



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HEMETREX INJ 25

Dung dịch tiêm hoặc tiêm truyền Methotrexate 25 mg/ml

THUỐC ĐỘC

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi ml dung dịch có chứa:

Hoạt chất:

Methotrexate..... 25 mg

Tá dược: Sodium chloride, sodium hydroxide, nước cất pha tiêm.

DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch tiêm hoặc tiêm truyền trong suốt, màu vàng đến vàng cam.

CHỈ ĐỊNH

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, điều trị dự phòng bệnh bạch cầu màng não, u lympho không Hodgkin, sarcoma xương, bệnh ung thư vú, ung thư đầu và cổ di căn hoặc tái phát, ung thư nhau thai và các bệnh nguyên bào nuôi tương tự, ung thư bàng quang tiết niệu tiến triển.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Cảnh báo

Phải điều chỉnh liều cẩn thận tùy thuộc vào diện tích bề mặt cơ thể nếu sử dụng methotrexate để điều trị các bệnh khối u.

Đã có báo cáo các trường hợp ngộ độc gây tử vong sau khi sử dụng liều lượng tính toán không chính xác. Nên thông báo đầy đủ về tác dụng độc hại cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe và bệnh nhân.

Nên bắt đầu điều trị hoặc thực hiện với sự tư vấn của bác sĩ có kinh nghiệm đáng kể trong điều trị kìm tế bào.

Methotrexate có thể tiêm bắp, tĩnh mạch, động mạch hoặc tủy sống. Liều lượng thường được tính trên m² diện tích bề mặt cơ thể hoặc trọng lượng cơ thể. Liều lớn hơn 100 mg methotrexate luôn yêu cầu sử dụng acid folinic sau đó (xem giải cứu bằng calci folinate).

Ứng dụng và liều khuyến cáo của methotrexate cho các chỉ định khác nhau rất khác nhau. Một số liều phổ biến sử dụng trong các chỉ định khác nhau được đưa ra dưới đây. Hiện tại không có liều nào trong số này có thể được xem là liệu pháp tiêu chuẩn. Vì ứng dụng và liều khuyến cáo của methotrexate ở liều cao và thấp khác nhau nên chỉ đưa ra các hướng dẫn được sử dụng phổ biến nhất. Nên tham khảo liều dùng, cách dùng và trình tự dùng thuốc từ các phác đồ hiện hành.

Methotrexate có thể được sử dụng ở liều thấp quy ước, liều trung bình, liều cao và đường tiêm tủy sống.

Liều thấp quy ước: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp một hoặc nhiều liều 15 – 50 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể mỗi tuần. 40 – 60 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể (đối với ung thư đầu và cổ) mỗi tuần một lần dưới dạng tiêm tĩnh mạch nhanh (bolus).

Liều trung bình: Liều duy nhất từ 100 mg/m² – 1.000 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể. Trong ung thư bàng quang và biểu mô tế bào vảy tiến triển, có thể sử dụng methotrexate liều trung bình lên đến 100 – 200 mg/m² (xem giải cứu bằng calci folinate).

Liều cao: Trong một số bệnh ác tính, bao gồm u lympho ác tính, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, sarcoma xương và ung thư nhau thai di căn, có thể sử dụng liều methotrexate 1.000 mg trở lên trên mỗi m² diện tích bề mặt cơ thể, dùng trong khoảng 24 giờ. Sử dụng acid folinic phải bắt đầu với liều 10 – 15 mg (6 – 12 mg/m²) trong 12 – 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị bằng methotrexate (tham khảo thêm về phác đồ điều trị, giải cứu bằng calci folinate).

Giải cứu bằng calci folinate

Vì chế độ liều calci folinate giải cứu phụ thuộc nhiều vào liều lượng và phương pháp sử dụng methotrexate liều trung bình hoặc liều cao, phác đồ điều trị methotrexate sẽ quy định chế độ liều giải cứu calci folinate. Do đó, tốt nhất nên tham khảo phác đồ điều trị methotrexate liều trung bình hoặc liều cao được áp dụng để biết liều dùng và cách dùng calci folinate.

Ngoài sử dụng calci folinate, các biện pháp đảm bảo thải trừ methotrexate nhanh chóng (duy trì lượng nước tiểu nhiều và kiểm hóa nước tiểu) là một phần không thể thiếu trong giải cứu bằng calci folinate. Nên theo dõi chức năng thận thông qua các phép đo creatinin huyết thanh hằng ngày.

Người lớn

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (ALL)

Ở liều thấp, methotrexate được dùng trong phạm vi phác đồ trị liệu kết hợp để duy trì sự thuyên giảm ở người lớn mắc bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Liều đơn bình thường nằm trong khoảng 20 – 40 mg/m² methotrexate. Liều duy trì cho ALL là 15 – 30 mg/m² một hoặc hai lần mỗi tuần. Những ví dụ khác:

- 3,3 mg/m² kết hợp với chất kìm tế bào khác mỗi ngày một lần trong 4 – 6 tuần.
- 2,5 mg/kg mỗi tuần.
- Phác đồ liều cao từ 1 đến 12 g/m² (IV 1 – 6 giờ) lặp lại sau mỗi 1 – 3 tuần.
- 20 mg/m² kết hợp với các chất kìm tế bào khác mỗi tuần một lần.

Ung thư vú

Phối hợp theo chu kỳ với cyclophosphamide, methotrexate và fluorouracil đã cho kết quả tốt khi dùng điều trị hỗ trợ cho phẫu thuật cắt bỏ vú tận gốc ở bệnh nhân ung thư vú nguyên phát có hạch bạch huyết ở nách dương tính. Liều methotrexate là tiêm tĩnh mạch 40 mg/m² vào ngày đầu tiên và ngày thứ tám của chu kỳ. Điều trị lặp lại trong khoảng thời gian 3 tuần. Methotrexate với liều tiêm tĩnh mạch 10 – 60 mg/m² có thể được đưa vào chế độ phối hợp theo chu kỳ với các thuốc gây độc tế bào khác trong điều trị ung thư vú giai đoạn cuối.

Sarcoma xương

Hóa trị hỗ trợ hiệu quả đòi hỏi phải sử dụng một số loại thuốc hóa trị liệu gây độc tế bào. Ngoài methotrexate liều cao kết hợp giải cứu bằng calci folinate, có thể dùng doxorubin, cisplatin và kết hợp bleomycin, cyclophosphamide và dactinomycin (BCD). Dùng methotrexate liều cao (8.000 – 12.000 mg/m²) mỗi tuần một lần. Nếu liều không đủ để đạt được nồng độ thực trong huyết thanh là 10⁻³ mol/l khi kết thúc truyền, có thể tăng liều lên 15 g/m² cho lần điều trị tiếp theo. Cần thiết giải cứu bằng calci folinate. Methotrexate cũng đã được sử dụng như là phương pháp điều trị duy nhất trong các trường hợp di căn của sarcoma xương.

Người cao tuổi

Nên cân nhắc giảm liều ở bệnh nhân cao tuổi do chức năng gan và thận suy giảm cũng như dự trữ folate thấp hơn xảy ra khi tuổi tác tăng lên.

Suy giảm chức năng thận

Nên sử dụng methotrexate thận trọng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Phải điều chỉnh phác đồ liều lượng theo độ thanh thải creatinin và nồng độ methotrexate huyết thanh.

- Nếu độ thanh thải creatinin (ml/phút) > 50, có thể dùng 100% liều methotrexate.
- Nếu độ thanh thải creatinin (ml/phút) là 20 – 50, có thể dùng 50% liều methotrexate.
- Nếu độ thanh thải creatinin (ml/phút) < 20, không nên dùng methotrexate.

Suy giảm chức năng gan

Nên sử dụng methotrexate hết sức thận trọng, nếu có, cho những bệnh nhân hiện tại hoặc tiền sử mắc bệnh gan nặng, đặc biệt khi nguyên nhân do rượu. Chống chỉ định dùng methotrexate nếu giá trị bilirubin > 5 mg/dl (85,5 micromol/l).

Trẻ em

Nên sử dụng methotrexate thận trọng ở trẻ em. Điều trị nên tuân theo các phác đồ điều trị hiện hành cho trẻ em.

Cách dùng:

Phải kiểm tra dung dịch bằng mắt thường trước khi sử dụng. Chỉ nên sử dụng dung dịch trong suốt và không có tiểu phân.

Chỉ sử dụng một lần. Nên loại bỏ bất kỳ dung dịch nào không sử dụng.

Dung dịch có thể được pha loãng thêm (trong khoảng nồng độ từ 1 mg/ml đến 10 mg/ml) bằng dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%.

Không được để methotrexate tiếp xúc với da hoặc niêm mạc. Trong trường hợp bị nhiễm bẩn, phải rửa sạch ngay lập tức phần tiếp xúc dưới vòi nước chảy liên tục trong ít nhất mười phút.

Phải áp dụng kỹ thuật vô trùng nghiêm ngặt trong quá trình pha chế. Cần thiết phải sử dụng găng tay, khẩu trang, kính an toàn và quần áo bảo hộ. Nên sử dụng tủ LAF có hướng dòng chảy thẳng đứng.

Phải tính đến bản chất gây độc tế bào của tác nhân này trong quá trình xử lý chất thải.

Bất kỳ thuốc không sử dụng hoặc chất thải đều phải được xử lý theo quy định của địa phương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với methotrexate hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Suy gan nặng.
- Lạm dụng rượu.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút)
- Tiền sử rối loạn tạo máu, như giảm sản tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu đáng kể.
- Nhiễm trùng nghiêm trọng, cấp tính hoặc mạn tính như bệnh lao và HIV.
- Loét khoang miệng và đang bị bệnh loét đường tiêu hóa đã biết.
- Cho con bú.
- Tiêm phòng đồng thời vắc-xin sống.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đã có báo cáo độc tính gây tử vong liên quan đến tiêm tĩnh mạch và tiêm tủy sống do tính toán sai liều. Cần đặc biệt thận trọng khi tính toán liều.

Do nguy cơ phản ứng độc hại nghiêm trọng (có thể gây tử vong), chỉ sử dụng methotrexate trong các bệnh ung thư đe dọa tính mạng. Đã có báo cáo các trường hợp tử vong trong quá trình điều trị khối u ác tính bằng methotrexate. Bác sĩ nên thông báo cho bệnh nhân về rủi ro của điều trị và bác sĩ cần theo dõi bệnh nhân liên tục.

Khả năng sinh sản

Đã có báo cáo methotrexate gây suy giảm khả năng sinh sản, giảm tinh trùng, rối loạn kinh nguyệt và vô kinh ở người trong quá trình điều trị và một thời gian ngắn sau khi ngừng điều trị, ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh và tạo trứng trong thời gian dùng thuốc

- tác dụng đường như có thể hồi phục khi ngừng điều trị.

Gây quái thai – Nguy cơ sinh sản

Methotrexate gây độc cho phôi thai, sảy thai và dị tật thai nhi ở người. Do đó, nên thảo luận với bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh con về những ảnh hưởng có thể xảy ra đối với sinh sản, sảy thai và dị tật bẩm sinh. Trong các chỉ định không liên quan đến ung thư, phải xác nhận bệnh nhân không mang thai trước khi sử dụng methotrexate 25 mg/ml. Nếu điều trị cho phụ nữ ở độ tuổi trưởng thành về tình dục, phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị và ít nhất sáu tháng sau đó.

Để được tư vấn về các biện pháp tránh thai dành cho nam giới, xem phần *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*.

Hội chứng tiêu khối u

Giống như các chất gây độc tế bào khác, methotrexate có thể gây ra hội chứng tiêu khối u ở bệnh nhân có khối u phát triển nhanh. Điều trị hỗ trợ thích hợp và các biện pháp được lý có thể ngăn ngừa hoặc giảm bớt các biến chứng như vậy.

Methotrexate và các NSAID

Đã có báo cáo ức chế tủy nghiêm trọng không mong đợi (kể cả tử vong), thiếu máu bất sản và độc tính trên đường tiêu hóa liên quan đến điều trị đồng thời với methotrexate (thường ở liều cao) và các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).

Điều trị đồng thời methotrexate và xạ trị có thể làm tăng nguy cơ hoại tử mô mềm và hoại tử xương.

Sử dụng methotrexate đường tiêm tủy sống và tĩnh mạch có thể dẫn đến viêm não cấp tính và bệnh não cấp tính, có thể dẫn đến tử vong. Bệnh nhân bị u lympho hệ thần kinh

trung ương quanh não thất được tiêm methotrexate vào nội tủy mạc đã phát triển thoát vị não.

Methotrexate và tràn dịch màng phổi/cổ trướng

Methotrexate được loại bỏ dần dần từ các khối dịch (ví dụ: tràn dịch màng phổi, cổ trướng). Điều này dẫn đến thời gian bán thải cuối cùng kéo dài và độc tính không mong muốn. Ở những bệnh nhân bị tích tụ nhiều dịch, nên dẫn lưu dịch trước khi bắt đầu điều trị và theo dõi nồng độ methotrexate trong huyết tương.

Nếu xảy ra viêm miệng, tiêu chảy, nôn ra máu hoặc phân đen, nên ngừng điều trị bằng methotrexate do nguy cơ viêm ruột xuất huyết hoặc tử vong do thủng ruột hoặc mất nước.

Các tình trạng thiếu acid folic có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc methotrexate.

Khi sử dụng đường tiêm tủy sống hoặc điều trị liều cao, không được trộn lẫn methotrexate với các dung dịch có chứa chất bảo quản.

Không khuyến cáo sử dụng dung dịch methotrexate có chứa chất bảo quản benzyl alcol cho trẻ sơ sinh. Đã có báo cáo hội chứng thờ hờn hờn dẫn đến tử vong ở trẻ sơ sinh sau khi điều trị theo đường tĩnh mạch bằng các dung dịch có chứa chất bảo quản benzyl alcol. Các triệu chứng bao gồm các vấn đề về hô hấp khởi phát nhanh, hạ huyết áp, nhịp tim chậm và trụy tim mạch.

Nhiễm trùng hoặc tình trạng miễn dịch

Phải sử dụng methotrexate hết sức thận trọng khi đang bị nhiễm trùng và thường chống chỉ định ở những bệnh nhân có biểu hiện ức chế đáp ứng miễn dịch hoặc khi tình trạng suy giảm miễn dịch được chứng minh bằng các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm.

Viêm phổi (trong một số trường hợp có thể dẫn đến suy hô hấp) có thể xảy ra. Nhiễm trùng cơ hội có khả năng gây tử vong bao gồm viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* có thể xảy ra khi điều trị bằng methotrexate. Khi một bệnh nhân có các triệu chứng về phổi, nên xem xét khả năng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*.

Tiêm phòng

Methotrexate có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm miễn dịch nên sự tạo miễn dịch sau khi tiêm vắc-xin có thể kém hiệu quả hơn khi điều trị bằng methotrexate. Cần đặc biệt thận trọng khi có các bệnh nhiễm trùng mạn tính, không hoạt động (ví dụ: *herpes zoster*, bệnh lao, viêm gan B hoặc C) do chúng có thể kích hoạt. Thường không khuyến khích tiêm phòng với vắc-xin virus sống.

Nhiễm độc da: Do nguy cơ nhiễm độc ánh sáng, bệnh nhân phải tránh ánh sáng mặt trời và nhà tắm nắng.

Theo dõi điều trị

Phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân đang điều trị bằng methotrexate để có thể phát hiện ngay tác dụng độc hại. Các phân tích trước khi điều trị phải bao gồm xét nghiệm công thức máu đầy đủ với số lượng tiểu cầu và công thức bạch cầu, enzym gan, xét nghiệm viêm gan B và C, xét nghiệm chức năng thận và chụp X-quang phổi. Tác dụng độc hại của methotrexate có thể xảy ra ngay cả với liều thấp và do đó, điều quan trọng là phải theo dõi bệnh nhân được điều trị cẩn thận. Hầu hết các tác dụng không mong muốn đều có thể hồi phục nếu được phát hiện sớm.

Sau khi bắt đầu điều trị hoặc khi có sự thay đổi về liều lượng, hoặc trong thời gian có nguy cơ tăng nồng độ methotrexate (ví dụ: trong tình trạng mất nước), nên tiến hành theo dõi.

Phải thực hiện sinh thiết tủy xương khi cần thiết.

Theo dõi nồng độ methotrexate trong huyết thanh có thể làm giảm đáng kể độc tính của methotrexate và cần thiết theo dõi định kỳ nồng độ methotrexate trong huyết thanh tùy thuộc vào liều lượng hoặc phác đồ điều trị.

Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu thường xảy ra từ 4 – 14 ngày sau khi dùng methotrexate. Trong một số ít trường hợp, giảm bạch cầu có thể tái phát sau 12 – 21 ngày sau khi dùng methotrexate. Chỉ nên tiếp tục điều trị bằng methotrexate nếu lợi ích vượt trội hơn nguy cơ suy tủy nặng.

Ức chế tạo máu: Ức chế tạo máu do methotrexate có thể xảy ra đột ngột và ở những liều dường như an toàn. Trong trường hợp có bất kỳ sự giảm đáng kể nào về bạch cầu hoặc tiểu cầu, phải ngừng điều trị ngay lập tức và tiến hành liệu pháp hỗ trợ thích hợp. Phải hướng dẫn bệnh nhân báo cáo tất cả các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý nhiễm trùng. Ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc gây độc cho máu (ví dụ: leflunomide), nên theo dõi chặt chẽ công thức máu và tiểu cầu.

Xét nghiệm chức năng gan: Cần đặc biệt chú ý đến thời điểm bắt đầu nhiễm độc gan. Không nên bắt đầu điều trị hoặc nên ngừng điều trị nếu có bất kỳ bất thường nào trong các xét nghiệm chức năng gan hoặc sinh thiết gan, hoặc nếu những điều này phát triển trong quá trình điều trị.

Những bất thường như vậy sẽ trở lại bình thường trong vòng hai tuần; sau đó, có thể tiếp tục điều trị theo quyết định của bác sĩ. Cần nghiên cứu thêm để xác định liệu các xét nghiệm hóa học gan liên tiếp hoặc propeptide của collagen loại III có thể phát hiện đầy đủ tình trạng nhiễm độc gan hay không. Đánh giá này nên phân biệt giữa bệnh nhân không có bất kỳ yếu tố rủi ro nào và bệnh nhân có yếu tố rủi ro, ví dụ: uống quá nhiều rượu trước đó, tăng men gan kéo dài, tiền sử bệnh gan, tiền sử gia đình mắc bệnh gan di truyền, đái tháo đường, béo phì và tiếp xúc trước đó với thuốc hoặc hóa chất gây độc cho gan và điều trị methotrexate kéo dài hoặc liều tích lũy từ 1,5 g trở lên.

Sàng lọc các enzym liên quan đến gan trong huyết thanh: Đã có báo cáo tăng tạm thời nồng độ transaminase lên gấp hai hoặc ba lần giới hạn trên của mức bình thường với tần suất 13 – 20%. Trong trường hợp tăng liên tục các enzym liên quan đến gan, nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Đái tháo đường phụ thuộc insulin

Nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin vì xơ gan và tăng transaminase có thể xảy ra.

Do tác dụng gây độc cho gan, không nên dùng thêm thuốc gây độc cho gan trong quá trình điều trị bằng methotrexate trừ khi thật cần thiết và nên tránh hoặc giảm đáng kể uống rượu. Nên theo dõi chặt chẽ hơn enzym gan ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc gây độc cho gan khác (ví dụ: leflunomide). Cũng nên xem xét điều tương tự nếu dùng đồng thời các thuốc gây độc cho máu.

U lympho ác tính có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng methotrexate liều thấp; trong trường hợp đó, phải ngừng sử dụng methotrexate. Nếu u lympho không tự hồi phục, cần phải khởi đầu điều trị độc tế bào.

Chức năng thận

Nên theo dõi điều trị methotrexate ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận thông qua xét nghiệm chức năng thận và phân tích nước tiểu, vì suy giảm chức năng thận làm giảm thải trừ methotrexate, có thể dẫn đến phản ứng phụ nghiêm trọng.

Trong trường hợp có thể suy thận (ví dụ ở bệnh nhân cao tuổi), cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Điều này đặc biệt áp dụng khi sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc ảnh hưởng đến bài tiết methotrexate gây tổn thương thận (ví dụ: thuốc kháng viêm không steroid) hoặc có khả năng dẫn đến rối loạn tạo máu. Mất nước cũng có thể làm tăng độc tính của methotrexate. Khuyến khích kiểm tra hóa nước tiểu và tăng lợi tiểu.

Hệ hô hấp

Đã có báo cáo viêm phổi kẽ cấp tính hoặc mạn tính, thường liên quan đến tăng bạch cầu ái toan trong máu, có thể xảy ra và tử vong. Các triệu chứng cần theo dõi bệnh nhân trong mỗi lần tái khám thường bao gồm khó thở, ho (đặc biệt là ho khan không có đờm) và sốt. Nên thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ viêm phổi và nên liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu họ bị ho hoặc khó thở dai dẳng.

Ngoài ra, đã có báo cáo xuất huyết phế nang phổi với methotrexate sử dụng trong bệnh thấp khớp và các chỉ định liên quan. Tác dụng này cũng có thể liên quan đến viêm mạch và các bệnh đi kèm khác. Nên xem xét điều tra kịp thời khi nghi ngờ xuất huyết phế nang phổi để xác định chẩn đoán.

Nên ngừng sử dụng methotrexate ở những bệnh nhân có các triệu chứng về phổi và nên tiến hành kiểm tra kỹ lưỡng (bao gồm cả chụp X-quang ngực) để loại trừ nhiễm trùng. Nếu nghi ngờ bệnh phổi do methotrexate gây ra, nên bắt đầu điều trị bằng corticosteroid và không nên bắt đầu lại điều trị bằng methotrexate.

Cần chẩn đoán các triệu chứng về phổi nhanh chóng và ngừng điều trị bằng methotrexate. Viêm phổi có thể xảy ra ở mọi liều lượng.

Các chế phẩm vitamin hoặc các sản phẩm khác có chứa acid folic, acid folinic hoặc các dẫn xuất của chúng có thể làm giảm hiệu quả của methotrexate.

Trẻ em

Nên sử dụng methotrexate thận trọng ở trẻ em. Điều trị nên tuân theo các phác đồ trị liệu hiện hành cho trẻ em. Đã có báo cáo độc tính thần kinh nghiêm trọng, thường biểu hiện bằng co giật toàn thân hoặc cục bộ với tần suất gia tăng bất ngờ ở trẻ em mắc bệnh bạch cầu cấp dòng lympho được điều trị bằng methotrexate tiêm tĩnh mạch liều trung bình (1 g/m²). Các bệnh nhân có triệu chứng thường được ghi nhận mắc bệnh não chất trắng và/hoặc vôi hóa vi mạch trên các nghiên cứu chẩn đoán hình ảnh.

Người cao tuổi

Do suy giảm chức năng gan và thận cũng như dự trữ acid folic giảm, nên cân nhắc dùng liều tương đối thấp cho bệnh nhân cao tuổi. Phải theo dõi những bệnh nhân này chặt chẽ để phát hiện sớm các dấu hiệu nhiễm độc.

Tá dược

Methotrexate 50 mg/2 ml chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi lọ, nghĩa là về cơ bản 'không có natri'.

Methotrexate 250 mg/10 ml chứa 47,4 mg natri (thành phần chính trong muối ăn) trong mỗi lọ, tương đương với 2,37% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn.

Methotrexate 500 mg/20 ml chứa 94,9 mg natri (thành phần chính trong muối ăn) trong mỗi lọ, tương đương với 4,74% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn.

Methotrexate 1000 mg/40 ml chứa 189,8 mg natri (thành phần chính trong muối ăn) trong mỗi lọ, tương đương với 9,49% khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn.

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

Phụ nữ có khả năng sinh con/Tránh thai ở nữ giới

Phụ nữ không được mang thai trong khi điều trị bằng methotrexate và phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị bằng methotrexate và ít nhất 6 tháng sau đó. Trước khi bắt đầu điều trị, phải thông báo cho phụ nữ có khả năng sinh con về nguy cơ dị tật liên quan đến methotrexate và phải loại trừ bất kỳ trường hợp nào đang mang thai một cách chắc chắn bằng cách thực hiện các biện pháp thích hợp, ví dụ: thử thai. Trong thời gian điều trị, nên lặp lại các xét nghiệm thử thai theo yêu cầu lâm sàng (ví dụ: sau bất kỳ khoảng thời gian không dùng biện pháp tránh thai nào). Phải tư vấn cho bệnh nhân nữ có khả năng sinh con về lập kế hoạch mang thai và tránh thai.

Tránh thai ở nam giới

Chưa biết liệu methotrexate có trong tinh dịch hay không. Đã chứng minh methotrexate gây độc gen trong các nghiên cứu trên động vật, do đó không thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ gây độc gen trên tế bào tinh trùng. Bằng chứng lâm sàng hạn chế không cho thấy nguy cơ dị tật hoặc sảy thai tăng lên sau khi người bố tiếp xúc với methotrexate liều thấp (dưới 30 mg/tuần). Đối với liều cao hơn, không có đủ dữ liệu để ước tính nguy cơ dị tật hoặc sảy thai sau khi người bố tiếp xúc với methotrexate.

Để phòng ngừa, bệnh nhân nam có hoạt động tình dục hoặc bạn tình nữ của họ nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị cho bệnh nhân nam và trong ít nhất 6 tháng sau khi ngừng methotrexate. Bệnh nhân nam không nên hiến tinh dịch trong khi điều trị hoặc trong 6 tháng sau khi ngừng methotrexate.

Thai kỳ

Chống chỉ định methotrexate trong thời kỳ mang thai với các trường hợp không liên quan đến ung thư. Nếu mang thai trong khi điều trị bằng methotrexate và cho đến sáu tháng sau đó, nên đưa ra lời khuyên y tế về nguy cơ tác dụng có hại đối với trẻ liên quan đến điều trị và nên thực hiện kiểm tra siêu âm để xác nhận sự phát triển bình thường của thai nhi. Trong các nghiên cứu trên động vật, methotrexate cho thấy độc tính sinh sản, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Đã chứng minh methotrexate gây quái thai cho người; đã có báo cáo gây chết thai, sảy thai và/hoặc các bất thường bẩm sinh (ví dụ: sọ mặt, tim mạch, hệ thần kinh trung ương và các chi liên quan).

Methotrexate là một chất gây quái thai mạnh ở người, tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên, hạn chế tăng trưởng trong tử cung và dị tật bẩm sinh trong trường hợp tiếp xúc trong thời kỳ mang thai.

- Đã có báo cáo sảy thai tự nhiên ở 42,5% phụ nữ mang thai điều trị bằng methotrexate liều thấp (dưới 30 mg/tuần), so với tỷ lệ được báo cáo là 22,5% ở những bệnh nhân mắc bệnh tương ứng điều trị bằng thuốc khác ngoài methotrexate.

- Dị tật bẩm sinh nghiêm trọng xảy ra ở 6,6% trường hợp sinh con sống ở phụ nữ điều trị bằng methotrexate liều thấp (dưới 30 mg/tuần) trong thời kỳ mang thai, so với khoảng 4% trường hợp sinh con sống ở những bệnh nhân mắc bệnh tương ứng điều trị bằng thuốc khác ngoài methotrexate.

Không có đủ dữ liệu về liều dùng methotrexate trong thời kỳ mang thai cao hơn 30 mg/tuần, nhưng dự kiến tỷ lệ sảy thai tự nhiên và dị tật bẩm sinh cao hơn, đặc biệt ở liều thường được sử dụng trong các chỉ định điều trị ung thư

Đã có báo cáo mang thai bình thường khi ngừng methotrexate trước khi thụ thai.

Khi sử dụng trong các chỉ định điều trị ung thư, không nên dùng methotrexate trong thời kỳ mang thai, đặc biệt là trong ba tháng đầu của thai kỳ. Trong từng trường hợp riêng lẻ, phải cân nhắc lợi ích của điều trị với nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi. Nếu sử dụng thuốc trong khi mang thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng methotrexate, nên thông báo ngay cho bệnh nhân về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Methotrexate phân bố vào sữa mẹ với lượng có thể gây rủi ro cho trẻ ngay cả ở liều điều trị. Do đó phải ngừng cho con bú trước khi điều trị bằng methotrexate.

Khả năng sinh sản

Methotrexate ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh và sinh trứng và có thể làm giảm khả năng sinh sản. Đã có báo cáo methotrexate gây giảm tinh trùng, rối loạn kinh nguyệt và vô kinh ở người. Những tác dụng này dường như có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị trong hầu hết các trường hợp. Trong các chỉ định điều trị ung thư, phụ nữ đang có kế hoạch mang thai nên tham khảo ý kiến của bác sĩ, nếu có thể, trước khi điều trị và nam giới nên tìm tư vấn về bảo quản tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị vì methotrexate có thể gây độc gen ở liều cao hơn.

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

Vì mệt mỏi và chóng mặt có thể xảy ra như một tác dụng không mong muốn nên khả năng phản ứng và phán đoán có thể bị suy giảm, điều này cần được tính đến, ví dụ như khi lái xe hoặc thực hiện công việc đòi hỏi độ chính xác cao.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Ciprofloxacin

Sự thải trừ methotrexate có thể giảm (tăng nguy cơ nhiễm độc).

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)

Không sử dụng các chế phẩm NSAID trước hoặc đồng thời với methotrexate liều cao dùng để điều trị các tình trạng như ung thư xương. Sử dụng đồng thời NSAID và methotrexate ở liều cao đã làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexate trong huyết thanh, dẫn đến tử vong do nhiễm độc nghiêm trọng về huyết học và đường tiêu hóa. Đã có báo

cáo các chế phẩm NSAID và salicylate làm giảm bài tiết methotrexate ở ống thận trong nghiên cứu động vật và có thể làm tăng độc tính của nó bằng cách tăng nồng độ methotrexate. Do đó, điều trị đồng thời NSAID và methotrexate liều thấp phải thực hiện một cách thận trọng.

Nitơ oxid

Sử dụng nitơ oxid làm tăng tác dụng của methotrexate đối với quá trình chuyển hóa folate, làm tăng độc tính như suy tủy và viêm miệng nghiêm trọng, không thể đoán trước và trong trường hợp sử dụng đường tiêm tủy sống sẽ làm tăng độc tính thần kinh nghiêm trọng, khó đoán. Trong khi tác dụng này có thể được giảm bớt bằng cách sử dụng calci folinate, nên tránh sử dụng đồng thời nitơ oxid và methotrexate.

Leflunomide

Methotrexate kết hợp với leflunomide có thể làm tăng nguy cơ giảm toàn thể huyết cầu.

Probenecid

Sự vận chuyển qua ống thận bị giảm bởi probenecid, và phải tránh sử dụng cùng với methotrexate.

Penicillin

Penicillin có thể làm giảm độ thanh thải thận của methotrexate. Đã quan sát thấy độc tính về huyết học và đường tiêu hóa khi kết hợp với methotrexate liều cao và thấp.

Kháng sinh đường uống

Kháng sinh đường uống như tetracycline, chloramphenicol và kháng sinh phổ rộng không hấp thu có thể làm giảm hấp thu methotrexate ở ruột hoặc cản trở chu kỳ gan ruột bằng cách ức chế hệ vi khuẩn đường ruột và do đó ức chế quá trình chuyển hóa methotrexate của vi khuẩn. Trong một số trường hợp cá biệt, đã có báo cáo trimethoprim/sulfamethoxazole làm tăng tình trạng suy tủy ở những bệnh nhân điều trị bằng methotrexate, có thể là do giảm bài tiết ở ống thận và/hoặc tăng thêm tác dụng kháng folate.

Thuốc hóa trị

Có thể quan sát thấy sự gia tăng độc tính trên thận khi dùng methotrexate liều cao kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu có khả năng gây độc cho thận (ví dụ: cisplatin).

Xạ trị

Dùng đồng thời methotrexate và xạ trị có thể làm tăng nguy cơ hoại tử mô mềm và hoại tử xương.

Cytarabine

Điều trị đồng thời cytarabine và methotrexate có thể làm tăng nguy cơ mắc các tác dụng phụ nghiêm trọng về thần kinh, từ đau đầu đến tê liệt, hôn mê và các cơn giống đột quy.

Thuốc gây độc cho gan

Chưa nghiên cứu nguy cơ tăng độc tính trên gan khi dùng methotrexate đồng thời với các thuốc gây độc cho gan khác. Tuy nhiên, đã có báo cáo nhiễm độc gan trong những trường hợp như vậy. Phải theo dõi cẩn thận bệnh nhân điều trị đồng thời với các thuốc đã biết có tác dụng gây độc cho gan (ví dụ: leflunomide, azathioprine, sulfasalazine, retinoids) về các dấu hiệu của bất kỳ sự gia tăng độc tính nào đối với gan.

Theophylline

Methotrexate có thể làm giảm độ thanh thải của theophylline. Do đó, phải theo dõi nồng độ theophylline trong quá trình điều trị đồng thời với methotrexate.

Mercaptopurine

Methotrexate làm tăng hàm lượng mercaptopurine trong huyết tương. Do đó, có thể cần điều chỉnh liều khi kết hợp methotrexate và mercaptopurine.

Thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương

Methotrexate liên kết một phần với albumin huyết thanh. Các loại thuốc liên kết mạnh khác như salicylate, phenylbutazone, phenytoin và sulfonamide có thể làm tăng độc tính của methotrexate bằng cách thay thế ở vị trí gắn.

Furosemide

Dùng đồng thời furosemide và methotrexate có thể làm tăng nồng độ methotrexate do ức chế cạnh tranh bài tiết ở ống thận.

Vitamin

Các chế phẩm vitamin có chứa acid folic hoặc các dẫn xuất của nó có thể làm giảm đáp ứng với methotrexate dùng toàn thân, tuy nhiên tình trạng thiếu acid folic có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc methotrexate.

Thuốc ức chế bơm proton

Dữ liệu tài liệu chỉ ra rằng sử dụng đồng thời thuốc ức chế bơm proton và methotrexate, đặc biệt ở liều cao, có thể dẫn đến nồng độ methotrexate và/hoặc chất chuyển hóa của nó trong huyết tương tăng cao và kéo dài, có thể dẫn đến ngộ độc methotrexate.

Tương kỵ

Sản phẩm bị kết tủa hoặc đục ngay lập tức khi kết hợp với nồng độ nhất định của droperidol, heparin natri, metoclopramide hydrochloride, ranitidine hydrochloride trong ống tiêm.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Điều trị quy ước và liều cao

Tần suất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều dùng, thời gian tiếp xúc và cách dùng thuốc, nhưng đã ghi nhận tác dụng phụ ở mọi liều lượng và có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong quá trình điều trị. Hầu hết các tác dụng không mong muốn đều có thể hồi phục khi được phát hiện ở giai đoạn đầu. Khi các phản ứng nghiêm trọng xảy ra, nên giảm liều hoặc ngừng điều trị và tiến hành các biện pháp thích hợp. Nếu điều trị lại bằng methotrexate, nên thực hiện một cách thận trọng sau khi xem xét đầy đủ về nhu cầu dùng thuốc tiếp theo. Cần tăng cường cảnh giác đối với bất kỳ sự tái phát độc tính nào.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất bao gồm viêm loét miệng, giảm bạch cầu, buồn nôn và đầy bụng. Các tác dụng không mong muốn khác thường được báo cáo là cảm thấy không khỏe, mệt mỏi bất thường, ớn lạnh và sốt, chóng mặt, giảm khả năng chống nhiễm trùng. Điều trị bằng acid folic trong quá trình điều trị liều cao có thể chống lại hoặc làm giảm bớt một số tác dụng không mong muốn.

Nên ngừng điều trị tạm thời nếu có dấu hiệu giảm bạch cầu.

Quy ước sau được sử dụng để phân loại các tác dụng không mong muốn theo tần suất: Rất thường gặp (ADR \geq 1/10), thường gặp (1/100 \leq ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 \leq ADR

< 1/100), hiếm gặp ($1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10\ 000$) và chưa rõ tần suất.

Rất thường gặp

- Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, viêm và loét niêm mạc miệng và cổ họng (đặc biệt là trong 24 – 48 giờ đầu sau khi dùng methotrexate). Viêm miệng, khó tiêu.
- Gan mật: Tăng enzym liên quan gan (ALAT, ASAT, phosphatase kiềm và bilirubin).

Thường gặp

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: *Herpes zoster*.
- Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu.
- Hệ thần kinh: Đau đầu, mệt mỏi, buồn ngủ.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Biến chứng phổi do viêm phế nang kẽ/viêm phổi và tử vong liên quan (không phụ thuộc vào liều lượng và thời gian điều trị methotrexate). Các triệu chứng điển hình có thể là: đau toàn thân; ho khan, khó chịu; khó thở tiến triển thành khó thở khi nghỉ, đau ngực, sốt. Nếu nghi ngờ có các biến chứng như vậy, phải ngừng điều trị bằng methotrexate ngay lập tức và phải loại trừ nhiễm trùng (bao gồm cả viêm phổi).
- Tiêu hóa: Tiêu chảy (đặc biệt là trong 24 – 48 giờ đầu sau khi dùng methotrexate).
- Da và tổ chức dưới da: Ngoại ban, ban đỏ, ngứa.

Ít gặp

- Máu và hệ bạch huyết: Giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, rối loạn tạo máu.
- Hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ, viêm mạch dị ứng.
- Hệ thần kinh: Chóng mặt, lú lẫn, trầm cảm, cơn động kinh, co giật, bệnh não.
- U lành tính, ác tính và chưa xác định (bao gồm u nang và polyp): Các trường hợp ung thư hạch riêng lẻ đã giảm trong một số trường hợp sau khi ngừng điều trị bằng methotrexate.
- Mạch máu: Viêm mạch.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Xơ phổi.
- Tiêu hóa: Xuất huyết và loét đường tiêu hóa, viêm tụy.
- Gan mật: Phát triển gan nhiễm mỡ, xơ hóa và xơ gan (xảy ra thường xuyên mặc dù được theo dõi thường xuyên, giá trị enzym gan bình thường), biến chứng tiểu đường, giảm albumin huyết thanh.
- Da và tổ chức dưới da: Mày đay, nhạy cảm ánh sáng, tăng sắc tố da, rụng tóc, tăng các nốt thấp khớp, *Herpes zoster*, tổn thương đau của màng vảy nến; phản ứng độc nghiêm trọng: viêm mạch, ban da dạng herpes, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell).
- Cơ xương khớp và mô liên kết: Loãng xương, đau khớp, đau cơ.
- Thận và tiết niệu: Viêm và loét bàng quang (có thể tiểu ra máu), tiểu khó.
- Vú và hệ sinh sản: Viêm và loét âm đạo.
- Toàn thân và tại chỗ: Phản ứng dị ứng nghiêm trọng tiến triển thành sốc phản vệ.

Hiếm gặp

- Tim: Viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng ngoài tim, chèn ép màng ngoài tim.
- Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

- Hệ thần kinh: Suy giảm thị lực nghiêm trọng, thay đổi tâm trạng, liệt, ảnh hưởng đến khả năng nói bao gồm rối loạn vận ngôn và mất ngôn ngữ, bệnh tủy sống.
- Mắt: Rối loạn thị giác, mờ mắt.
- Mạch máu: Hạ huyết áp, các phản ứng do huyết khối tắc mạch (bao gồm huyết khối động mạch, huyết khối não, viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối tĩnh mạch võng mạc, thuyên tắc phổi).
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm họng, ngừng thở, hen phế quản.
- Tiêu hóa: Viêm nướu, viêm ruột, phân đen (phân có máu), kém hấp thu.
- Gan mật: Viêm gan cấp và nhiễm độc gan.
- Da và tổ chức dưới da: Tăng thay đổi sắc tố ở móng tay, mụn trứng cá, đốm xuất huyết, bầm máu, ban đỏ đa dạng, phát ban đỏ ở da.
- Cơ xương khớp và mô liên kết: Gãy xương do căng thẳng.
- Thận và tiết niệu: Suy thận, thiếu niệu, vô niệu, tăng ure huyết, tăng acid uric máu, tăng nồng độ creatinin và ure huyết thanh.
- Dinh dưỡng và chuyển hóa: Đái tháo đường.

Rất hiếm gặp

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng máu, nhiễm trùng cơ hội (có thể gây tử vong trong một số trường hợp), nhiễm trùng do *Cytomegalovirus*.
- Máu và hệ bạch huyết: Các đợt trầm trọng của suy tủy xương, thiếu máu bất sản, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan và giảm bạch cầu trung tính, rối loạn tăng sinh bạch huyết.
- Hệ miễn dịch: Ức chế miễn dịch, giảm gamma globulin máu.
- Tâm thần: Mất ngủ, rối loạn chức năng nhận thức.
- Hệ thần kinh: Đau, suy nhược cơ hoặc dị cảm tứ chi, nhược cơ, thay đổi vị giác (vị kim loại), bệnh màng não (tê liệt, nôn mửa), viêm màng não vô trùng cấp tính.
- Mắt: Viêm kết mạc, bệnh võng mạc, mù/mất thị lực thoáng qua, phù quanh hốc mắt, viêm bờ mi, tràn nước mắt, sợ ánh sáng.
- U lành tính, ác tính và chưa xác định (bao gồm u nang và polyp): Hội chứng tiêu khối u.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*, khó thở, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Đã quan sát thấy nhiễm trùng bao gồm viêm phổi. Tràn dịch màng phổi.
- Tiêu hóa: Thở huyết (nôn ra máu), chứng to đại tràng nhiễm độc.
- Gan mật: Tái kích hoạt viêm gan mạn tính, thoái hóa gan cấp tính. Hơn nữa, cũng đã quan sát thấy viêm gan do *Herpes simplex* và suy gan.
- Da và tổ chức dưới da: Bệnh nhọt, giãn mao mạch, viêm quanh móng cấp tính. Ngoài ra, bệnh Nocardia, bệnh nấm histoplasma và cryptococcus và *Herpes simplex* lan tỏa đã được báo cáo. Viêm mạch dị ứng, viêm tuyến mồ hôi.
- Thận và tiết niệu: Protein niệu.
- Vú và hệ sinh sản: Mất ham muốn tình dục, liệt dương, giảm tinh trùng, rối loạn kinh nguyệt, tiết dịch âm đạo, vô sinh, vú to ở nam giới.
- Toàn thân và tại chỗ: Sốt, vết thương chậm lành.

Chưa rõ tần suất

- Máu và hệ bạch huyết: Chảy máu, tụ máu.
- Tâm thần: Rối loạn tâm thần.
- Mạch máu: Phù não, đốm xuất huyết.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Phù phổi cấp.
- Tiêu hóa: Chứng to đại tràng nhiễm độc.
- Gan mật: Rối loạn trao đổi chất.
- Da và tổ chức dưới da: Tróc da/viêm da tróc vảy, hoại tử da.
- Cơ xương khớp và mô liên kết: Hoại tử xương hàm (thứ phát sau rối loạn tăng sinh bạch huyết).

Các tác dụng không mong muốn sau đây cũng đã được báo cáo, nhưng chưa rõ tần suất: Viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (bao gồm cả các trường hợp có thể hồi phục), thai chết lưu, tổn thương thai nhi, sảy thai.

Nhiễm độc cơ quan toàn thân

U lympho

U lympho ác tính có thể thuyên giảm sau khi ngừng điều trị bằng methotrexate có thể xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị liều thấp và do đó có thể không cần điều trị gây độc tế bào. Nên ngừng sử dụng methotrexate trước và bắt đầu điều trị thích hợp nếu u lympho không thoái hóa.

Huyết học

Methotrexate có thể ức chế tạo máu và gây thiếu máu, thiếu máu bất sản, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và/hoặc giảm tiểu cầu. Phải sử dụng methotrexate thận trọng cho bệnh nhân mắc bệnh ác tính và các yếu tố cơ bản ảnh hưởng đến quá trình tạo máu. Khi điều trị các bệnh ung thư, chỉ nên điều trị bằng methotrexate nếu lợi ích tiềm năng lớn hơn nguy cơ ức chế tủy.

Phổi

Bệnh phổi do methotrexate, bao gồm viêm phổi kẽ cấp tính hoặc mạn tính, là một biến chứng nguy hiểm tiềm ẩn, có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong quá trình điều trị. Tác dụng không mong muốn này đã được báo cáo ở liều thấp và không phải lúc nào cũng hồi phục hoàn toàn. Đã có báo cáo tử vong. Các dấu hiệu liên quan đến phổi hoặc các triệu chứng như ho khan, không có đờm, sốt, đau ngực, khó thở, giảm oxy máu và thâm nhiễm trên X-quang phổi, hoặc viêm phổi không đặc hiệu xảy ra liên quan đến điều trị bằng methotrexate, có thể cho thấy tổn thương nghiêm trọng tiềm ẩn và yêu cầu ngừng điều trị và điều tra cẩn thận. Những thay đổi ở phổi có thể xảy ra ở mọi liều lượng. Phải loại trừ khả năng nhiễm trùng (bao gồm cả viêm phổi).

Tiêu hóa

Nếu nôn mửa, tiêu chảy hoặc viêm miệng xảy ra, dẫn đến mất nước, phải ngừng điều trị bằng methotrexate cho đến khi bệnh nhân hồi phục. Viêm ruột xuất huyết và tử vong do thủng ruột có thể xảy ra. Phải sử dụng methotrexate hết sức thận trọng ở những bệnh nhân bị loét dạ dày tá tràng hoặc viêm loét đại tràng. Có thể ngăn ngừa hoặc giảm bớt viêm miệng bằng nước súc miệng chứa acid folic.

Gan

Methotrexate liên quan đến nguy cơ tiềm ẩn gây viêm gan cấp tính và nhiễm độc gan mạn tính (xơ hóa và xơ gan). Độc tính mạn tính có khả năng gây tử vong và thường xảy ra sau khi sử dụng lâu dài (thường sau 2 năm trở lên) và sau tổng liều tích lũy lớn hơn 1,5 g. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân vậy nên, độc tính trên gan tỷ lệ thuận với liều tích lũy và tăng lên do nghiện rượu, thừa cân, đái tháo đường và tuổi tác.

Suy giảm enzym gan thoáng qua thường thấy sau khi điều trị bằng methotrexate và thường không cần phải điều chỉnh điều trị. Các giá trị gan bất thường hiện có và/hoặc giảm albumin huyết thanh có thể cho thấy tình trạng nhiễm độc gan nghiêm trọng. Methotrexate đã gây ra sự tái kích hoạt nhiễm trùng viêm gan B và làm trầm trọng thêm nhiễm trùng viêm gan C, trong một số trường hợp dẫn đến tử vong. Một số trường hợp tái kích hoạt viêm gan B đã xảy ra sau khi ngừng methotrexate. Nên thực hiện các xét nghiệm lâm sàng và phòng thí nghiệm để điều tra bất kỳ sự xuất hiện nào của bệnh gan ở những bệnh nhân bị nhiễm viêm gan B hoặc C trước đó. Dựa trên những cuộc điều tra này, điều trị bằng methotrexate có thể không phù hợp với một số bệnh nhân.

Trong trường hợp chức năng gan bị suy giảm, tác dụng không mong muốn của methotrexate (đặc biệt là viêm miệng) có thể trầm trọng hơn.

Thận

Methotrexate có thể gây tổn thương thận dẫn đến suy thận cấp. Chức năng thận có thể bị suy giảm trầm trọng hơn sau khi điều trị liều cao đến mức sự bài tiết methotrexate bị ức chế, do đó có thể xảy ra ngộ độc methotrexate toàn thân. Để ngăn ngừa suy thận, nên kiểm tra hóa nước tiểu và uống đủ nước (ít nhất 3 lít/ngày). Nên đo nồng độ methotrexate trong huyết thanh và chức năng thận.

Da

Các phản ứng da nghiêm trọng, trong một số trường hợp có thể gây tử vong, bao gồm hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), hội chứng Stevens-Johnson và ban đỏ đa dạng đã được báo cáo trong vòng vài ngày sau khi điều trị bằng methotrexate bằng đường uống, tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc tùy sống với liều đơn hoặc liều lặp lại. Viêm da do phóng xạ và cháy nắng có thể tái phát sau khi sử dụng methotrexate.

Hệ thần kinh trung ương

Đã có báo cáo về bệnh não chất trắng sau khi điều trị bằng methotrexate đường tĩnh mạch ở những bệnh nhân đã trải qua xạ trị toàn não – tủy. Độc tính thần kinh nghiêm trọng, thường biểu hiện bằng co giật toàn thân hoặc cục bộ đã được báo cáo với tần suất gia tăng bất ngờ ở trẻ em mắc bệnh bạch cầu cấp dòng lympho điều trị bằng methotrexate đường tĩnh mạch với liều cao vừa phải (1 g/m²). Các bệnh nhân có triệu chứng thường mắc bệnh não chất trắng và/hoặc vô hóa vi mạch khi kiểm tra bằng tia X.

Đã có báo cáo bệnh não chất trắng mạn tính ở những bệnh nhân điều trị bằng methotrexate liều cao lặp đi lặp lại cùng với acid folinic, ngay cả khi không có xạ trị toàn não đồng thời. Ngừng điều trị bằng methotrexate không phải lúc nào cũng dẫn đến hồi phục hoàn toàn. Đã có báo cáo bệnh não chất trắng ở những bệnh nhân điều trị bằng viên nén methotrexate.

Đã quan sát thấy một hội chứng thần kinh cấp tính thoáng qua ở những bệnh nhân đang điều trị liều cao. Các biểu hiện của hội chứng thần kinh này có thể bao gồm hành vi bất

thường, các triệu chứng cảm giác vận động khu trú bao gồm mù thoáng qua và phản xạ bất thường. Chưa rõ nguyên nhân chính xác.

Đã có báo cáo các trường hợp tác dụng phụ về thần kinh từ đau đầu đến tê liệt, hôn mê và các cơn giống đột quỵ chủ yếu ở trẻ em và thanh thiếu niên dùng thuốc đồng thời với cytarabine.

Điều trị đường tủy sống

Độc tính thần kinh bán cấp thường hồi phục sau khi ngừng methotrexate.

Hệ cơ quan	Thường gặp (<1/100)
Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi	Đau đầu, viêm màng nhện do hóa chất, nhiễm độc thần kinh bán cấp, bệnh não chất trắng hoại tử hủy myelin
Tiêu hóa	Buồn nôn và nôn
Toàn thân và tại chỗ	Sốt

Viêm màng nhện do hóa chất, có thể xảy ra vài giờ sau khi tiêm methotrexate vào nội tủy mạc, đặc trưng bởi đau đầu, đau lưng, cứng cổ, nôn, sốt, viêm màng não và tăng bạch cầu trong dịch não tủy tương tự như viêm màng não do vi khuẩn. Viêm màng nhện thường biến mất trong vòng vài ngày.

Nhiễm độc thần kinh bán cấp, phổ biến sau khi tiêm nhiều lần vào nội tủy mạc, chủ yếu ảnh hưởng đến các chức năng vận động trong não hoặc tủy sống. Liệt/liệt hai chi, với sự tham gia của một hoặc nhiều rễ thần kinh cột sống, liệt tứ chi, rối loạn chức năng tiểu não, liệt dây thần kinh sọ và co giật động kinh có thể xảy ra.

Bệnh não chất trắng hoại tử hủy myelin có thể xảy ra vài tháng hoặc vài năm sau khi bắt đầu điều trị đường tủy sống. Tình trạng này đặc trưng bởi sự suy giảm thần kinh tiến triển với khởi phát âm thầm, nhầm lẫn, khó chịu và buồn ngủ. Cuối cùng có thể xảy ra sa sút trí tuệ nghiêm trọng, rối loạn vận ngôn, mất điều hòa, co cứng, co giật và hôn mê. Tình trạng này có thể gây tử vong.

Bệnh não chất trắng xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân đã sử dụng một lượng lớn methotrexate đường tiêm tủy sống kết hợp với xạ trị toàn não và/hoặc methotrexate sử dụng đường toàn thân.

Phải theo dõi các dấu hiệu nhiễm độc thần kinh (viêm màng não, liệt tạm thời hoặc vĩnh viễn, bệnh não) sau khi tiêm methotrexate vào nội tủy mạc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm về quá liều nói chung có liên quan đến điều trị bằng đường uống và tủy sống, mặc dù đã có báo cáo về quá liều liên quan đến đường tĩnh mạch và tiêm bắp.

Các báo cáo về quá liều đường uống thường là do vô tình uống hằng ngày thay vì hằng tuần. Các triệu chứng thường được báo cáo sau khi uống quá liều bao gồm các triệu chứng và dấu hiệu gặp ở liều dược lý, đặc biệt là các phản ứng về huyết học và đường tiêu hóa như giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, suy tủy, viêm niêm mạc, viêm miệng, loét miệng, buồn nôn, nôn, loét đường tiêu hóa, xuất huyết dạ dày. Trong một số trường hợp không có triệu chứng nào được báo cáo. Đã có báo cáo về các trường hợp tử vong liên quan đến quá liều.

Trong những trường hợp này cũng có báo cáo về các tình trạng liên quan đến nhiễm trùng máu hoặc sốc nhiễm trùng, suy thận và thiếu máu bất sản.

Các triệu chứng phổ biến nhất của quá liều đường tiêm tùy sống là các triệu chứng thần kinh trung ương bao gồm đau đầu, buồn nôn và nôn, cơn động kinh hoặc co giật và bệnh não nhiễm độc cấp tính. Trong một số trường hợp, không có triệu chứng nào được báo cáo. Đã có báo cáo về trường hợp tử vong sau khi tiêm quá liều. Trong những trường hợp này cũng có báo cáo về thoát vị tiểu não kèm theo tăng áp lực nội sọ và bệnh não nhiễm độc.

Xử trí

Điều trị bằng thuốc giải độc: Nên dùng acid folic theo đường tiêm với liều ít nhất bằng liều methotrexate và nên dùng bất kỳ khi nào có thể trong vòng một giờ. Acid folic được chỉ định để giảm thiểu độc tính và chống lại tác dụng của quá liều methotrexate. Điều trị bằng acid folic nên bắt đầu càng sớm càng tốt. Khoảng thời gian giữa sử dụng methotrexate và thời điểm bắt đầu sử dụng acid folic càng dài thì tác dụng ức chế độc tính của acid folic càng thấp.

Cần theo dõi nồng độ methotrexate trong huyết thanh để có thể xác định liều acid folic tối ưu và thời gian điều trị.

Trong trường hợp quá liều nghiêm trọng, có thể cần bù nước và kiềm hóa nước tiểu để ngăn ngừa lắng đọng methotrexate và/hoặc các chất chuyển hóa của nó trong ống thận. Cả chạy thận nhân tạo tiêu chuẩn và thẩm phân phúc mạc đều không làm tăng thải trừ methotrexate. Có thể tiến hành chạy thận nhân tạo khẩn cấp, ngắt quãng với sử dụng thiết bị thẩm tách có độ thẩm thấu cao đối với trường hợp ngộ độc methotrexate.

Quá liều đường tiêm tùy sống có thể yêu cầu các biện pháp hỗ trợ toàn thân tích cực như sử dụng toàn thân acid folic liều cao, kiềm hóa và tăng lượng nước tiểu, dẫn lưu dịch não tủy cấp tính và tưới máu não thất thất lưng.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống chuyển hóa.

Mã ATC: L01BA01.

Methotrexate là một chất đối kháng acid folic có tác dụng kìm tế bào. Methotrexate ức chế quá trình chuyển đổi acid folic thành acid tetrahydrofolic do hợp chất này có ái lực với enzym dihydrofolate reductase cao hơn cơ chất acid folic tự nhiên. Kết quả là quá trình tổng hợp DNA và hình thành tế bào mới bị ức chế. Methotrexate đặc hiệu cho pha S. Các mô tăng sinh tích cực như tế bào ác tính, tủy xương, tế bào thai nhi, biểu mô và niêm mạc miệng và niêm mạc ruột nói chung nhạy cảm với methotrexate nhất.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi dùng đường tĩnh mạch, nồng độ đỉnh của methotrexate trong huyết thanh đạt được sau khoảng 0,5 – 1 giờ. Có sự khác biệt lớn giữa quần thể và các cá thể, đặc biệt là với các liều lặp lại. Sự bão hòa hấp thu qua đường uống xảy ra ở liều trên 30 mg/m². Khoảng một nửa lượng methotrexate được hấp thu liên kết với protein huyết tương, nhưng sự liên kết này có thể đảo ngược và methotrexate dễ dàng khuếch tán vào tế bào, có thể tìm thấy ở dạng polyglutamate với nồng độ cao nhất đạt được ở gan, lá lách và thận, và có thể được giữ lại trong vài tuần hoặc vài tháng. Methotrexate cũng đi vào dịch

não tùy ở mức độ thấp hơn. Thời gian bán thải khoảng 3 – 10 giờ khi điều trị liều thấp và khoảng 8 – 15 giờ khi điều trị liều cao. Thải trừ khỏi huyết tương qua ba pha và phần lớn methotrexate được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 01 lọ x 2 ml.

Hộp 01 lọ x 10 ml.

Hộp 01 lọ x 20 ml.

Hộp 01 lọ x 40 ml.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Nên sử dụng ngay sau khi mở nắp.

Dung dịch sau khi pha loãng phải được sử dụng ngay. Nếu không được sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trong quá trình sử dụng trước khi dùng thuốc là trách nhiệm của người sử dụng. Tuy nhiên, dung dịch đã được chứng minh ổn định về mặt vật lý và hóa học lên đến 24 giờ ở 2 – 8°C.

Cơ sở sản xuất:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.