và được yêu cầu liên hệ ngay lập tức với bác sĩ điều trị nếu ho hoặc khó thở kéo dài. Nên ngừng dùng methotrexate nếu bệnh nhân có triệu chứng viêm phổi và tiến hành thăm khám kỹ (bao gồm cả chụp X-quang ngực) cho bệnh nhân để loại trừ nhiễm khuẩn và khối u. Nếu nghi ngờ bệnh phổi do methotrexate, nên điều trị bằng corticosteroid và không nên điều trị lại với methotrexate.

Các bệnh phổi do methotrexate như viêm phổi có thể xảy ra cấp tính và vào bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị, không phải lúc nào cũng có thể hồi phục hoàn toàn và đã được thấy ở tất cả các liều dùng, kể cả liều thấp là 7,5 mg/tuần.

Để điều trị vảy nến, chỉ nên dùng methotrexate giới hạn ở những trường hợp nặng, khó trị và dai dẳng mà không đáp ứng đủ với những liệu pháp điều trị khác, và chỉ dùng khi bệnh đã được chẩn đoán xác định bằng sinh thiết và/hoặc khám da.

Đã có báo cáo về những trường hợp tử vong do dùng methotrexate để điều trị vảy nến.

Cần hết sức thận trọng khi dùng methotrexate cho những trường hợp có tiền sử hoặc đang nhiễm khuẩn, loét dạ dày, viêm loét đại tràng, suy nhược và quá nhỏ tuổi cũng như quá cao tuổi. Chống chỉ định dùng methotrexate cho những bệnh nhân đang có loét đường tiêu hóa. Nếu có giảm sâu bạch cầu trong quá trình điều trị, nhiễm khuẩn có thể xảy ra hoặc trở nên đe dọa tính mạng. Ngừng thuốc và điều trị nhiễm khuẩn bằng kháng sinh thích hợp. Trường hợp ức chế tủy xương nghiêm trọng, có thể cần thiết phải truyền máu hoặc truyền tiểu cầu.

Tiêu chảy và viêm loét miệng là những độc tính có hại thường gặp và đòi hỏi phải ngừng điều trị, nếu không có thể xảy ra viêm ruột xuất huyết và tử vong do thủng ruột.

Sau khi thấy xuất huyết, xuất hiện phân đen hoặc máu trong phân, phải ngừng điều trị.

Ngoài ra, các tình trạng dẫn đến mất nước khác như nôn có thể làm độc tính của methotrexate tăng lên do nồng độ trong máu tăng. Trong trường hợp này, nên tạm thời ngừng dùng methotrexate cho đến khi các triệu chứng chấm dứt. Điều quan trọng là cần xác định bất kỳ sự gia tăng nồng độ hoạt chất nào trong vòng 48 giờ điều trị, nếu không độc tính không thể đảo ngược của methotrexate có thể xảy ra.

Do khả năng xảy ra các phản ứng độc hại nghiêm trọng và thậm chí đe dọa tính mạng, bệnh nhân cần phải được thông báo đầy đủ về các nguy cơ liên quan đến methotrexate trước khi bắt đầu điều trị. Phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị.

Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm độc, kịp thời đến gặp bác sĩ nếu xảy ra nhiễm độc và theo dõi chặt chẽ, kể cả các xét nghiệm thường quy để theo dõi độc tính.

Cần phải nhấn mạnh với bệnh nhân điều trị vảy nến rằng chỉ được dùng thuốc mỗi tuần một lần. Bác sĩ nên ghi rõ ngày uống thuốc trên đơn thuốc. Bệnh nhân phải được hướng dẫn về tầm quan trọng của việc tuân thủ đúng lịch trình uống thuốc mỗi tuần một lần và việc nếu dùng thuốc hàng ngày với liều chỉ định có thể dẫn tới độc tính gây tử vong.

Hầu hết các phản ứng bất lợi có thể đảo ngược nếu được phát hiện sớm. Khi phản ứng bất lợi xảy ra, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc và có biện pháp xử trí thích hợp. Nếu cần thiết, có thể dùng calcium folinate và/hoặc thẩm tích máu cấp, không liên tục bằng máy lọc máu high-flux.

Cần hết sức thận trọng khi sử dụng methotrexate cho bệnh nhân bị rối loạn tâm thần. Bệnh nhân bị tràn dịch màng phổi và cổ trướng cần được dẫn lưu trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexate hoặc sự điều trị nên chấm dứt.

Trước khi bắt đầu điều trị hoặc tái điều trị bởi methotrexate sau một thời gian ngừng, nên tiến hành chụp X-quang ngực, đánh giá chức năng thận, chức năng gan và các thành phần máu bằng các xét nghiệm, thăm khám thể chất. Việc này sẽ bao gồm cả việc kiểm tra hàng ngày các hạch bạch huyết và khi phát hiện bất kỳ dấu hiệu sưng phù bất thường nào, bệnh nhân cần báo cáo cho bác sỹ.

Bệnh nhân đang dùng liều thấp methotrexate nên:

- Tiến hành xét nghiệm công thức máu toàn phần, đánh giá chức năng thận, chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị. Nên thực hiện việc kiểm tra này lặp lại mỗi tuần cho đến khi việc điều trị ổn định và theo dõi mỗi 2 - 3 tháng trong suốt quá trình điều trị.
- Báo cáo tất cả các triệu chứng và dấu hiệu nghi ngờ nhiễm khuẩn, đặc biệt là ho. Nên chú ý đến bất kỳ sự nhiễm trùng nào trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexate.

Sự ức chế quá trình tạo máu do methotrexate có thể xảy ra đột ngột và ngay cả ở liều an toàn. Cần theo dõi chặt chẽ công thức máu toàn phần trước, trong và sau khi điều trị. Nếu thấy có sự sụt giảm đáng kể về lâm sàng số lượng tế bào bạch cầu hoặc tiểu cầu phát triển, phải ngay lập tức ngừng dùng methotrexate và tiến hành điều trị hỗ trợ thích hợp cho bệnh nhân. Cần khuyến bệnh nhân nên báo cáo tất cả các triệu chứng và dấu hiệu nghi ngờ nhiễm khuẩn. Cần chú ý đến bất kỳ sự nhiễm trùng nào trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexate.

Methotrexate có thể gây độc cho gan, nhất là ở liều cao hoặc điều trị kéo dài. Teo gan, hoại tử gan, xơ gan, thay đổi chất béo và xơ hóa quanh tĩnh mạch cửa đã được báo cáo. Các yếu tố nguy cơ gây ra sự phá hủy gan nghiêm trọng là bệnh gan có từ trước, các xét nghiệm đánh giá chức năng gan bất thường lặp đi lặp lại và lạm dụng rượu. Không nên dùng thêm các thuốc gây độc gan trong khi đang điều trị bởi methotrexate trừ khi thật cần thiết và cần tránh hoặc giảm uống rượu.

Bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bởi insulin có tăng nguy cơ nhiễm độc gan.

Các xét nghiệm đánh giá chức năng gan

Không nên bắt đầu hoặc nên ngừng điều trị nếu có những bất thường kéo dài hoặc nghiêm trọng trong các xét nghiệm chức năng gan, các xét nghiệm không xâm lấn khác về xơ gan hoặc sinh thiết gan.

Sự tăng tạm thời các transaminase lên gấp 2 hoặc gấp 3 lần mức giới hạn trên bình thường đã được báo cáo với tần suất 13 - 20%. Tăng enzym gan trong thời gian dài và/hoặc giảm albumin huyết thanh có thể là dấu hiệu của tình trạng nhiễm độc gan nghiêm trọng. Trong trường hợp enzym gan tăng trong thời gian dài, cần cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Những thay đổi về mô học, xơ hóa và hiếm gặp hơn là xơ gan có thể không gây ra bất thường về xét nghiệm chức năng gan. Có những trường hợp xảy ra xơ gan nhưng transaminase ở mức bình thường. Vì vậy, ngoài các xét nghiệm chức năng gan, cần xem xét thực hiện các phương pháp chẩn đoán không xâm lấn để theo dõi tình trạng gan. Sinh thiết gan nên được xem xét cụ thể cho từng bệnh nhân, có tính đến bệnh mắc kèm, tiền sử bệnh và những nguy cơ liên quan đến sinh thiết. Các yếu tố nguy cơ gây nhiễm độc gan bao gồm uống rượu quá nhiều trước đó, enzym gan tăng

cao trong thời gian dài, có tiền sử bệnh gan, tiền sử gia đình mắc bệnh gan di truyền, đái tháo đường, béo phì, trước đó có dùng thuốc hoặc hóa chất gây độc cho gan và điều trị methotrexate trong thời gian dài.

Không nên dùng thêm các thuốc gây độc gan trong quá trình điều trị bằng methotrexate trừ khi thực sự cần thiết. Nên tránh uống rượu. Cần theo dõi chặt chẽ hơn enzym gan ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc gây độc gan khác.

Cần thận trọng hơn ở những bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin, vì trong khi điều trị bằng methotrexate, một số bệnh nhân tiến triển xơ gan nhưng không tăng transaminase.

Thận

Cần hết sức thận trọng khi điều trị bằng methotrexate ở những bệnh nhân suy thận do sự suy giảm chức năng thận sẽ làm giảm thải trừ methotrexate. Chức năng thận suy giảm có thể dẫn đến sự tích lũy methotrexate ở nồng độ gây độc hoặc thậm chí làm tăng thêm tổn thương thận. Cần giảm liều methotrexate cho những bệnh nhân suy thận.

Nên theo dõi chức năng thận bằng các xét nghiệm đánh giá và phân tích nước tiểu. Nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng, cần giảm liều. Nếu độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút, chống chỉ định methotrexate. Nếu độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút, chống chỉ định methotrexate liều > 100 mg/m².

Không nên điều trị với liều methotrexate > 100 mg/m² nếu trị số pH nước tiểu dưới 7,0. Phải kiểm tra độ kiềm của nước tiểu bằng việc theo dõi độ pH (pH $\geq 6,8$) lặp lại trong ít nhất 24 giờ đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị bởi methotrexate.

Những tổn thương thận có thể phát triển nếu việc bài tiết nước tiểu bị cản trở và pH nước tiểu thấp, nhất là khi dùng liều methotrexate cao.

Methotrexate có thể gây ra tổn thương thận và có thể dẫn đến suy thận cấp. Cần chú ý kỹ đến chức năng thận bao gồm bù nước đầy đủ, kiểm tra hóa nước tiểu bằng uống hoặc truyền natri bicarbonat (5 viên 625mg mỗi 3 giờ) hoặc acetazolamide (uống 500 mg x 4 lần mỗi ngày) và nên xác định nồng độ methotrexate trong huyết thanh và đánh giá chức năng thận.

Do methotrexate được thải trừ chủ yếu qua thận nên nồng độ được dự đoán là tăng lên trong trường hợp suy thận. Điều này có thể dẫn đến những phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Nếu có khả năng suy thận (ví dụ: người cao tuổi), việc theo dõi cần tiến hành trong các khoảng thời gian ngắn hơn. Điều này đặc biệt áp dụng khi sử dụng đồng thời methotrexate với các thuốc khác có ảnh hưởng đến sự thải trừ của methotrexate hoặc gây tổn thương thận (ví dụ: Thuốc chống viêm giảm đau không steroid - NSAID) hoặc có khả năng dẫn đến suy giảm sự tạo máu.

Nếu các yếu tố nguy cơ như rối loạn chức năng thận, bao gồm cả suy thận nhẹ, xuất hiện, không nên dùng kết hợp với các thuốc NSAID. Mất nước cũng có thể làm tăng độc tính của methotrexate.

Nên tránh dùng đồng thời các thuốc ức chế bơm proton và methotrexate liều cao, nhất là khi bệnh nhân bị suy thận.

Hệ miễn dịch

Methotrexate có hoạt tính ức chế miễn dịch thấp và sự đáp ứng miễn dịch đối với vaccin có thể giảm. Chống chỉ định tiêm vaccin sống trong suốt quá trình điều trị.

Nên tính đến tác động ức chế miễn dịch của methotrexate trong trường hợp sự đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân là quan trọng hoặc cần thiết. Cần đặc biệt chú ý trong các trường hợp nhiễm trùng

mạn tính không hoạt động (ví dụ: herpes zoster, lao, viêm gan B hoặc C) do thuốc có thể kích hoạt của các vi sinh vật này.

Methotrexate có thể khởi phát hội chứng ly giải khối u ở những bệnh nhân có khối u đang phát triển nhanh.

U lympho ác tính có thể xảy ra ở những bệnh nhân đang dùng methotrexate liều thấp, trong trường hợp này phải ngừng thuốc. Thất bại của điều trị bệnh lymphoma đã cho thấy các dấu hiệu của sự trở lại tự phát đòi hỏi phải bắt đầu trị liệu bằng các hóa chất gây độc tế bào.

Do các trường hợp bệnh não/bệnh chất trắng não đã xảy ra ở những bệnh nhân ung thư được điều trị bằng methotrexate, điều này cũng không thể loại trừ đối với những bệnh nhân có chỉ định không phải để điều trị ung thư.

Đã có báo cáo về các trường hợp bệnh lý não chất trắng đa ổ ở bệnh nhân dùng methotrexate, hầu hết là khi phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Bệnh lý não chất trắng đa ổ có thể gây tử vong và cần được xem xét để chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch với các triệu chứng thần kinh mới khởi phát hoặc trầm trọng hơn.

Nếu có thể, cần theo dõi sự đào thải của methotrexate khỏi huyết tương. Điều này được khuyến cáo nhất là khi dùng liều cao hoặc rất cao nhằm tính toán liều leucovorin (acid folinic) thích hợp để bù cho bệnh nhân.

Methotrexate dùng đồng thời với xạ trị có thể làm tăng nguy cơ hoại tử mô mềm và hoại tử xương.

Trong điều trị viêm khớp dạng thấp, bệnh nhân vẫn có thể vẫn tiếp tục được dùng acid acetylsalicylic, các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và/hoặc các thuốc steroid, mặc dù việc dùng đồng thời các thuốc NSAID và methotrexate có thể liên quan đến việc gia tăng nguy cơ độc tính. Các thuốc steroid có thể giảm dần ở những bệnh nhân đáp ứng với methotrexate.

Chưa có nghiên cứu toàn diện về tương tác của methotrexate và thuốc trị thấp khớp khác như vàng, penicillinamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine hoặc các thuốc gây độc tế bào, và dùng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tỷ lệ các phản ứng bất lợi.

Đã có báo cáo về việc dùng đồng thời các thuốc đối kháng folate như trimethoprim/sulfamethoxazole gây ra thiếu máu cả ba dòng tế bào cấp tính trong một số trường hợp hiếm gặp.

Ngoài ra, đã có báo cáo về sự xuất huyết phế nang phổi do methotrexate dùng để điều trị thấp khớp và các bệnh liên quan. Biến cố này cũng có thể liên quan đến chứng viêm mạch và các bệnh lý đi kèm khác. Nên xem xét điều tra kịp thời khi có nghi ngờ xuất huyết phế nang phổi để chẩn đoán chính xác.

Nếu xảy ra nhiễm độc methotrexate cấp tính, bệnh nhân có thể cần được điều trị bởi acid folinic. Đối với những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hoặc vẩy nến, việc cấp cứu bằng acid folic hoặc acid folinic có thể làm giảm độc tính của methotrexate như các triệu chứng ở đường tiêu hóa, viêm miệng, rụng tóc và tăng men gan.

Nên kiểm tra nồng độ vitamin B12 trước và khi bắt đầu bổ sung acid folic, nhất là ở bệnh nhân trên 50 tuổi, do việc dùng acid folic có thể che giấu sự thiếu hụt vitamin B12.

Methotrexate có thể gây ra các phản ứng bất lợi ở đường tiết niệu, như viêm bàng quang và đi tiểu ra máu.

Methotrexate đã được chứng minh là gây quái thai, một nguy cơ về sinh sản; nó gây nhiễm độc phôi, sảy thai và dị tật ở thai nhi trên người. Do đó, bác sĩ cần tư vấn cho các bệnh nhân nữ trong

độ tuổi sinh sản về những ảnh hưởng có thể có của methotrexate đối với sự sinh sản, sảy thai và dị tật bẩm sinh ở thai nhi.

Đối với các chỉ định ngoài ung thư, phải khẳng định bệnh nhân không có thai trước khi uống viên ALLTREX. Bệnh nhân nữ ở độ tuổi có khả năng sinh sản phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt quá trình điều trị và trong ít nhất sáu tháng sau khi kết thúc điều trị.

Về tránh thai cho nam: xem thêm ở mục “*Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*”.

Nếu methotrexate được chỉ định để điều trị ung thư cho phụ nữ đang mang thai hoặc có thai trong khi đang dùng thuốc, bệnh nhân cần được đánh giá về nguy cơ có hại tiềm ẩn đối với thai nhi.

Methotrexate đã được báo cáo là gây suy giảm khả năng sinh sản, rất ít tinh trùng, rối loạn kinh nguyệt và vô kinh ở người trong suốt quá trình điều trị và trong một thời gian ngắn sau khi ngừng điều trị. Sự ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh trùng và quá trình tạo noãn trong suốt trị liệu của methotrexate là những ảnh hưởng có thể đảo ngược khi ngừng điều trị.

Viêm da do bức xạ và cháy nắng có thể xuất hiện trở lại khi dùng methotrexate (phản ứng nhạy cảm). Những tổn thương dạng vảy nến có trầm trọng hơn trong quá trình chiếu xạ UV và dùng đồng thời methotrexate.

Các phản ứng trên da nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, bao gồm hoại tử biểu bì do nhiễm độc (hội chứng Lyell) hoặc hội chứng Stevens-Johnson đã được báo cáo sau khi dùng một hoặc nhiều liều methotrexate.

Tá được

Viên nén ALLTREX có chứa lactose nên những bệnh nhân có vấn đề về di truyền không dung nạp galactose hiếm gặp, thiếu hụt men Lapp lactose hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chống chỉ định dùng methotrexate cho phụ nữ mang thai đối với các trường hợp điều trị bệnh không phải ung thư.

Nếu có thai trong quá trình điều trị và đến 6 tháng sau đó, bệnh nhân cần được tư vấn y khoa về các nguy cơ có hại cho trẻ sơ sinh liên quan đến việc điều trị và cần phải tiến hành siêu âm thai để kiểm tra để xác định thai nhi có phát triển bình thường hay không.

Ở động vật nghiên cứu, methotrexate cho thấy có độc tính trên sinh sản, nhất là trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Methotrexate đã được chứng minh là gây quái thai ở người và đã được báo cáo là gây chết thai, sảy thai và/hoặc những bất thường bẩm sinh (ví dụ: sọ mặt, tim mạch, hệ thần kinh trung ương và liên quan đến tứ chi).

Methotrexate là một chất gây dị tật bẩm sinh mạnh ở người thông qua tác động độc hại lên phôi thai hoặc thai nhi, tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên, cản trở sự tăng trưởng của thai trong tử cung và dị tật bẩm sinh nếu dùng thuốc trong thai kỳ.

Sảy thai tự nhiên đã được báo cáo ở 42,5% phụ nữ mang thai dùng methotrexate liều thấp (dưới 30 mg/tuần), so với tỷ lệ đã được báo cáo là 22,5% ở những bệnh nhân tương đương điều trị bởi các thuốc khác không phải methotrexate.

Phần lớn các dị tật bẩm sinh xảy ra ở 6,6% trẻ sinh ra khi người mẹ đã dùng methotrexate liều thấp (dưới 30 mg/tuần) trong khi đang mang thai, so với khoảng 4% trẻ sinh ra ở những bệnh nhân tương đương được điều trị bởi các thuốc khác không phải methotrexate.

Dữ liệu về việc dùng methotrexate liều cao hơn 30 mg/tuần ở phụ nữ mang thai là chưa đầy đủ, nhưng tỷ lệ sảy thai tự nhiên và các dị tật bẩm sinh được dự đoán là cao hơn, nhất là đối với các trường hợp điều trị ung thư.

Khi ngừng dùng methotrexate trước khi thụ thai, đã có báo cáo về những thai kỳ bình thường ở bệnh nhân nữ.

Khi được chỉ định để điều trị ung thư, methotrexate không nên dùng cho phụ nữ đang mang thai, nhất là trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Đối với từng trường hợp riêng, cần cân nhắc lợi ích của điều trị cho người mẹ với nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi. Nếu methotrexate được chỉ định dùng cho bệnh nhân đang mang thai hoặc bệnh nhân có thai trong khi đang điều trị, cần phải thông báo về những nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi cho bệnh nhân.

Người đang cho con bú

Bệnh nhân không nên cho con bú khi đang dùng methotrexate.

Khả năng sinh sản

Methotrexate ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh trùng và quá trình tạo noãn và có thể làm suy giảm khả năng sinh sản. Ở người, methotrexate đã được báo cáo là gây rất ít tinh trùng, rối loạn kinh nguyệt và vô kinh. Trong hầu hết các trường hợp, những ảnh hưởng này có thể đảo ngược sau khi ngừng điều trị.

Đối với các chỉ định để điều trị ung thư, phụ nữ đang có ý định sinh con, nếu có thể, cần được tư vấn về các vấn đề di truyền trước khi trị liệu và nam giới nên được khuyến khích tìm kiếm tư vấn về khả năng bảo quản tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị do methotrexate có thể gây độc gen nếu dùng liều cao.

Phụ nữ có khả năng sinh sản/ Phòng tránh thai ở nữ giới

Bệnh nhân nữ không được mang thai trong quá trình trị liệu bởi methotrexate và phải sử dụng các biện pháp phòng tránh thai hiệu quả trong suốt quá trình điều trị và trong vòng ít nhất 6 tháng sau đó. Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản phải được thông báo về những nguy cơ dị tật bẩm sinh liên quan đến methotrexate và phải chắc chắn loại trừ việc có mang thai hay không bằng các biện pháp chẩn đoán thích hợp, ví dụ: thử thai. Trong quá trình điều trị, cần phải tiến hành lặp lại việc thử thai mỗi khi cần thiết về lâm sàng (ví dụ: sau bất kỳ sơ xuất về tránh thai nào xảy ra). Bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản phải được tư vấn về kế hoạch và cách phòng tránh thai.

Phòng tránh thai ở nam giới

Chưa rõ liệu methotrexate có trong tinh dịch hay không. Methotrexate đã được chứng minh là gây độc gen ở động vật nghiên cứu, do đó không thể loại trừ nguy cơ gây độc gen ở tế bào tinh trùng. Những bằng chứng hạn chế về lâm sàng cho thấy không tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh ở thai nhi hoặc sảy thai ở người mẹ sau khi người bố sử dụng methotrexate (liều dưới 30 mg/tuần). Đối với liều methotrexate cao, chưa đủ dữ liệu để ước tính các nguy cơ dị tật bẩm sinh ở thai nhi hoặc sảy thai ở người mẹ nếu người bố dùng thuốc.

Để phòng ngừa, bệnh nhân nam giới có hoạt động tình dục hoặc bạn tình của họ cần được khuyến khích nên sử dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy trong quá trình bệnh nhân nam điều trị và trong

ít nhất 6 tháng sau khi ngừng thuốc. Bệnh nhân nam không nên hiến tinh trùng trong khi đang trị liệu hoặc trong vòng 6 tháng sau khi ngừng điều trị bởi methotrexate.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Các triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương, chẳng hạn: mệt mỏi và chóng mặt, có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng methotrexate và có thể ảnh hưởng ít hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Methotrexate gắn kết rộng rãi với protein và có thể thay thế hoặc bị thay thế bởi các thuốc có tính acid khác. Việc dùng đồng thời với các thuốc như các diphenylhydantoin, các thuốc chống viêm acid, các salicylate, phenylbutazone, phenytoin, các barbiturate, các thuốc an thần, thuốc tránh thai đường uống, các dẫn xuất của amidopyrine, acid p-aminobenzoic, thuốc lợi tiểu thiazide, thuốc hạ đường huyết đường uống, doxorubicin, các tetracycline, probenecid hoặc sulfapyrazone sẽ làm giảm chức năng vận chuyển methotrexate của ống thận, do đó làm giảm bài tiết và gần như chắc chắn làm tăng độc tính của methotrexate.

Do probenecid và các acid hữu cơ yếu, như “các thuốc lợi tiểu quai”, cũng như các pyrazol, làm giảm sự bài tiết ở ống thận, nên hết sức thận trọng khi dùng các thuốc này cùng với methotrexate.

Nên tránh dùng đồng thời các thuốc khác có khả năng gây độc thận, máu hoặc gan (ví dụ: sulphasalazine, leflunomide và rượu). Cần đặc biệt thận trọng khi bệnh nhân đang trị liệu bởi methotrexate kết hợp với azathioprine hoặc các retinoid.

Dùng methotrexate kết hợp với leflunomide có thể làm tăng nguy cơ hạ cả ba dòng tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu).

Có thể thấy nhiễm độc thận tăng cường nếu dùng liều cao methotrexate kết hợp với một thuốc hóa trị liệu có khả năng gây độc thận (ví dụ: cisplatin).

Trong những trường hợp riêng lẻ, các thuốc kháng sinh như penicillin, glycopeptide, sulfonamide, ciprofloxacin và cefalotin có thể làm giảm thanh thải thận của methotrexate, và do đó làm tăng nồng độ của methotrexate trong huyết thanh đồng thời với các độc tính về huyết học và độc tính ở đường ruột có thể xảy ra.

Các kháng sinh dùng đường uống như tetracycline, chloramphenicol và các kháng sinh phổ rộng không có khả năng hấp thu có thể làm giảm sự hấp thu của methotrexate ở đường tiêu hóa hoặc gây cản trở tuần hoàn ruột - gan do ức chế hệ vi sinh đường ruột hoặc ức chế sự chuyển hóa vi sinh vật.

Nên theo dõi liều dùng của methotrexate nếu dùng đồng thời với aspirin, ibuprofen hoặc indomethacin (các thuốc chống viêm không steroid - NSAID) do việc dùng đồng thời với các thuốc NSAID có liên quan đến độc tính gây tử vong của methotrexate.

Cần tránh dùng các thuốc gây độc gan, gây độc thận và gây độc về huyết học.

Các chế phẩm vitamin hoặc các thuốc chứa acid folic hoặc các dẫn chất có thể làm giảm hiệu quả của methotrexate.

Trong điều trị (điều trị trước) bởi các hoạt chất có thể gây tác dụng không mong muốn trên tủy xương (ví dụ: các sulfonamide, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, pyrimethamine), nên xem xét khả năng các rối loạn về tạo máu đã được chỉ ra.

Việc dùng đồng thời với các thuốc gây thiếu hụt folate (ví dụ: các sulfonamide, trimethoprim-sulfamethoxazole) có thể làm tăng độc tính của methotrexate. Do đó, cần đặc biệt thận trọng với sự thiếu hụt acid folic sẵn có.

Acitretin (một thuốc điều trị bệnh vảy nến) được chuyển hóa thành etretinate. Nồng độ của methotrexate có thể tăng lên do etretinate và đã có báo cáo viêm gan trầm trọng sau khi dùng đồng thời các thuốc này.

Sự ức chế tùy xương và giảm nồng độ folate đã được mô tả trong liệu pháp kết hợp triamterene và methotrexate.

Việc dùng thêm các thuốc gây độc về huyết học (ví dụ: metamizole) làm tăng ảnh hưởng gây độc trên huyết học nghiêm trọng của methotrexate.

Có bằng chứng cho thấy việc dùng đồng thời methotrexate và omeprazole gây kéo dài thời gian đào thải của methotrexate qua thận. Việc dùng đồng thời các thuốc ức chế bơm proton như omeprazole hoặc pantoprazole có thể gây tương tác thuốc. Đã có báo cáo về một trường hợp dùng kết hợp methotrexate với pantoprazole gây ức chế sự thải trừ ở thận của chất chuyển hóa 7-hydroxymethotrexate đi kèm với đau cơ và run.

Methotrexate có thể làm giảm thanh thải của theophylline, do đó nên theo dõi nồng độ theophylline khi dùng đồng thời với methotrexate. Nên tránh lạm dụng các loại đồ uống có chứa caffeine hoặc theophylline (ví dụ: cà phê, nước ngọt có chứa caffeine, trà đen) trong suốt quá trình điều trị do hiệu quả của methotrexate có thể giảm bởi có thể có tương tác giữa methotrexate và methylxanthines tại các thụ thể adenosine.

Cần lưu ý phòng tránh trước về các tương tác dược động học giữa methotrexate, các thuốc chống co giật (thường làm giảm nồng độ methotrexate trong máu) và 5-fluorouracil (làm tăng thời gian bán thải $t_{1/2}$ của 5-fluorouracil).

Việc dùng các thuốc gây mê oxide nitơ làm tăng ảnh hưởng của methotrexate lên sự chuyển hóa của folate, khiến tăng độc tính như ức chế tùy xương nghiêm trọng khó lường, viêm miệng và nhiễm độc thần kinh khi tiêm trong ống tủy sống. Mặc dù ảnh hưởng này có thể giảm bằng cách dùng calci folinate, nhưng cũng nên tránh dùng đồng thời các oxid của nitơ với methotrexate.

Colestyramine có thể làm tăng sự thải trừ ngoài thận của methotrexate do làm gián đoạn tuần hoàn ruột gan.

Nên xem xét sự thanh thải của methotrexate có thể bị chậm lại khi dùng kết hợp với các thuốc kim tế bào khác.

Việc sử dụng procarbazine trong quá trình trị liệu với methotrexate liều cao làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận.

Xạ trị trong quá trình dùng methotrexate có thể làm tăng nguy cơ hoại tử mô mềm hoặc xương.

Methotrexate làm tăng nồng độ của mercaptopurine trong huyết tương. Do đó, có thể cần điều chỉnh liều nếu dùng kết hợp methotrexate và mercaptopurine.

Tiêm vắc xin sống cho bệnh nhân đang được hóa trị liệu có thể gây ra những nhiễm trùng nặng và làm tử vong. Do những ảnh hưởng lên hệ miễn dịch, methotrexate có thể biến chất vắc xin và sai lệch kết quả xét nghiệm (các phương pháp ức chế miễn dịch để ghi lại phản ứng miễn dịch). Không được tiêm vắc xin sống trong quá trình trị liệu bằng methotrexate.

Các thuốc gây độc tế bào có thể làm giảm hấp thu phenytoin, từ đó làm giảm hiệu quả của phenytoin và làm tăng nguy cơ trầm trọng hơn các cơn co giật. Có thể có tăng độc tính hoặc mất hiệu quả của các thuốc gây độc tế bào do phenytoin làm tăng chuyển hóa gan.

Ciclosporin có thể tăng cường hiệu quả và độc tính của methotrexate. Một nguy cơ ức chế miễn dịch quá mức đi kèm với nguy cơ tăng sinh mô bạch huyết có thể xảy ra khi dùng phối hợp các thuốc này.

Phải hết sức thận trọng khi dùng kết hợp methotrexate với các thuốc điều hòa miễn dịch, đặc biệt trong trường hợp phẫu thuật chỉnh hình có sự nhạy cảm cao với nhiễm trùng.

Sử dụng đồng thời levetiracetam và methotrexate đã được báo cáo là làm giảm thanh thải methotrexate, dẫn đến tăng nồng độ của methotrexate trong máu hoặc kéo dài khả năng gây độc của thuốc. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ methotrexate và levetiracetam trong máu của bệnh nhân khi điều trị đồng thời hai thuốc này.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Nhìn chung, tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn được coi là có liên quan đến liều dùng, tần suất dùng thuốc, cách dùng và thời gian điều trị bằng methotrexate.

Nếu xảy ra tác dụng không mong muốn, có thể giảm liều hoặc ngừng điều trị; nếu cần thiết có thể áp dụng biện pháp điều trị thích hợp như dùng calci folinat.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của methotrexate là suy tủy và tổn thương niêm mạc gây biểu hiện loét miệng, giảm bạch cầu, buồn nôn và các rối loạn khác ở đường tiêu hóa. Các tác dụng không mong muốn thường có thể phục hồi và khỏi trong khoảng 2 tuần sau khi giảm liều đơn trị liệu hoặc tăng khoảng cách liều methotrexate và/hoặc dùng calcium folinat. Các tác dụng không mong muốn thường xảy ra khác bao gồm: khó chịu, mệt mỏi bất thường, ớn lạnh và sốt, chóng mặt và suy giảm khả năng miễn dịch chống lại các nhiễm khuẩn.

Methotrexate gây ra tác dụng không mong muốn hầu hết là ở liều cao và dùng liều lặp lại thường xuyên (như khi điều trị ung thư). Các tác dụng không mong muốn theo hệ cơ quan được ghi nhận như sau:

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Nhiễm trùng (nhiễm khuẩn đường hô hấp hoặc da)

Máu và hệ lympho: Giảm bạch cầu

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi

Tiêu hóa⁴: Viêm miệng, chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Gan-mật: Tăng transaminase (ASAT, ALAT)

Da và mô dưới da: Hồng ban, rụng tóc

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Nhiễm trùng cơ hội¹

U lành tính, ác tính và chưa xác định (kể cả u nang và polyp): U lympho

Máu và hệ lympho: Suy tủy⁵ (đặc biệt là khi dùng methotrexate liều cao) có biểu hiện là giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu (thường có thể hồi phục), thiếu máu.

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ

Mạch máu: Chảy máu cam

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phổi, viêm phổi/viêm phế nang kẽ cấp tính hoặc mạn tính (có thể gây tử vong) thường có liên quan đến giảm bạch cầu ái toan, xơ hóa phổi kẽ.

Da và mô dưới da: Ngứa, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc

Thận và tiết niệu: Suy thận, bệnh cầu thận

Sinh sản và tuyến vú: Loét âm đạo

Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Nhiễm Herpes zoster, nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu gây tử vong

Nội tiết: Đái tháo đường

Tâm thần: Trầm cảm, lú lẫn.

Thần kinh: Liệt nửa người (sau khi dùng liều cao hơn)

Mạch máu: Hạ huyết áp, biến cố huyết khối (huyết khối động mạch, huyết khối mạch não, huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tắc do huyết khối, thuyên tắc phổi).

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở, viêm họng², xơ hóa phổi

Tiêu hóa⁴: Viêm ruột, loét đường tiêu hóa (kể cả loét miệng) và xuất huyết tiêu hóa, viêm ruột non, ảnh hưởng của methotrexate lên niêm mạc ruột non đã dẫn đến kém hấp thu hoặc phình đại tràng gây độc

Gan-mật: Độc tính ở gan dẫn đến teo gan cấp, xơ gan, gan nhiễm mỡ, xơ hóa tĩnh mạch cửa, xơ gan hoặc tử vong thường sau khi dùng thuốc trong thời gian dài, viêm gan cấp.

Da và mô dưới da: Da tăng nhạy cảm với ánh sáng, mụn trứng cá, da mất sắc tố, mày đay, hồng ban đa dạng, tổn thương gây đau do vảy nến, loét trên da

Cơ xương và mô liên kết: Loãng xương, đau khớp, đau cơ, tăng các nốt dạng thấp

Sinh sản và tuyến vú: Giảm ham muốn tính dục, liệt dương, rối loạn kinh nguyệt

Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$)

Máu và hệ lympho: Suy giảm miễn dịch biến thiên phổ biến (*hypogammaglobulinaemia*), rối loạn tạo tế bào lympho (có thể hồi phục một phần)

Thần kinh: Kích động, rối loạn ngôn ngữ, bất lực ngôn ngữ (sau khi dùng thuốc liều cao hơn), hôn mê, dị cảm, giảm cảm giác

Mắt: Viêm kết mạc, nhìn mờ/giảm thị lực

Tim: Tràn dịch màng tim, viêm màng ngoài tim

Mạch máu: Viêm mạch

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phổi do *Pneumocystis carinii*, bệnh phổi tắc nghẽn mô kẽ mạn tính, viêm màng phổi, ho khan

Tiêu hóa⁴: Nôn ra máu

Da và mô dưới da: Giãn mao mạch, nhọt, khối tụ máu

Thận và tiết niệu: Thiếu niệu, tăng azote máu, viêm bàng quang, đái máu

Sinh sản và tuyến vú: Hình thành noãn hoặc tinh trùng bị khiếm khuyết, lượng tinh trùng thấp, vô sinh (có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc), xuất huyết âm đạo, vú to ở nam giới.

Chưa rõ tần suất

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Nhiễm trùng máu gây tử vong, viêm phổi do *Pneumocystiscarnii/jiroveci* và các nhiễm trùng phổi khác, tái phát nhiễm trùng mạn tính đã bất hoạt.

Máu và hệ lympho: Giảm 3 dòng huyết cầu, bệnh bạch cầu ái toan, thiếu máu hồng cầu khổng lồ, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, suy giảm miễn dịch, xuất huyết ở nhiều vị trí khác nhau, sưng hạch bạch huyết.

Miễn dịch: Phản ứng dị ứng, sốc phản vệ.

Tâm thần: Thay đổi tâm trạng, rối loạn nhận thức tinh vi thoáng qua, mất ngủ, rối loạn tâm thần

Thần kinh: Ngủ gà, mất điều hòa, co giật và liệt mềm (sau khi dùng liều cao hơn), cảm giác điều khiển bởi dây thần kinh sọ não bất thường, chóng mặt, bệnh não gan/bệnh não chất trắng, phù não, đau, suy nhược cơ, thay đổi vị giác (vị kim loại), hội chứng màng não, viêm màng não vô khuẩn, tê liệt.

Mắt: Bệnh võng mạc

Tai và ốc tai: ù tai

Tim: Thiếu máu cơ tim cục bộ, ép tim

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Phù phổi cấp (sau khi uống hoặc tiêm nội tủy mạc), hội chứng bao gồm đau do viêm màng phổi và dày màng phổi đã được báo cáo sau khi dùng liều cao, xơ phổi, xuất huyết màng phổi³, viêm màng phổi, đau trung thất, tràn dịch màng phổi, hen phế quản, liệt hô hấp.

Tiêu hóa⁴: Viêm niêm mạc, đau bụng, phân đen, viêm tụy, khó tiêu

Gan-mật: Tăng alkaline phosphatase và bilirubin, giảm albumin huyết tương, suy gan, viêm gan mạn tính tái hoạt động

Da và mô dưới da: Ngoại ban, ly móng, thay đổi sắc tố da, tăng sắc tố da, đốm xuất huyết, viêm mạch dị ứng, viêm tuyến mồ hôi mũ, viêm da dạng herpes, viêm móng dạng herpes, viêm quanh móng cấp tính, tróc da, viêm da tróc vảy.

Cơ xương và mô liên kết: Gãy xương do áp lực, hoại tử xương cầm (xảy ra sau rối loạn tạo tế bào lympho)

Thận và tiết niệu: Suy thận và đái máu có thể xảy ra sau khi dùng methotrexate, đặc biệt là sau khi dùng liều cao hoặc trong thời gian dài; loét bàng quang, rối loạn tiểu tiện, tiểu ít, protein niệu, mất cân bằng điện giải

Mang thai, hậu sản và chu kỳ sinh sản: Thai lưu, tổn thương phôi thai

Sinh sản và tuyến vú: Viêm âm đạo, khí hư

Toàn thân: Sốt, ớn lạnh, giảm sự lành vết thương, suy nhược, phù

Chấn thương, nhiễm độc và biến chứng: Tăng nguy cơ gặp phải phản ứng gây độc tính (hoại tử mô mềm, hoại tử vô mạch) trong giai đoạn xạ trị.

¹Có thể hồi phục. Methotrexate có thể gây ra hội chứng ly giải khối u ở những bệnh nhân có khối u phát triển nhanh.

²Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

³(đã được báo cáo đối với methotrexate dùng cho các chỉ định thấp khớp và các chỉ định có liên quan)

⁴Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở đường tiêu hóa thường dẫn đến phải giảm liều. Viêm miệng gây loét và tiêu chảy dẫn đến phải ngừng điều trị bằng methotrexate do nguy cơ viêm loét ruột và thủng ruột gây tử vong.

5 Suy tủy có thể dẫn đến giảm khả năng chống nhiễm trùng và nhiễm trùng huyết.

Hiện tượng thu hồi bức xạ (radiation recall phenomenon) đã được báo cáo ở cả da bị tổn thương do bức xạ và do mặt trời. Các tổn thương do vậy nên có thể nặng hơn khi tiếp xúc đồng thời với methotrexate và tia cực tím. Viêm da do bức xạ và cháy nắng có thể là triệu chứng thu hồi bức xạ.

Trong điều trị viêm khớp dạng thấp, bệnh phổi do methotrexate là một tác dụng không mong muốn nghiêm trọng có thể xảy ra cấp tính bất cứ thời điểm nào trong quá trình điều trị. Không phải lúc nào tình trạng này cũng có thể hồi phục hoàn toàn. Các triệu chứng về phổi (đặc biệt là ho khan, không có đờm) có thể dẫn đến phải ngừng điều trị và đánh giá cẩn thận.

Đã có báo cáo về bệnh não chất trắng sau dùng methotrexate đường tĩnh mạch liều cao hoặc dùng liều thấp sau khi xạ trị não - tùy sống.

Các báo cáo khác bao gồm kích ứng mắt, hình dạng tế bào hồng cầu bất thường (thường là nguyên hồng cầu khổng lồ), đái tháo đường, các thay đổi về chuyển hóa khác và đột tử liên quan đến hoặc do dùng methotrexate.

Trong một số ít trường hợp hiếm gặp, sau khi tiêm nội tủy mạc, đã quan sát thấy hội chứng ly giải khối u. Các đặc điểm bao gồm tăng kali máu, tăng acid uric máu và tăng phosphat máu kèm theo hạ calci máu; tổn thương thận và rối loạn nhịp tim có thể xảy ra.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết các ADR đều mất đi nếu được phát hiện sớm và xử trí kịp thời. Khi ADR nặng xảy ra, cần giảm liều dùng hoặc ngừng thuốc khi cần thiết. Nếu độc tính cấp xảy ra, có thể cho bệnh nhân sử dụng leucovorin (acid folinic).

Nếu xuất hiện tổn thương hoặc suy giảm đáng kể chức năng gan thì cần ngừng thuốc ít nhất 2 tuần.

Nếu giảm đáng kể tế bào bạch cầu hoặc tiểu cầu thì cần ngừng thuốc và cân nhắc truyền máu hoặc tiểu cầu. Bạch cầu giảm có thể dẫn đến nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn trở nên nặng hơn và cần điều trị bằng kháng sinh thích hợp.

Súc miệng luôn bằng dung dịch acid folinic làm giảm viêm miệng. Kiểm hóa nước tiểu và bù nước đầy đủ ít nhất 3 lít/ngày để tránh lắng đọng ở thận.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Các trường hợp quá liều, đôi khi gây tử vong, do uống liều methotrexate chỉ định với tần suất hàng ngày thay vì hàng tuần đã được báo cáo. Trong các trường hợp này, những triệu chứng thường được báo cáo là những phản ứng về huyết học và phản ứng trên đường tiêu hóa.

Độc tính của methotrexate ảnh hưởng chủ yếu đến các cơ quan tạo máu. Calci folinat có tác dụng trung hòa một cách có hiệu quả các độc tính tức thời của methotrexate. Việc điều trị bằng calci folinat tiêm tĩnh mạch nên được bắt đầu trong vòng một giờ sau khi dùng methotrexate. Liều của calci folinat ít nhất phải cao hơn liều của methotrexate đã dùng.

Các triệu chứng quá liều methotrexate chủ yếu giống với các tác dụng không mong muốn của thuốc nhưng nặng hơn.

Leucovorin là một thuốc giải độc đặc hiệu cho methotrexate. Sau khi đã lỡ dùng quá liều methotrexate, nên cấp cứu bằng leucovorin trong vòng một giờ với liều tương đương hoặc lớn hơn liều methotrexate đã dùng. Có thể tiêm bolus hoặc truyền tĩnh mạch leucovorin. Có thể bổ sung thêm các liều leucovorin nếu cần thiết. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận và có thể cần phải truyền máu, lọc thận.

Theo những kinh nghiệm sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường, quá liều methotrexate thường xảy ra khi dùng đường uống và tiêm trong ống tủy sống, mặc dù đã có báo cáo về quá liều khi dùng đường tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp.

Các trường hợp quá liều, đôi khi tử vong, đã được báo cáo do uống methotrexate nhầm với tần suất hàng ngày thay cho hàng tuần. Trong các trường hợp này, các triệu chứng thường được báo cáo là về huyết học và phản ứng ở đường tiêu hóa. Ví dụ: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm cả ba dòng tế bào máu, ức chế tủy xương, viêm niêm mạc, viêm miệng, loét miệng, buồn nôn, nôn mửa, loét đường tiêu hóa, xuất huyết đường tiêu hóa. Trong một số trường hợp, không có triệu chứng nào được báo cáo. Đã có những báo cáo về các trường hợp tử vong sau khi dùng quá liều kéo dài ở liều tự điều trị viêm khớp dạng thấp và vảy nến. Ở những trường hợp này, các biến cố như nhiễm trùng huyết hoặc sốc do nhiễm trùng huyết, suy thận và thiếu máu bất sản cũng đã được báo cáo.

Cách xử trí

Đối với những trường hợp quá liều nặng, việc bù nước và kiềm hóa nước tiểu có thể là cần thiết để ngăn cản việc kết tủa của methotrexate và/hoặc các chất chuyển hóa của nó trong ống thận. Cả thẩm phân máu và thẩm phân màng bụng đều đã được chứng minh là cải thiện sự thải trừ methotrexate. Sự thanh thải có hiệu quả của methotrexate đã được báo cáo với sự thẩm phân máu cấp và gián đoạn từng đợt bằng việc sử dụng máy thẩm tách high flux. Do nồng độ methotrexate trong huyết thanh có liên quan đến việc xác định chính xác liều lượng calci folinat cần dùng và thời gian điều trị.

Có thể ngừng các biện pháp điều trị quá liều methotrexate khi nồng độ methotrexate trong huyết thanh đã giảm xuống dưới 5×10^{-8} M (10).

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế miễn dịch.

Mã ATC: L04AX03.

Cơ chế tác dụng

Methotrexate là chất kháng acid folic và vị trí hoạt động chính của nó là enzym dihydrofolate reductase. Tác dụng chính của methotrexate là ức chế sinh tổng hợp DNA nhưng đồng thời cũng tác động trực tiếp lên sự tổng hợp protein và RNA. Methotrexate là một hoạt chất có tính đặc hiệu theo chu kỳ tế bào, tác dụng chính được định hướng trong suốt giai đoạn S của quá trình phân chia tế bào.

Việc ức chế enzym dihydrofolate reductase có thể được hồi phục bằng leucovorin (acid folinic; yếu tố citrovorum) và sự bảo vệ các mô bình thường có thể được thực hiện bằng cách dùng calci leucovorin đúng thời điểm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Khi dùng đường uống, sự hấp thu của methotrexate phụ thuộc nhiều vào liều sử dụng. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong vòng 1 - 2 giờ. Nhìn chung, ở liều thấp (≤ 30 mg/m²), methotrexate được hấp thu một cách nhanh chóng và hoàn toàn. Sinh khả dụng đường uống của methotrexate cao (80 - 100%) ở liều ≤ 30 mg/m². Methotrexate bão hòa hấp thu bắt đầu ở liều trên 30 mg/m² và hấp thu không hoàn toàn ở liều vượt quá 80 mg/m². Sau khi tiêm, nồng độ đỉnh trong

huyết thanh của methotrexate có thể thấy được trong một nửa giai đoạn này. Sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của methotrexate đạt được trong vòng 30 đến 60 phút.

Phân bố

Khoảng một nửa lượng methotrexate hấp thu được gắn kết một cách thuận nghịch với protein huyết thanh nhưng lại được phân bố dễ dàng trong các mô.

Chuyển hóa và thải trừ

Sự đào thải methotrexate diễn ra chủ yếu thông qua thận. Xấp xỉ 41% liều dùng được bài tiết ở dạng không đổi vào nước tiểu trong vòng 6 giờ đầu tiên, 90% trong vòng 24 giờ. Một phần nhỏ được bài tiết vào mật chứng tỏ có tuần hoàn ruột gan rõ rệt.

Thời gian bán thải là khoảng 3 - 10 giờ sau khi dùng liều thấp và 8 - 15 giờ sau khi dùng liều cao. Nếu chức năng thận bị suy giảm, nồng độ methotrexate trong huyết thanh và trong các mô có thể tăng lên nhanh chóng.

Methotrexate không xâm nhập vào dịch não tủy khi dùng cả đường uống và đường tiêm ở liều điều trị. Tuy nhiên, các nồng độ gây độc ($> 10^{-7}$ M) có thể đạt được trong dịch não tủy nếu dùng liều methotrexate liều cao (> 500 mg/m²). Khi chỉ định dùng thuốc với liều cao, nên sử dụng đường tiêm trong ống tủy sống.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng và tránh ẩm.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

BP

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD.

Plot No. G-17/1, MIDC, Tarapur, Boisar, Dist. Palghar 401506 Maharashtra State, Ấn Độ.

