

Rx KLEVATOR 2.5 MG TABLETS

(Viên nén methotrexat 2,5mg)



THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất: Methotrexat 2,5mg (dưới dạng dinatri methotrexat)

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ:

Dạng bào chế: Viên nén

Mô tả: Viên nén không bao, hình tròn màu vàng, một mặt có chữ ORN57, một mặt có rãnh giữa.

CHỈ ĐỊNH

- Viêm khớp dạng thấp ở người lớn.
- Bệnh vẩy nến nghiêm trọng, không đáp ứng đầy đủ với phương pháp điều trị khác như quang trị liệu, PUVA và retinoids, bệnh viêm khớp vẩy nến nặng ở người lớn.
- Điều trị duy trì trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 3 tuổi trở lên.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Methotrexat chỉ nên được kê đơn bởi các bác sĩ có chuyên môn về việc sử dụng methotrexat và hiểu biết đầy đủ về các rủi ro của phương pháp điều trị bằng methotrexat.

Cảnh báo quan trọng liên quan đến liều lượng methotrexat:

Trong điều trị các bệnh thấp khớp, bệnh vẩy nến hoặc viêm khớp vẩy nến nặng, chỉ dùng methotrexat **1 lần 1 tuần**. Sai sót về liều lượng khi sử dụng methotrexat có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong. Vui lòng đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng này.

Bác sĩ kê đơn phải đảm bảo rằng bệnh nhân hoặc người chăm sóc của họ sẽ có thể tuân thủ chế độ điều trị 1 lần 1 tuần.

Phải chỉ ra rõ ràng cho bệnh nhân rằng để điều trị các bệnh thấp khớp, bệnh vẩy nến hoặc viêm khớp vẩy nến nặng **chỉ được sử dụng methotrexat 1 lần 1 tuần**.

Bác sĩ kê đơn cần ghi rõ ngày uống thuốc trên đơn thuốc.

Sự thải trừ methotrexat bị giảm ở những bệnh nhân có khoảng phân bố thứ ba (cổ trướng, tràn dịch màng phổi). Những bệnh nhân này cần được theo dõi đặc biệt cẩn thận về độc tính và yêu cầu giảm liều hoặc trong một số trường hợp cần ngừng sử dụng methotrexat.

Viêm khớp dạng thấp

Liều thông thường là 7,5 - 15 mg 1 lần 1 tuần. Lịch dùng có thể được điều chỉnh dần dần để đạt được đáp ứng tối ưu nhưng không được vượt quá tổng liều hàng tuần là 25 mg. Liều vượt quá 20 mg mỗi tuần có thể làm tăng đáng kể độc tính, đặc biệt là ức chế tủy xương. Sau đó, nên giảm liều đến liều thấp nhất có thể có hiệu quả mà trong hầu hết các trường hợp mức liều này đạt được trong vòng 6 tuần.

Bệnh vảy nến

Trước khi bắt đầu điều trị, nên cho bệnh nhân dùng thử liều 2,5–5,0 mg để loại trừ các tác dụng không mong muốn. Sau 1 tuần nếu các xét nghiệm thích hợp là bình thường, có thể bắt đầu điều trị. Liều thông thường là 7,5–15 mg uống 1 lần 1 tuần. Khi cần thiết, tổng liều hàng tuần có thể được tăng lên đến 25 mg. Liều vượt quá 20 mg mỗi tuần có thể làm tăng đáng kể độc tính, đặc biệt là ức chế tủy xương. Sau đó, nên giảm liều đến liều thấp nhất có hiệu quả tùy theo đáp ứng điều trị mà trong hầu hết các trường hợp mức liều này đạt được trong vòng 4- 8 tuần.

Bệnh nhân cần được thông báo đầy đủ về những rủi ro liên quan và bác sĩ lâm sàng nên đặc biệt chú ý đến khả năng nhiễm độc gan bằng cách thực hiện các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexat và lặp lại những xét nghiệm này trong quá trình điều trị. Mục đích của liệu pháp là giảm liều xuống mức thấp nhất có thể với thời gian dùng thuốc dài nhất có thể. Việc sử dụng methotrexat có thể cho phép điều trị tại chỗ.

Kìm tế bào

Liều dùng trong bệnh bạch cầu cấp dòng lympho

Methotrexat liều thấp được sử dụng trong điều trị duy trì bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em từ 3 tuổi trở lên, thanh thiếu niên và người lớn trong các phác đồ phức tạp kết hợp với các thuốc kìm tế bào khác. Việc điều trị nên tuân theo các phác đồ điều trị hiện hành.

Liều duy nhất được chấp nhận phổ biến nằm trong khoảng 20-40 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể và thường được tiêm 1 lần 1 tuần.

Nếu methotrexat được sử dụng kết hợp trong các phác đồ hóa trị, liều lượng nên tính đến bất kỳ độc tính chồng chéo nào với các thuốc khác.

Liều lượng cao hơn nên được dùng đường tiêm.

Trẻ em

Cần thận trọng khi sử dụng methotrexat ở trẻ em. Việc điều trị nên tuân theo các phác đồ điều trị hiện hành cho trẻ em.

Liều lượng thường dựa trên diện tích bề mặt cơ thể của bệnh nhân và liều duy trì trong thời gian điều trị lâu dài.

Không khuyến cáo sử dụng methotrexat cho trẻ em dưới 3 tuổi vì không có đủ dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn cho độ tuổi này.

Đối tượng đặc biệt

Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi

Cần thận trọng khi sử dụng methotrexat ở bệnh nhân cao tuổi, nên cân nhắc giảm liều do suy giảm chức năng gan và thận cũng như dự trữ folat thấp hơn xảy ra khi tuổi tác tăng lên.

Bệnh nhân suy thận:

Cần thận trọng khi sử dụng methotrexat ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Liều nên được điều chỉnh như sau:

Khuyến nghị về liều lượng

Độ thanh thải creatinin (ml / phút)	Liều lượng
≥ 60	100 %
30–59	50 %
<30	Methotrexat không được sử dụng

Bệnh nhân suy gan:

Cần thận trọng khi sử dụng methotrexat ở bệnh nhân có tiền sử hoặc đang bị bệnh gan nặng, đặc biệt nếu bệnh này liên quan đến rượu. Chống chỉ định methotrexat ở những bệnh nhân bị suy giảm đáng kể chức năng gan.

Sử dụng ở bệnh nhân có khoảng phân bố thứ ba (tràn dịch màng phổi, cổ trướng)

Cần giảm liều vì thời gian bán thải của methotrexat có thể kéo dài đến 4 lần so với thời gian bán thải bình thường ở những bệnh nhân có khoảng phân bố thứ ba, trong một số trường hợp có thể phải ngừng sử dụng methotrexat.

Lưu ý đặc biệt

Nếu thay đổi từ đường uống sang đường tiêm, có thể phải giảm liều do sinh khả dụng thay đổi. Việc bổ sung acid folic hoặc acid folinic có thể được xem xét theo các hướng dẫn điều trị hiện hành.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với methotrexat hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Suy giảm đáng kể chức năng gan.
- Nghiện rượu.
- Suy giảm đáng kể chức năng thận.
- Rối loạn về máu đã có từ trước, chẳng hạn như giảm sản tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu đáng kể.
- Nhiễm khuẩn cấp tính hoặc mãn tính nặng và các hội chứng suy giảm miễn dịch.
- Viêm miệng, loét khoang miệng và bệnh loét đường tiêu hóa.
- Phụ nữ cho con bú.
- Trong khi điều trị bằng methotrexat, không được thực hiện đồng thời tiêm phòng vắc xin sống.
- Chống chỉ định với phụ nữ mang thai trong các chỉ định không phải ung thư

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Liều dùng trong điều trị viêm khớp dạng thấp, vảy nến và viêm khớp vảy nến nghiêm trọng:

Phải chỉ ra rõ ràng cho bệnh nhân rằng để điều trị các bệnh thấp khớp, bệnh vảy nến hoặc viêm khớp vảy nến nặng **chỉ được sử dụng methotrexat 1 lần 1 tuần.**

Bác sĩ kê đơn cần ghi rõ ngày uống thuốc trên đơn thuốc.

Bác sĩ kê đơn phải đảm bảo rằng bệnh nhân hoặc người chăm sóc của họ sẽ có thể tuân thủ chế độ điều trị 1 lần 1 tuần. Bệnh nhân nên được hướng dẫn về tầm quan trọng của việc tuân thủ chế độ uống mỗi tuần một lần.

Cảnh báo

Methotrexat chỉ được sử dụng bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong hóa trị liệu chống chuyển hóa. Không nên sử dụng đồng thời với các thuốc chống thấp khớp có thể làm thay đổi bệnh (DMARDs) gây độc cho gan hoặc gây độc cho máu (ví dụ như leflunomid).

Do khả năng gây tử vong hoặc các phản ứng nhiễm độc nghiêm trọng, bệnh nhân cần được bác sĩ thông báo đầy đủ về những rủi ro liên quan và được giám sát liên tục. Bệnh nhân phải được theo dõi thích hợp trong quá trình điều trị để có thể phát hiện và đánh giá các dấu hiệu của tác dụng phụ hoặc phản ứng có hại có thể xảy ra với thời gian chậm trễ nhất.

Đặc biệt theo dõi chặt chẽ bệnh nhân được chỉ định sau khi xạ trị (đặc biệt là vùng chậu), suy giảm chức năng của hệ thống tạo máu (ví dụ, sau khi xạ trị hoặc hóa trị), tình trạng suy giảm chung cũng như ở người cao tuổi và ở trẻ rất nhỏ.

Do khả năng xảy ra các phản ứng nhiễm độc nghiêm trọng hoặc thậm chí gây tử vong, bệnh nhân cần được bác sĩ điều trị thông báo đầy đủ về các rủi ro liên quan (bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng ban đầu của nhiễm độc) và các biện pháp an toàn được khuyến nghị. Bệnh nhân cần được thông báo rằng họ phải thông báo cho bác sĩ ngay lập tức nếu có bất kỳ triệu chứng quá liều nào xảy ra và các triệu chứng của quá liều cần được theo dõi (bao gồm cả các xét nghiệm thông thường).

Liều vượt quá 20 mg/tuần có thể làm tăng độc tính đáng kể, đặc biệt là suy tủy xương.

Do sự bài tiết chậm của methotrexat ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, họ nên được điều trị đặc biệt thận trọng và chỉ với liều lượng thấp của methotrexat.

Cần thận trọng khi sử dụng methotrexat ở bệnh nhân bị bệnh gan nặng, đặc biệt nếu bệnh này liên quan đến rượu.

Khả năng sinh sản và sự sinh sản

Khả năng sinh sản

Methotrexat đã được báo cáo là gây suy giảm khả năng sinh sản, giảm tinh trùng, rối loạn kinh nguyệt và vô kinh ở người trong thời gian điều trị và trong một thời gian ngắn sau khi ngừng điều trị, ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh và sinh trứng trong thời gian dùng thuốc - những tác dụng này có thể hồi phục khi ngừng điều trị.

Gây quái thai - Nguy cơ sinh sản

Methotrexat gây độc cho phôi thai, sảy thai và dị tật thai nhi ở người. Do đó, các tác động có thể có trên sinh sản, sảy thai và dị tật bẩm sinh nên được thảo luận với bệnh nhân nam và nữ trong độ tuổi sinh sản. Khi điều trị cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, thì phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và ít nhất sáu tháng sau đó.

Các xét nghiệm khuyến cáo và các biện pháp an toàn

- Trước khi bắt đầu điều trị hoặc tiếp tục điều trị sau thời gian hồi phục

Công thức máu toàn phần có phân biệt công thức máu và tiểu cầu, men gan, bilirubin, albumin huyết thanh, chụp X-quang ngực và xét nghiệm chức năng thận. Nếu có chỉ định lâm sàng, cần loại trừ bệnh lao và viêm gan B, C.

- *Trong quá trình điều trị*

Các xét nghiệm dưới đây phải được thực hiện hàng tuần trong hai tuần đầu tiên, sau đó hai tuần một lần trong một tháng; sau đó, tùy thuộc vào số lượng bạch cầu và sự ổn định của bệnh nhân, ít nhất mỗi tháng một lần trong sáu tháng tiếp theo và sau đó ít nhất ba tháng một lần.

Cần cân nhắc tăng tần suất theo dõi khi tăng liều. Đặc biệt, bệnh nhân cao tuổi nên được theo dõi trong khoảng thời gian ngắn để phát hiện các dấu hiệu nhiễm độc sớm.

- Khám miệng và họng để tìm những thay đổi của niêm mạc.

- Công thức máu toàn phần có phân biệt công thức máu và tiểu cầu. Ức chế tạo máu do methotrexat có thể xảy ra đột ngột và với liều lượng rõ ràng là an toàn. Nên ngừng điều trị ngay lập tức nếu bất kỳ sự sụt giảm nghiêm trọng nào về số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu xảy ra và áp dụng liệu pháp hỗ trợ thích hợp. Bệnh nhân cần thông báo tất cả các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý nhiễm khuẩn cho bác sĩ. Cần theo dõi chặt chẽ công thức máu và tiểu cầu ở những bệnh nhân đồng thời dùng các thuốc gây độc cho máu (ví dụ như leflunomid).

- Các xét nghiệm chức năng gan - cần đặc biệt chú ý đến sự xuất hiện của nhiễm độc gan. Không nên bắt đầu điều trị hoặc nên ngừng điều trị nếu có những bất thường dai dẳng hoặc đáng kể trong các xét nghiệm chức năng gan, các xét nghiệm không xâm lấn khác về xơ gan, hoặc sinh thiết gan. Tăng transaminase tạm thời lên hai hoặc ba lần giới hạn trên của mức bình thường đã được báo cáo ở bệnh nhân với tần suất 13-20%. Tăng men gan liên tục và/hoặc giảm albumin huyết thanh có thể là dấu hiệu của nhiễm độc gan nghiêm trọng. Trong trường hợp tăng men gan dai dẳng, cần cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Các thay đổi mô học, xơ hóa và hiếm hơn là xơ gan có thể không xảy ra trước các xét nghiệm chức năng gan bất thường. Có những trường hợp xơ gan mà transaminase là bình thường. Vì vậy, các phương pháp chẩn đoán không xâm lấn để theo dõi tình trạng gan nên được xem xét, bên cạnh các xét nghiệm chức năng gan. Sinh thiết gan nên được xem xét trên cơ sở cá thể hóa có tính đến các bệnh đi kèm, tiền sử bệnh của bệnh nhân và các rủi ro liên quan đến sinh thiết. Các yếu tố nguy cơ gây nhiễm độc gan bao gồm uống quá nhiều rượu, tăng men gan liên tục, tiền sử bệnh gan, tiền sử gia đình mắc bệnh gan di truyền, đái tháo đường, béo phì và trước đó đã tiếp xúc với thuốc hoặc hóa chất gây độc cho gan và điều trị bằng methotrexat kéo dài.

Không nên dùng thêm các thuốc có hại với gan trong khi điều trị bằng methotrexat trừ khi thật cần thiết. Nên tránh uống rượu. Cần theo dõi chặt chẽ men gan ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc có hại với gan khác.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin, vì trong khi điều trị bằng methotrexat, xơ gan tiến triển trong một số trường hợp riêng biệt mà không có bất kỳ sự gia tăng transaminase nào.

- Theo dõi chức năng thận

Cần theo dõi chức năng thận bằng các xét nghiệm chức năng thận và phân tích nước tiểu. Nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng, nên giảm liều methotrexat. Nếu độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, không nên điều trị bằng methotrexat.

Không nên bắt đầu điều trị với liều cao vừa phải và liều cao của methotrexat khi giá trị pH nước tiểu dưới 7,0. Độ kiềm hóa của nước tiểu phải được kiểm tra bằng cách theo dõi pH lặp lại (giá trị lớn hơn hoặc bằng 6,8) trong ít nhất 24 giờ đầu tiên sau khi bắt đầu sử dụng methotrexat.

- Kiểm tra đường hô hấp - bệnh nhân phải được theo dõi các triệu chứng của rối loạn chức năng phổi và thực hiện các xét nghiệm chức năng phổi nếu cần thiết. Các triệu chứng liên quan đến phổi (đặc biệt là ho khan, không có đờm) hoặc viêm phổi không đặc hiệu xảy ra trong khi điều trị bằng methotrexat có thể là dấu hiệu của tổn thương nguy hiểm tiềm ẩn và cần phải ngừng điều trị cũng như theo dõi cẩn thận. Mặc dù biểu hiện lâm sàng có thể thay đổi, nhưng bệnh nhân mắc các bệnh phổi do methotrexat thường bị sốt, ho, khó thở hoặc giảm oxy máu. Chụp X-quang phổi phải được thực hiện để có thể loại trừ nhiễm khuẩn. Viêm phổi kẽ cấp tính hoặc mãn tính, thường kết hợp với tăng bạch cầu ái toan trong máu, có thể xảy ra và tử vong đã được báo cáo. Cần thông báo cho bệnh nhân về các nguy cơ mắc bệnh viêm phổi và bệnh nhân nên liên hệ ngay với bác sĩ trong trường hợp bị ho dai dẳng hoặc khó thở kéo dài.

Ngoài ra, xuất huyết phế nang phổi đã được báo cáo khi dùng methotrexat trong các chỉ định điều trị thấp khớp và liên quan. Biến cố này cũng có thể liên quan đến viêm mạch và các bệnh đi kèm khác. Cần xem xét kiểm tra kịp thời khi nghi ngờ có xuất huyết phế nang phổi để xác định chẩn đoán.

Nên ngừng dùng methotrexat ở những bệnh nhân có các triệu chứng về phổi và tiến hành kiểm tra ngay lập tức (bao gồm cả chụp X-quang phổi) để loại trừ nhiễm khuẩn và khối u. Nếu nghi ngờ mắc bệnh phổi do methotrexat, nên bắt đầu điều trị bằng corticosteroid và không nên bắt đầu lại điều trị bằng methotrexat.

Các triệu chứng về phổi cần được chẩn đoán nhanh chóng và ngừng điều trị bằng methotrexat. Các bệnh phổi do methotrexat gây ra như viêm phổi có thể xảy ra cấp tính và bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị, không phải lúc nào cũng có thể hồi phục hoàn toàn và đã được ghi nhận ở tất cả các liều (kể cả liều thấp 7,5 mg/tuần).

Nhiễm khu cơ hội có thể xảy ra trong khi điều trị bằng methotrexat, bao gồm cả viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*, cũng có thể gây tử vong. Nếu bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng ở phổi, cần xem xét khả năng bị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*.

Cần đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng phổi.

Cũng cần đặc biệt thận trọng khi có các bệnh nhiễm khuẩn mãn tính không hoạt động (ví dụ như herpes zoster, bệnh lao, viêm gan B hoặc C) vì có thể xảy ra sự kích hoạt các bệnh nhiễm khuẩn này.

- Suy thận và bệnh nhân có nguy cơ suy thận

Do methotrexat được thải trừ chủ yếu qua thận, nên nồng độ trong máu có thể tăng lên khi có suy thận, điều này có thể dẫn đến các phản ứng có hại nghiêm trọng.

Nếu có khả năng bị suy thận (ví dụ ở người cao tuổi), việc theo dõi nên diễn ra trong khoảng thời gian ngắn hơn. Điều này đặc biệt áp dụng khi dùng đồng thời với các thuốc ảnh hưởng đến việc

thải trừ methotrexat, hoặc gây tổn thương thận (ví dụ: NSAID) hoặc có thể dẫn đến suy giảm chức năng tạo máu.

Nếu có các yếu tố nguy cơ như rối loạn chức năng thận, bao gồm cả suy thận nhẹ, thì không nên dùng kết hợp NSAID. Mất nước cũng có thể làm tăng độc tính của methotrexat. (Xem phần theo dõi chức năng thận)

- Hệ thống miễn dịch

Do ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch, methotrexat có thể làm giảm phản ứng với vaccin và ảnh hưởng đến kết quả của các xét nghiệm miễn dịch. Không nên tiêm vaccin sống khi đang điều trị bằng methotrexat.

- U lympho ác tính

U lympho ác tính có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng methotrexat liều thấp, trong trường hợp đó phải ngừng điều trị. Nếu các khối u bạch huyết không tự thoái triển, phải bắt đầu điều trị bằng thuốc độc tế bào.

- Tràn dịch màng phổi hoặc cổ trướng

Tràn dịch màng phổi và cổ trướng nên được dẫn lưu trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexat.

- Các tình trạng gây mất nước như nôn mửa, tiêu chảy hoặc viêm miệng

Các tình trạng gây mất nước như nôn mửa, tiêu chảy hoặc viêm miệng có thể làm tăng độc tính do nồng độ hoạt chất tăng lên. Trong trường hợp này, phải ngừng điều trị bằng methotrexat cho đến khi các triệu chứng biến mất.

Điều quan trọng là phải xác định bất kỳ sự gia tăng nào về nồng độ hoạt chất trong vòng 48 giờ sau khi điều trị, nếu không có thể xảy ra ngộ độc methotrexat không hồi phục.

Tiêu chảy và viêm loét miệng có thể là dấu hiệu của tác dụng độc hại và cần ngừng điều trị, nếu không có thể xảy ra viêm ruột xuất huyết và tử vong do thủng ruột. Sau khi xuất hiện nôn ra máu, phân có màu đen hoặc máu trong phân, phải ngừng điều trị.

- Bổ sung acid folic

Nếu nhiễm độc methotrexat cấp tính xảy ra, bệnh nhân có thể phải điều trị bằng acid folinic. Ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh vẩy nến, bổ sung acid folic hoặc acid folinic có thể làm giảm độc tính của methotrexat, chẳng hạn như các triệu chứng tiêu hóa, viêm miệng, rụng tóc và tăng men gan.

Nên kiểm tra nồng độ vitamin B12 trước khi bắt đầu bổ sung acid folic, đặc biệt là ở người lớn trên 50 tuổi, vì lượng acid folic có thể che giấu sự thiếu hụt vitamin B12.

- Các chế phẩm vitamin

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 methotrexat.

- Viêm da và cháy nắng

Viêm da do bức xạ và cháy nắng có thể xuất hiện trở lại trong khi điều trị bằng methotrexat (phản ứng nhắc lại). Các tổn thương vẩy nến có thể trở nên trầm trọng hơn khi chiếu tia UV và dùng đồng thời với methotrexat.

- Nhiễm độc da

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

- Bệnh não gan/ bệnh não chất trắng

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

- Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML)

Các trường hợp bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng methotrexat, phần lớn là kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch khác. PML có thể gây tử vong và cần được xem xét trong chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch với các triệu chứng thần kinh mới khởi phát hoặc xấu đi.

- Cảnh báo về tá dược lactose

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần 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 trong độ tuổi sinh sản/ tránh thai ở phụ nữ

Phụ nữ không được có thai trong quá trình điều trị bằng methotrexat và phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị bằng methotrexat và ít nhất 6 tháng sau đó.

Trước khi bắt đầu điều trị, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải được thông báo về nguy cơ dị tật liên quan đến methotrexat và bất kỳ trường hợp mang thai nào chắc chắn phải được loại trừ bằng các biện pháp thích hợp, ví dụ như thử thai. Trong quá trình điều trị, các xét nghiệm xác định mang thai nên được lặp lại theo yêu cầu lâm sàng (ví dụ sau bất kỳ khoảng trống nào của biện pháp tránh thai). Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản phải được tư vấn về kế hoạch tránh thai.

Tránh thai ở nam giới

Người ta không biết liệu methotrexat có trong tinh dịch hay không. Methotrexat đã được chứng minh là 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. Dữ liệu lâm sàng không đủ để cho thấy nguy cơ dị tật hoặc sảy thai tăng lên sau khi người mẹ tiếp xúc với methotrexat liều thấp (dưới 30 mg/ tuần). Đối với liều cao hơn, không có đủ dữ liệu để ước tính rủi ro dị tật hoặc sảy thai sau khi người mẹ tiếp xúc với methotrexat.

Như các biện pháp phòng ngừa, bệnh nhân nam có quan hệ tình dục hoặc bạn tình nữ của họ được khuyến cáo sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và ít nhất 6 tháng sau khi ngừng sử dụng methotrexat. Nam giới không nên hiến tặng tinh dịch trong khi điều trị hoặc trong 6 tháng sau khi ngừng sử dụng methotrexat.

Thai kỳ

Methotrexat được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai trong các chỉ định không phải ung thư. Nếu có thai trong thời gian điều trị với methotrexat và trong sáu tháng sau khi ngừng sử dụng methotrexat, bệnh nhân cần được tư vấn y tế về nguy cơ bất lợi đối với thai nhi khi điều trị và nên thực hiện siêu âm kiểm tra để xác nhận sự phát triển bình thường của thai nhi.

Trong các nghiên cứu trên động vật, methotrexat đã cho thấy độc tính đối với sinh sản, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Methotrexat đã được chứng minh là có thể gây quái thai cho người; đã có các báo cáo về việc gây chết thai, sảy thai và/ hoặc các bất thường bẩm sinh (liên quan đến sọ mặt, tim mạch, hệ thần kinh trung ương và các chi). Methotrexat là một chất gây quái thai mạnh ở người, làm tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên, hạn chế sự phát triển trong tử cung và dị tật bẩm sinh nếu tiếp xúc trong thai kỳ.

- Sảy thai tự phát đã được báo cáo ở 42,5% phụ nữ mang thai được điều trị bằng methotrexat liều thấp (dưới 30 mg/ tuần), so với tỷ lệ được báo cáo là 22,5% ở những bệnh nhân mắc bệnh được điều trị bằng thuốc khác không phải methotrexat.

- Dị tật bẩm sinh nghiêm trọng xảy ra ở 6,6% số trẻ sinh ra còn sống ở phụ nữ tiếp xúc với điều trị bằng methotrexat liều thấp (dưới 30 mg/ tuần) trong thời kỳ mang thai, so với khoảng 4% trẻ sinh ra còn sống ở những bệnh nhân mắc bệnh được điều trị bằng thuốc khác không phải methotrexat. Không có đủ dữ liệu về việc phơi nhiễm với methotrexat trong thai kỳ cao hơn 30 mg/ tuần, nhưng dự kiến tỷ lệ sảy thai tự nhiên và dị tật bẩm sinh cao hơn, đặc biệt là ở liều lượng thường được sử dụng trong các chỉ định điều trị ung thư.

Khi ngừng sử dụng methotrexat trước khi thụ thai, các trường hợp mang thai bình thường đã được báo cáo.

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

Cho con bú

Do methotrexat đi vào sữa mẹ và có thể gây độc cho trẻ bú mẹ, nên chống chỉ định điều trị trong thời kỳ cho con bú. Do đó, phải ngừng cho con bú trước khi điều trị.

Khả năng sinh sản

Methotrexat ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh và sinh trứng và có thể làm giảm khả năng sinh sản. Ở người, methotrexat đã được báo cáo là gây giảm số lượng tinh trùng, rối loạn kinh nguyệt và vô kinh. 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, nếu có thể, trước khi bắt đầu điều trị, phụ nữ đang có kế hoạch mang thai nên tham khảo ý kiến trung tâm tư vấn di truyền và nam giới nên tìm lời khuyên về khả năng bảo tồn tinh trùng vì methotrexat có thể gây độc gen ở liều cao hơn.

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

Các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương, chẳng hạn như mệt mỏi và chóng mặt có thể xảy ra trong khi điều trị với methotrexat, ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác dược lực học

- Tác nhân gây độc cho gan

Do có khả năng gây độc cho gan, không nên dùng đồng thời các thuốc gây độc cho gan với methotrexat. Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm độc gan bao gồm theo dõi chặt chẽ hơn các men gan. Nên tránh hoặc giảm thiểu việc uống rượu.

Các tác nhân có thể gây độc cho gan bao gồm, ví dụ như retinoid (ví dụ: acitretin, etrenitat), azathioprin và leflunomid.

- Tác nhân gây độc huyết

Không nên dùng các thuốc gây độc huyết đồng thời với methotrexat. Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm độc huyết bao gồm theo dõi chặt chẽ công thức máu và tiểu cầu.

Sử dụng đồng thời với các thuốc hiệp đồng gây độc huyết (ví dụ như metamizol) làm tăng khả năng xảy ra các tác dụng gây độc huyết nghiêm trọng của methotrexat. Dùng đồng thời với leflunomid làm tăng nguy cơ giảm toàn thể huyết cầu.

Trong trường hợp (trước) điều trị bằng các thuốc có thể có phản ứng bất lợi trên tủy xương (ví dụ như sulfonamid, trimethoprim-sulphamethoxazol, chloramphenicol, pyrimethamie); cần chú ý đến khả năng suy giảm rõ rệt quá trình tạo máu. Sử dụng đồng thời với các chất đối kháng folate như trimethoprim/ sulphamethoxazol đã được báo cáo là có thể gây ra thiếu máu hồng cầu khổng lồ cấp tính trong một số trường hợp hiếm gặp.

- Các thuốc có ảnh hưởng đến mức folat và các chế phẩm vitamin có chứa acid folic

Việc sử dụng đồng thời các sản phẩm gây thiếu hụt folat (ví dụ như sulfonamid, trimethoprim-sulphamethoxazol) có thể dẫn đến tăng độc tính của methotrexat. Do đó, nên chú ý khi có tình trạng thiếu acid folic xảy ra.

Việc sử dụng oxit nitơ làm tăng tác dụng của methotrexat đối với chuyển hóa folat, làm tăng độc tính như suy tủy và viêm miệng nghiêm trọng, không thể đoán trước và trong trường hợp dùng thuốc trong da, tăng độc tính thần kinh nghiêm trọng, không thể đoán trước. Mặc dù tác dụng này có thể được giảm bớt khi sử dụng calci folinat, vẫn nên tránh sử dụng đồng thời oxit nitơ và methotrexat.

Mặc dù sự kết hợp giữa methotrexat và sulfasalazin có thể làm tăng hiệu quả của methotrexat và dẫn đến nhiều tác dụng không mong muốn hơn do sulfasalazin ức chế tổng hợp acid folic, nhưng những tác dụng không mong muốn như vậy chỉ được quan sát thấy trong một số trường hợp hiếm hoi trong quá trình một số nghiên cứu.

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 methotrexat.

- Ciclosporin

Ciclosporin có thể làm tăng hiệu quả và độc tính của methotrexat. Có nguy cơ ức chế miễn dịch quá mức với nguy cơ tăng sinh tế bào lympho khi sử dụng kết hợp.

Tương tác dược động học

- Tương tác có thể làm tăng nồng độ methotrexat

Cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên, đặc biệt nếu dùng liều cao methotrexate đồng thời với các thuốc làm giảm liên kết với protein của methotrexat, giảm thải trừ methotrexat hoặc gây tổn thương

thận. Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, hãy cân nhắc điều chỉnh liều của methotrexat và nên theo dõi nồng độ methotrexat trong huyết thanh.

Probenecid, các acid hữu cơ yếu như thuốc lợi tiểu quai và pyrazol (phenylbutazon) có thể làm giảm thải trừ methotrexat và nồng độ methotrexat trong huyết thanh cao hơn có thể làm tăng nguy cơ gây độc huyết.

Methotrexat liên kết với protein huyết tương và một số loại thuốc như thuốc hạ đường huyết, thuốc lợi tiểu thiazid, sulfonamid, phenytoin, barbiturat, thuốc an thần, thuốc tránh thai, dẫn xuất amidopyrin, doxorubicin, acid p-aminobenzoic, một số kháng sinh như penicillin, tetracyclin, chloramphenicol làm giảm liên kết này có thể dẫn đến tăng độc tính khi sử dụng đồng thời.

Khả năng tăng độc tính cũng có thể xảy ra khi kết hợp methotrexat liều thấp và các thuốc chống viêm không steroid hoặc salicylat. NSAID có thể gây tổn thương thận.

Sử dụng đồng thời levetiracetam và methotrexat đã được báo cáo là làm giảm độ thanh thải của methotrexat, dẫn đến tăng/ kéo dài nồng độ methotrexat trong máu đến mức có thể gây độc. Nên theo dõi chặt chẽ nồng độ methotrexat và levetiracetam trong máu ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với hai loại thuốc này.

Sử dụng đồng thời methotrexat và các chất ức chế bơm proton như omeprazol hoặc pantoprazol có thể dẫn đến tương tác. Dùng đồng thời methotrexat và omeprazol đã làm chậm thải trừ methotrexat qua thận. Khi kết hợp với pantoprazol đã dẫn đến ức chế sự thải trừ qua thận của chất chuyển hóa 7-hydroxymethotrexat kèm theo đau cơ và rung mình đã được báo cáo trong một trường hợp.

Trong một số trường hợp, penicilin, glycopeptid, sulfonamid, ciprofloxacin và cefalotin có thể làm giảm độ thanh thải qua thận của methotrexat, do đó có thể xảy ra tăng nồng độ methotrexat trong huyết thanh đồng thời gây độc tính trên huyết học và đường tiêu hóa.

Việc sử dụng procarbazin trong khi điều trị bằng methotrexat liều cao làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận. Nên xem xét khả năng độ thanh thải methotrexat bị chậm lại khi kết hợp với các thuốc kim tế bào khác.

- Tương tác có thể làm giảm nồng độ methotrexat

Sử dụng đồng thời với các thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, primidon) có thể làm giảm phơi nhiễm với methotrexat và làm giảm tác dụng điều trị của thuốc. Nếu dùng đồng thời, nên cân nhắc điều chỉnh liều của methotrexat và theo dõi nồng độ methotrexat trong huyết thanh.

Cholestyramin có thể làm tăng thải trừ methotrexat ngoài thận bằng cách làm gián đoạn tuần hoàn ruột - gan. Nếu bắt buộc phải dùng đồng thời với cholestyramin, liều cholestyramin và methotrexat nên sử dụng cách nhau càng xa càng tốt.

Thuốc kháng sinh đường uống như tetracyclin, chloramphenicol và kháng sinh phổ rộng không hấp thu được có thể cản trở tuần hoàn ruột, bằng cách ức chế hệ vi khuẩn đường ruột hoặc ức chế sự trao đổi chất của vi khuẩn.

- Tác dụng của methotrexat đối với các sản phẩm thuốc khác

Methotrexat làm tăng nồng độ mercaptopurin trong huyết tương. Do đó, có thể cần điều chỉnh liều khi kết hợp methotrexat và mercaptopurin.

Cần lưu ý về tương tác dược động học giữa methotrexat và 5-fluorouracil (tăng $T_{1/2}$ của 5-fluorouracil). Nếu cần dùng chung, bệnh nhân nên được theo dõi về độc tính của 5-fluorouracil và nên cân nhắc điều chỉnh liều nếu cần.

- Theophyllin và cafein

Nên tránh tiêu thụ quá nhiều đồ uống có chứa cafein hoặc theophyllin (cà phê, nước ngọt có caffeine, trà đen) trong khi điều trị bằng methotrexat vì hiệu quả của methotrexat có thể bị giảm do có thể xảy ra tương tác giữa methotrexat và methylxanthin tại các thụ thể adenosin.

Methotrexat có thể làm giảm độ thanh thải của theophyllin; nên theo dõi nồng độ theophyllin khi sử dụng đồng thời với methotrexat.

- Nguy cơ nhiễm khuẩn và tiêm vaccin

Việc tiêm vaccin sống ở những bệnh nhân đang dùng thuốc hóa trị liệu có thể dẫn đến nhiễm khuẩn nặng và tử vong. Do ảnh hưởng có thể có trên hệ thống miễn dịch, methotrexat có thể làm sai lệch kết quả xét nghiệm và vaccin (quy trình miễn dịch để ghi lại phản ứng miễn dịch). Trong khi điều trị bằng methotrexat, không được tiến hành tiêm vaccin sống.

Đặc biệt trong trường hợp phẫu thuật chỉnh hình có khả năng bị nhiễm khuẩn cao, phải thận trọng khi sử dụng kết hợp methotrexat với các thuốc điều hòa miễn dịch.

- Xạ trị

Xạ trị trong quá trình sử dụng methotrexat có thể làm tăng nguy cơ hoại tử mô mềm hoặc xương.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Nói chung, tần suất và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại phụ thuộc vào liều lượng, tần suất dùng thuốc, phương pháp dùng thuốc và thời gian tiếp xúc.

Trong điều trị chống ung thư, suy tủy và viêm niêm mạc là những tác dụng gây độc giới hạn liều chủ yếu của methotrexat. Mức độ nghiêm trọng của các phản ứng này phụ thuộc vào liều lượng, chế độ và thời gian sử dụng methotrexat. Viêm niêm mạc thường xuất hiện khoảng 3 đến 7 ngày sau khi sử dụng methotrexat, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu sau đó vài ngày. Ở những bệnh nhân có cơ chế đào thải không bị suy giảm, suy tủy và viêm niêm mạc thường có thể hồi phục trong vòng 14- 28 ngày.

Các phản ứng có hại nghiêm trọng nhất của methotrexat bao gồm ức chế tủy xương, nhiễm độc phổi, độc gan, độc thận, độc thần kinh, biến cố huyết khối tắc mạch, sốc phản vệ và hội chứng Stevens-Johnson.

Các phản ứng có hại hay gặp nhất (rất thường gặp) của methotrexat bao gồm rối loạn tiêu hóa (ví dụ như viêm miệng, khó tiêu, đau bụng, buồn nôn, chán ăn) và các xét nghiệm chức năng gan bất thường (ví dụ như tăng Alanin aminotransferase (ALAT), Aspartat aminotransferase (ASAT), bilirubin, phosphatase kiềm). Các phản ứng có hại thường xuyên xảy ra khác (thường gặp) là giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, nhức đầu, mệt mỏi, buồn ngủ, viêm phổi, viêm phế nang/ viêm phổi kẽ thường liên quan đến tăng bạch cầu ái toan, loét miệng, tiêu chảy, ngoại ban, ban đỏ và ngứa.

Sự xuất hiện và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại phụ thuộc vào liều lượng và tần suất sử dụng methotrexat. Tuy nhiên, vì các phản ứng có hại nghiêm trọng có thể xảy ra ngay cả khi dùng liều thấp, nên bác sĩ điều trị cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi: Tần suất của các phản ứng có hại được phân loại như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $<1/1000$); rất hiếm gặp ($<1/10000$), không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không xác định
Nhiễm khuẩn và nhiễm độc		Nhiễm khuẩn	Nhiễm khuẩn cơ hội	Herpes zoster Nhiễm khuẩn máu Tái kích hoạt nhiễm khuẩn mạn tính không hoạt động	Viêm phổi do <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Nhiễm khuẩn huyết dẫn đến tử vong
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)			U lympho ¹			
Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết		Giảm bạch cầu Giảm tiểu cầu Thiếu máu	Suy tủy xương Giảm toàn thể huyết cầu Mất bạch cầu hạt Rối loạn tạo máu	Thiếu máu nguyên bào khổng lồ	Giảm gamma globulin - huyết Thiếu máu bất sản, rối loạn tăng sinh mô bạch huyết Giảm bạch cầu trung tính Bệnh hạch bạch huyết	Tăng bạch cầu ái toan
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Phản ứng kiểu phản vệ Phản ứng dị ứng Sốc phản vệ		Ức chế miễn dịch	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Đái tháo đường			
Rối loạn tâm thần			Trầm cảm Lo âu	Tâm trạng thất thường	Mất ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu Chóng mặt Mệt mỏi Buồn ngủ	Co giật Chóng mặt	Chứng liệt nửa người Chứng liệt nhẹ	Phù não Viêm màng não vô khuẩn cấp tính với màng não (tê liệt, nôn mửa) Kích thích Chứng rối loạn ngôn ngữ Chứng mất ngôn ngữ Hôn mê Rối loạn chức năng nhận thức thoáng qua Dysarthria	Bệnh não/bệnh não chất trắng

					Cảm giác sợ bất thường Đau, suy nhược cơ Dị cảm/ giảm cảm giác Thay đổi về vị giác (vị kim loại)	
Rối loạn mắt				Rối loạn thị giác nghiêm trọng	Viêm kết mạc Suy giảm thị lực Bệnh võng mạc	
Rối loạn tim				Tràn dịch màng tim Viêm màng ngoài tim Chèn ép màng ngoài tim		
Rối loạn mạch máu			Chảy máu cam	Hạ huyết áp Thuyên tắc huyết khối	Viêm mạch	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Viêm phế nang/ viêm phổi kẽ (có thể gây tử vong)	Xơ hóa mô kẽ	Chứng liệt hô hấp Khó thở Viêm họng ² Hen phế quản	Bệnh phổi kẽ tắc nghẽn mãn tính Viêm màng phổi Ho khan Tràn dịch màng phổi	Viêm phế nang Xuất huyết phế nang ³
Rối loạn tiêu hóa ⁴	Viêm miệng Chán ăn Buồn nôn Nôn mửa Rối loạn tiêu hóa Đau bụng	Loét miệng Bệnh tiêu chảy	Loét và chảy máu đường tiêu hóa	Viêm tụy Viêm lợi Viêm ruột Đi ngoài phân đen	Phình đại tràng nhiễm độc Nôn ra máu	
Rối loạn gan mật	Tăng phosphatase kiềm và bilirubin Nồng độ transaminase tăng cao (ALAT, ASAT)		Xơ gan, xơ hóa và thoái hóa mỡ ở gan Giảm albumin huyết thanh.	Nhiễm độc gan Viêm gan cấp	Sự tái hoạt của bệnh viêm gan mãn tính Suy gan	
Rối loạn da và mô dưới da		Ban đỏ Ngoại ban Ngứa Rụng tóc	Viêm mạch dị ứng Phát ban dạng ecpet trên da Hội chứng Stevens- Johnson Hoại tử thương bì nhiễm độc Tăng các nốt thấp khớp Tăng sắc tố da Suy giảm khả năng chữa lành vết thương	Tăng thay đổi sắc tố móng Nhạy cảm với ánh sáng Mụn xuất huyết Sự mất sắc tố Mày đay Hồng ban đa dạng Tổn thương đau đớn đối với tổn thương vảy nến Loét da Ly móng	Viêm quanh móng cấp tính Giãn mao mạch Nhọt Bầm tím Viêm tuyến mồ hôi	Bong tróc/ viêm da tróc vảy

Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Loãng xương Đau khớp Đau cơ	Gãy xương do vận động nhiều		Hoại tử xương hàm (thứ phát sau rối loạn tăng sinh mô bạch huyết)
Rối loạn thận và tiết niệu			Rối loạn tiểu tiện Viêm và loét bàng quang (có thể kèm theo tiểu máu) Suy thận Bệnh thận	Thiếu niệu Vô niệu Rối loạn điện giải	Chứng khó tiểu Chứng nito huyết Viêm bàng quang Tiểu ra máu Protein niệu	
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú			Viêm và loét âm đạo	Bất lực Rối loạn kinh nguyệt	Mất ham muốn tình dục Hình thành các tế bào trứng hoặc tế bào tinh trùng bị lỗi Giảm tinh trùng tạm thời, vô sinh Tiết dịch âm đạo Chảy máu âm đạo Bệnh vú to ở nam giới	
Các rối loạn chung và tình trạng tại vị trí dùng thuốc			Ốn lạnh		Sốt	Suy nhược Phù nề
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng						Tăng nguy cơ phản ứng độc hại (hoại tử mô mềm, hoại tử xương) trong quá trình xạ trị, Các tổn thương vảy nến có thể trở nên tồi tệ hơn khi tiếp xúc đồng thời với methotrexat và tia cực tím.

¹ Có thể hồi phục.

² Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC.

³ Đã được báo cáo về methotrexat được sử dụng trong điều trị thấp khớp và các chỉ định liên quan.

⁴ Các phản ứng có hại nghiêm trọng trên đường tiêu hóa thường phải giảm liều. Khi gặp viêm miệng loét và tiêu chảy, cần ngừng điều trị bằng methotrexat vì nguy cơ viêm loét ruột và thủng ruột gây tử vong.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Độc tính của methotrexat chủ yếu ảnh hưởng đến hệ thống tạo máu và đường tiêu hóa. Các triệu chứng bao gồm giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, suy tủy xương, viêm niêm mạc, viêm miệng, loét miệng, buồn nôn, nôn, loét đường tiêu hóa và xuất huyết tiêu hóa. Một số bệnh nhân không có dấu hiệu quá liều.

Đã có báo cáo tử vong do nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, suy thận và thiếu máu bất sản.

Các trường hợp quá liều đã được báo cáo, đôi khi gây tử vong, do dùng methotrexat hàng ngày thay vì dùng methotrexat hàng tuần. Trong những trường hợp này, các triệu chứng thường được báo cáo là các phản ứng về huyết học và tiêu hóa.

Cách xử trí

Calci folinat là thuốc giải độc đặc hiệu để trung hòa các tác dụng không mong muốn của methotrexat.

Trong trường hợp vô tình dùng quá liều, nên tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp một liều calci folinat bằng hoặc cao hơn liều của methotrexat đã dùng trong vòng một giờ

Theo dõi nồng độ methotrexat trong huyết thanh để xác định đúng liều lượng calci folinat và thời gian điều trị.

Trong trường hợp quá liều lượng lớn, có thể cần phải bù nước và kiềm hóa nước tiểu để ngăn ngừa sự kết tủa của methotrexat và/ hoặc các chất chuyển hóa của nó trong ống thận. Cả thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc đều không được chứng minh là cải thiện sự đào thải methotrexat. Sự thanh thải hiệu quả của methotrexat đã được báo cáo khi thẩm tách máu cấp tính, ngắt quãng bằng cách sử dụng máy lọc máu thông lượng cao.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Phân nhóm dược lý: Thuốc ức chế miễn dịch

Mã ATC: L04AX03

Methotrexat (acid 4-amino-10-methylfolic) là một chất đối kháng acid folic, ức chế sự giảm acid folic dẫn đến giảm tăng sinh tế bào. Methotrexat xâm nhập vào tế bào thông qua cơ chế vận chuyển tích cực các folate đã khử. Do quá trình polyglutamyl hóa của methotrexat do enzym folylpolyglutamat synthetase gây ra, thời gian tác dụng gây độc tế bào của dược chất trong tế bào tăng lên. Methotrexat là một chất đặc hiệu cho pha, hoạt động chính của nó là hướng đến pha S của quá trình nguyên phân của tế bào. Nhìn chung, nó hoạt động hiệu quả nhất trên các mô tăng sinh tích cực, chẳng hạn như tế bào ác tính, tủy xương, tế bào bào thai, biểu mô da, niêm mạc miệng và ruột cũng như các tế bào bàng quang tiết niệu. Vì sự gia tăng của các tế bào ác tính nhanh hơn so với hầu hết các tế bào bình thường, methotrexate có thể làm chậm sự tăng sinh của các tế bào ác tính mà không gây ra tổn thương không thể đảo ngược đối với mô bình thường.

Calci folinat là một acid folinic được sử dụng để bảo vệ các tế bào bình thường khỏi tác động độc hại của methotrexat. Calci folinat đi vào tế bào thông qua một cơ chế vận chuyển đặc hiệu, được chuyển hóa trong tế bào thành folat có hoạt tính và đảo ngược quá trình ức chế tổng hợp tiền chất của DNA và RNA.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Tác dụng của methotrexat dùng đường uống phụ thuộc vào liều lượng. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong vòng 1- 2 giờ. Nói chung, liều methotrexat từ 30 mg/m² trở xuống được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn. Sinh khả dụng của methotrexat dùng đường uống cao (80-100%) ở liều 30 mg/m² hoặc ít hơn. Ở liều trên 30 mg/m², sự hấp thu trở nên phi tuyến tính và sự hấp thu ở liều trên 80 mg/m² là không hoàn toàn.

Phân bố

Khoảng 50% methotrexat liên kết với protein huyết thanh. Sau khi được phân phối vào các mô cơ thể, nồng độ cao ở dạng polyglutamat được tìm thấy trong gan, thận và lá lách, chúng có thể được giữ lại trong nhiều tuần hoặc vài tháng. Khi dùng với liều lượng nhỏ, methotrexat sẽ đi vào dịch cơ thể với một lượng tối thiểu.

Chuyển hóa

Khoảng 10% liều methotrexat đã dùng được chuyển hóa ở gan. Chất chuyển hóa chính là 7-hydroxymethotrexat.

Thải trừ

Methotrexat được bài tiết chủ yếu ở dạng không thay đổi, chủ yếu qua quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống lượn gần.

Khoảng 5- 20% methotrexat và 1- 5% 7-hydroxymethotrexat được thải trừ qua mật qua tuần hoàn gan ruột.

Thời gian bán thải trung bình là 6- 7 giờ và thể hiện sự thay đổi đáng kể (3- 17 giờ). Thời gian bán thải có thể kéo dài đến 4 lần so với bình thường ở những bệnh nhân có khoảng phân bố thứ ba (tràn dịch màng phổi, cổ trướng).

Đối tượng đặc biệt

Trong trường hợp suy thận, quá trình thải trừ bị chậm lại đáng kể.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30⁰C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ 100 viên; Hộp 2 vỉ x 12 viên

CƠ SỞ SẢN XUẤT: ORION CORPORATION

Tengströminkatu 8, FI-20360 Turku, Phần Lan