

MẪU NHÃN



Nhãn lo

Thuốc bán theo đơn

Methotrexat
Bidiphar 50 mg/2 ml

Methotrexat 50 mg

Tiêm bắp/ Tiêm tĩnh mạch/ Truyền tĩnh mạch/
Tiêm động mạch/ Tiêm trong ống tủy sống

Dung dịch tiêm

CTY CP DƯỢC
TTBYT BÌNH ĐỊNH

Lô SX: _____
HD: _____

Methotrexate 50 mg

Methotrexat
Bidiphar 50 mg/2 ml

Rx Thuốc bán theo đơn

Methotrexat
Bidiphar 50 mg/2 ml

Methotrexat 50 mg

Hộp 1 lọ dung dịch tiêm 2 ml

Tiêm bắp/ Tiêm tĩnh mạch/
Truyền tĩnh mạch/ Tiêm động mạch/
Tiêm trong ống tủy sống



THÀNH PHẦN:
Mỗi lọ dung dịch tiêm 2 ml chứa:
Methotrexat 50 mg
Tá dược vđ 1 lọ

CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN:
Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

SDK:

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC
TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
498 Nguyễn Thái Học, Phường Quang Trung,
Thành phố Quy Nhơn, Tỉnh Bình Định, Việt Nam

Rx Prescription drug

Methotrexat
Bidiphar 50 mg/2 ml

Methotrexate 50 mg

Box of 1 vial x 2 ml
solution for injection

I.M/ I.V/ I.T/ I.A



COMPOSITION:
Each vial of 2 ml solution for injection contains:
Methotrexate 50 mg
Excipients q.s to 1 vial

INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS, ADMINISTRATION, DOSAGE AND OTHER INFORMATION:
See the enclosed leaflet in box.

STORAGE: In dry place, temperature not exceeding 30°C, protected from light.

Keep out of reach of children
Read carefully the leaflet before use

Mã số, mã vạch

Manufactured by:
BINH DINH PHARMACEUTICAL AND MEDICAL
EQUIPMENT JOINT STOCK COMPANY
498 Nguyễn Thái Học Street, Quang Trung Ward,
Quy Nhon City, Binh Dinh Province, Vietnam

Số lô SX: _____
Ngày SX: _____
HD : _____

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

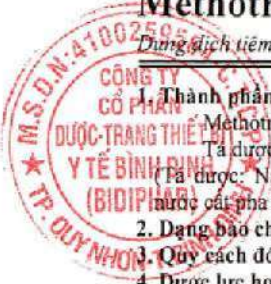
Lần đầu: 19/1/9/17

Handwritten mark

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml

Dạng dịch tiêm



1. Thành phần: Cho 1 lọ 2 ml dung dịch tiêm:

Methotrexat..... 50 mg
Tá dược vừa đủ..... 1 lọ
(Tá dược: Natri hydroxyd, natri clorid, disodium edetat, nước cất pha tiêm).

2. Dạng bào chế: Dung dịch tiêm

3. Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ x 2 ml

4. Dược lực học:

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

Mã ATC: L01BA01; L04AX03

Dược lý và cơ chế tác dụng:

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

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

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

5. Dược động học:

Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêm bắp ở liều trên 100 mg. Nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được sau 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp.

Methotrexat phân bố vào mô với dịch ngoại bào với thể tích phân bố ổn định 0,4 - 0,8 lít/kg.

Thuốc được thải trừ khỏi huyết tương qua quá trình đào thải 3 pha với thời gian bán thải cuối cùng khoảng từ 3 đến 10 giờ sau khi dùng liều dưới 30 mg/m² hoặc 8 - 15 giờ nếu tiêm liều cao. Khoảng 50% lượng thuốc hấp thu gắn với protein huyết tương.

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

Methotrexat dễ khuếch tán vào các mô, có nồng độ cao nhất trong gan và thận. Chỉ một lượng thuốc nhỏ không đáng kể tăng lên nếu dùng liều cao qua được hàng rào máu - não và vào tới dịch não - tủy sau khi uống hoặc tiêm thuốc; tuy nhiên nếu đưa thuốc vào nội thân kinh (intrathecal) thì một lượng thuốc đáng kể đi qua hàng rào máu - não vào hệ tuần hoàn chung. Một lượng thuốc rất nhỏ vào được nước bọt và sữa. Methotrexat cũng qua được nhau thai. Phần lớn thuốc đào thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ, một lượng nhỏ được bài tiết qua mật và phân. Thuốc cũng tham gia vào chu trình gan - ruột.

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

6. Chỉ định: Methotrexat được chỉ định trong các trường hợp:

- Ung thư lá nuôi, bệnh bạch cầu, ung thư vú.
- Ung thư phổi, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, sarcom xương, sarcom sụn, sarcom sợi.

- Bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm đa khớp dạng thấp, u sùi dạng nấm (u lympho tế bào T), u lympho không Hodgkin...

7. Liều lượng và cách dùng:

Điều trị methotrexat cần được thầy thuốc có nhiều kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư giám sát. Thường dùng liều methotrexat rất cao, sau đó trung hòa tác dụng phụ bằng acid folic để điều trị một số ung thư ác tính. Liều lượng được tính theo từng người bệnh. Methotrexat có thể tiêm bắp, tĩnh mạch, động mạch hoặc trong ống tủy sống. Liều lượng và liệu trình sử dụng thuốc rất khác nhau và cần phải được điều chỉnh theo chức năng tủy xương hoặc các độc tính khác. Liều lượng thường được chia thành các khoảng liều thấp, trung bình hoặc cao:

Liều thấp: dưới 100 mg/m²;

Liều trung bình: 100 mg/m² - 1 g/m²;

Liều cao: trên 1 g/m²;

Với liều trên 100 mg/m² thường phải truyền tĩnh mạch 1 phần hoặc toàn bộ trong không quá 24 giờ.

Acid folic (để tiêm dung calci folinat) được dùng sau khi dùng methotrexat liều cao để giảm độc tính của methotrexat, do giảm ức chế tạo acid tetrahydrofolic trong các tế bào lành (giải cứu bằng acid folic hay bằng leucovorin). Liều từ 100 - 500 mg/m² có thể cần dùng kèm acid folic. Uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 10 - 15 mg/m² acid folic mỗi 6 giờ, 8 đến 10 lần, bắt đầu 24 giờ sau khi bắt đầu truyền methotrexat. Tiếp tục cho tới khi nồng độ methotrexat trong máu giảm xuống dưới 0,1 micromol (10⁻⁷ M). Nếu nồng độ methotrexat vẫn ở mức trên 1 micromol (10⁻⁶ M) sau 48 giờ hoặc trên 0,2 micromol (2 x 10⁻⁷ M) sau 72 giờ thì tiêm hoặc uống acid folic 100 mg/m² sau mỗi 6 giờ cho tới khi nồng độ methotrexat giảm xuống dưới 0,1 micromol (10⁻⁷ M).

Với liều methotrexat dưới 100 mg, thì uống acid folic 15 mg cứ 6 giờ một lần trong 48 - 72 giờ. Để tránh thuốc kết tủa ở thận, phải kiểm hóa nước tiểu và phải đưa nước vào cơ thể người bệnh ít nhất 3 lít trong 24 giờ.

Khí bạch cầu trong máu giảm, cần tạm thời ngừng methotrexat.

Để tiêm vào ống tủy sống, dùng dung dịch methotrexat không có chất bảo quản với nồng độ 1 mg/ml pha với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Không được dùng dung dịch methotrexat có chất bảo quản để tiêm vào ống tủy sống.

Dưới đây là một số liều thường dùng để điều trị:

Ung thư nhau và các bệnh lá nuôi tương tự:

Methotrexat tiêm bắp với liều từ 15 - 30 mg mỗi ngày trong mỗi đợt 5 ngày, lặp lại từ 3 đến 5 lần nếu cần thiết, với thời gian nghỉ giữa các đợt là một tuần hoặc hơn để cho các triệu chứng độc giảm bớt. Sau khi nồng độ gonadotropin nhau thai người (HCG) đã trở về bình thường thì nên dùng 1 hoặc 2 đợt nữa.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho:

Tiêm bắp 15 mg/m², mỗi tuần 2 lần.

Tiêm bắp 20 - 30 mg/m², mỗi tuần 2 lần.

Tiêm tĩnh mạch 2,5 mg/kg/lần, cách nhau 14 ngày.

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy

Methotrexat ít có hiệu quả trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, thời gian giảm bệnh ngắn, dễ tái phát và thường bị kháng nhanh. Nó có thể được dùng trong phối hợp POMP (prednison, oncovin, methotrexat, mercaptopurin) để điều trị ban đầu. Để củng cố giai đoạn bệnh thoái lui, có thể dùng methotrexat liều cao như trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Trong thời gian điều trị duy trì, thường cần phải điều trị methotrexat tiêm vào ống tủy sống để dự phòng biến chứng hệ thần kinh trung ương.

U lympho không Hodgkin:

Tiêm tĩnh mạch: 30 mg/m² vào ngày thứ 3 và thứ 10 mỗi 3 tuần, hoặc 120 mg/m² vào ngày thứ 8 và thứ 15 mỗi 3 - 4 tuần, hoặc 200 mg/m² vào ngày thứ 8 và thứ 15 mỗi 3 - 4 tuần, hoặc 400 mg/m² mỗi 4 tuần trong 3 lần, hoặc 1 g/m² mỗi 3 tuần, hoặc 1,5 g/m² mỗi 4 tuần theo từng phác đồ phối hợp với các thuốc khác.

Sarcom xương:

Truyền tĩnh mạch (trong 4 giờ) 8 - 12 g methotrexat/m²/lần/tuần, tiếp sau là giải cứu bằng acid folic (thường là uống) 15 mg cứ 6 giờ một lần, dùng 6 liều, bắt

đầu từ 24 giờ sau khi bắt đầu truyền methotrexat, vào các tuần 4, 5, 6, 7, 11, 16, 29, 30, 44 và sau phẫu thuật theo một phác đồ hóa trị liệu phối hợp trong đó có doxorubicin, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamid và dactinomycin. Nếu cần thiết, liều methotrexat có thể tăng lên tới 15 g/m² để đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 1 x 10³ mol/lít.

Ung thư vú:

Methotrexat là một thành phần trong phác đồ CMF (cyclophosphamid, methotrexat, 5-fluorouracil), trong đó liều methotrexat thường dùng tiêm tĩnh mạch 40 mg/m² tiêm vào ngày 1 và ngày 8. Điều trị được lặp lại, cách nhau 3 tuần.

Tiêm/truyền tĩnh mạch 10 – 60 mg/m², phối hợp với các thuốc khác.

Ung thư phổi:

Methotrexat có một vị trí trong điều trị carcinom tuyến, ung thư dạng biểu bì, và carcinom tế bào nhỏ không biệt hóa. Đối với 2 loại ung thư sau, methotrexat được dùng đơn độc hoặc với liều 50 mg tiêm tĩnh mạch hai tuần 1 lần.

Ung thư biểu mô tế bào vảy (carcinom tế bào vảy) (ung thư đầu và cổ):

Methotrexat dùng cho người không thể điều trị phẫu thuật và/hoặc xạ trị, có thể cho tiêm tĩnh mạch mỗi tuần 200 mg/m², tiếp theo dùng 5-fluorouracil. Ở người bệnh có đáp ứng, sau một thời gian khoảng cách cho thuốc có thể tăng lên 2 tuần.

Ung thư bàng quang: Đối với ung thư bàng quang muộn hoặc di căn, có thể cho methotrexat với liều duy nhất 40 - 100 mg/m² tiêm tĩnh mạch, hai tuần 1 lần. Liều trên 100 mg methotrexat cần phải bổ sung thêm acid folinic.

Điều trị bệnh bạch cầu màng não:

Liều methotrexat tiêm trong ống tủy sống:

- + Mỗi tuần 12 mg/m² trong 2 tuần, sau đó mỗi tháng 1 lần.
- + 200 – 500 microgam/kg/lần, mỗi lần cách nhau 2 – 5 ngày cho tới khi số lượng tế bào trong dịch não tủy trở lại bình thường; sau đó nên dùng thêm 1 liều nữa.

Để dự phòng, thay đổi khoảng cách điều trị và cần tham khảo tài liệu thêm.

Bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến:

- + Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 10 – 25 mg/lần, mỗi tuần 1 lần, điều chỉnh theo đáp ứng và độc tính. Nên thử 1 liều từ 5 - 10 mg trong 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị.
- + Phác đồ điều trị hằng tuần ít độc cho gan hơn là hàng ngày.

Viêm khớp dạng thấp:

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 7,5 mg mỗi tuần 1 lần, điều chỉnh theo đáp ứng tới tối đa 20 mg/tuần.

Chú giải: trong điều trị bệnh vảy nến và viêm khớp dạng thấp, khi quan sát thấy đáp ứng thì phải giảm ngay liều đến mức tối thiểu còn giữ hiệu quả.

Cần phân tích, đếm số lượng tất cả huyết cầu và cần kiểm tra chức năng gan, thận trước, trong và sau mỗi đợt điều trị bằng methotrexat. Lâm sinh thiết gan sau tổng liều tích lũy 2 g, và sau đó, cách 6 – 18 tháng 1 lần sinh thiết lại. Phải chụp X-quang phổi trước khi điều trị methotrexat và khi có nghi ngờ tổn thương phổi do methotrexat. Có thể duy trì điều trị với thuốc chống viêm không steroid và/hoặc steroid liều thấp, nhưng phải hết sức chú ý và thận trọng, có thể giảm dần liều steroid khi người bệnh đáp ứng với methotrexat.

Dùng cho trẻ em:

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

Liều dùng điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho thường được tính theo thể trọng hoặc diện tích cơ thể, với liều tương đương với liều dùng cho người lớn. Liều tiêm trong tủy sống để điều trị bệnh bạch cầu màng não cho bệnh nhân trên 3 tuổi bằng liều dùng cho người lớn, với bệnh nhân dưới 3 tuổi cần điều chỉnh liều phù hợp: trẻ dưới 3 tháng tuổi: 3 mg, từ 4 – 11 tháng: 6 mg; 1 tuổi: 8 mg; 2 tuổi: 10 mg. Với bệnh u lympho không Hodgkin, 1 liều đơn methotrexat từ 300 mg đến 5 g/m² tiêm/truyền tĩnh mạch được sử dụng cho trẻ em tùy theo giai đoạn bệnh và điều trị trước đây.

Để điều trị viêm khớp dạng thấp cho trẻ vị thành niên, nên bắt đầu với liều 10 mg/m² mỗi tuần 1 lần. Điều chỉnh liều dần cho đến khi đạt tới hiệu quả tốt nhất. Có thể dùng liều 10 – 15 mg/m² mỗi tuần 1 lần, tăng dần nếu cần nhưng không quá 25 mg/m² mỗi tuần 1 lần (tiêm dưới da, tiêm bắp) để điều trị viêm khớp tự phát ở trẻ vị thành niên, viêm da trẻ em, viêm mạch, viêm màng bồ đào, xơ cứng bì từng vùng, lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên. Không dùng dạng methotrexat tiêm có chứa chất bảo quản alcol benzylic cho trẻ sơ sinh.

Với bệnh vảy nến, có thể dùng cho trẻ từ 2 – 18 tuổi bắt đầu từ liều 200 microgam/kg (tối đa 10 mg) mỗi tuần 1 lần, tăng dần theo hiệu quả điều trị tới 400 microgam/kg (tối đa 25 mg) 1 tuần 1 lần.

Dùng cho người cao tuổi

Cần thận trọng khi dùng methotrexat cho người cao tuổi, giảm liều nếu cần thiết do dự trữ folat ở người cao tuổi thấp hơn và chức năng thận và gan đều suy giảm. Các bệnh và thuốc điều trị đồng thời có thể ảnh hưởng tới các yếu tố này. Độc tính gây suy tủy xương, giảm tiểu cầu và viêm phổi tăng cao ở người cao tuổi, thậm chí cả khi dùng liều thấp với thời gian kéo dài. Hệ số thanh thải và thời gian bán thải của thuốc kéo dài đáng kể.

Dùng cho người suy gan

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

Dùng cho người suy thận:

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

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

- Cl_{cr} 61 - 80 ml/phút: 75% liều bình thường.
- Cl_{cr} 51 - 60 ml/phút: 70% liều bình thường.
- Cl_{cr} 10 - 50 ml/phút: 30 - 50% liều bình thường.
- Cl_{cr} dưới 10 ml/phút: Không được dùng.

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

8. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai:

Methotrexat có thể gây tử vong thai nhi, độc phôi thai, phá thai hoặc gây quái thai khi dùng cho phụ nữ mang thai. Trong thời kỳ mang thai, đặc biệt là trong ba tháng đầu tiên, chỉ nên dùng thuốc gây độc tế bào khi được chỉ định cẩn thận, cần nhắc giữa nhu cầu của người mẹ và nguy cơ đối với thai nhi. Điều trị bằng methotrexat trong ba tháng đầu dẫn đến nguy cơ cao bị dị tật (đặc biệt là dị dạng sọ và dị dạng các chi).

Phụ nữ cho con bú:

Methotrexat vào sữa mẹ với lượng có nguy cơ cho trẻ em ngay cả khi dùng liều điều trị. Vì vậy phải ngưng cho con bú khi dùng methotrexat.

Khả năng sinh sản:

Methotrexat có thể có độc tính gen. Phụ nữ có khả năng mang thai không được điều trị với methotrexat cho đến khi khả năng mang thai bị loại trừ. Vì ở nam giới, sự phát triển tinh trùng có thể bị ảnh hưởng bởi methotrexat, nên tránh mang thai nếu một trong hai người đang dùng methotrexat. Khoảng thời gian tối ưu từ lúc ngừng dùng methotrexat ở cả hai phía cho tới khi mang thai vẫn chưa được xác định. Khoảng cách được khuyến cáo



Handwritten mark or signature.

trong các tài liệu đã công bố khác nhau giữa ba tháng và một năm. Cả nam giới và phụ nữ đang dùng methotrexat cần được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn của các phản ứng phụ đối với khả năng sinh sản. Phụ nữ có khả năng sinh con nên được thông báo đầy đủ về nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi khi họ mang thai trong khi điều trị bằng methotrexat.

9. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy:

Vì sự mệt mỏi và chóng mặt có thể xảy ra như là một tác dụng không mong muốn nên có thể suy giảm khả năng phản ứng và phán đoán, ví dụ khi lái xe hoặc thực hiện công việc có độ chính xác cao.

10. Chống chỉ định:

Methotrexat chống chỉ định trong các trường hợp:

- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với methotrexat hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan nặng.
- Nghiện rượu.
- Suy thận nặng.
- Bệnh nhân có tiền sử rối loạn máu, như suy tủy, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, hoặc thiếu máu trầm trọng.
- Nhiễm trùng nghiêm trọng, cấp tính hoặc mạn tính như bệnh lao và HIV.
- Vết loét miệng và loét đường tiêu hóa.
- Mang thai, cho con bú.
- Tiêm chủng đồng thời vắc xin sống.

11. Cảnh báo và thận trọng:

Độc tính tử vong liên quan tới tiêm tĩnh mạch và trong ống tủy sống do tính sai liều đã được báo cáo. Cần thận trọng đặc biệt khi tinh liều.

Do nguy cơ phản ứng độc nghiêm trọng (có thể gây tử vong), methotrexat chỉ được sử dụng trong các bệnh ung thư đe dọa mạng sống. Tử vong đã được báo cáo trong quá trình điều trị các khối u ác tính với methotrexat. Bác sĩ nên thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ điều trị và bệnh nhân cần được bác sĩ giám sát liên tục.

Methotrexat đã được báo cáo gây tử vong ở thai nhi và/hoặc dị tật bẩm sinh. Việc điều trị bệnh ung thư không được khuyến cáo ở phụ nữ có khả năng mang thai, trừ khi có những chỉ dẫn rõ ràng cho thấy lợi ích của việc điều trị có thể vượt quá các nguy cơ nhận thức được. Methotrexat ảnh hưởng đến sự hình thành tinh trùng và sự tạo trứng trong giai đoạn dùng methotrexat, có thể dẫn đến giảm khả năng sinh sản. Những ảnh hưởng này có thể hồi phục khi ngưng điều trị.

Hội chứng ly giải khối u

Giống như các tác nhân gây độc tế bào khác, methotrexat có thể gây hội chứng ly giải khối u ở những bệnh nhân có khối u phát triển nhanh. Các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp và các biện pháp được lý có thể ngăn ngừa hoặc giảm bớt các biến chứng này.

Methotrexat và các NSAID

Tác dụng ức chế tủy xương nghiêm trọng (bao gồm cả tử vong), thiếu máu bất sản và độc tính tiêu hóa đã được báo cáo liên quan đến việc điều trị đồng thời methotrexat (thường ở liều cao) với các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).

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

Tiêm tĩnh mạch và tiêm trong ống tủy sống methotrexat có thể dẫn đến viêm não cấp và bệnh não cấp tính, có thể dẫn đến tử vong. Bệnh nhân bị u lympho não thất được tiêm methotrexat trong ống tủy sống đã có báo cáo phát triển thoát vị não.

Methotrexat và tràn dịch màng phổi/cổ trướng

Methotrexat được thải trừ chậm khỏi các dịch tích tụ (ví dụ như tràn dịch màng phổi, cổ trướng). Điều này dẫn đến thời gian bán thải cuối cùng kéo dài và độc tính không lường trước. Ở những bệnh nhân có lượng dịch tích tụ đáng kể, khuyến cáo thực hiện việc thoát dịch trước khi điều trị và nên theo dõi nồng độ methotrexat trong huyết tương.

Nếu xảy ra viêm miệng, tiêu chảy, xuất huyết hoặc phân đen, nên ngưng dùng methotrexat do sự nguy hiểm của viêm ruột xuất huyết hay tử vong do thủng ruột hoặc mất nước.

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

Khí tiêm trong tủy sống hoặc trong điều trị liều cao, không nên trộn methotrexat với các dung dịch chứa chất bảo quản.

Các dung dịch methotrexat có chứa chất bảo quản alcohol benzylic không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ sơ sinh. Hội chứng thờ đốc dẫn đến tử vong đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh sau khi điều trị bằng đường tĩnh mạch với các dung dịch có chứa alcohol benzylic. Các triệu chứng bao gồm sự xuất hiện nhanh các vấn đề hô hấp, hạ huyết áp, nhịp tim chậm và trụy tim mạch.

Nhiễm trùng hoặc tình trạng miễn dịch

Methotrexat phải được sử dụng với sự quan tâm chặt chẽ liên quan đến nhiễm trùng và thường chống chỉ định ở những bệnh nhân có biểu hiện ức chế miễn dịch hoặc đã được chứng minh suy giảm miễn dịch bằng các xét nghiệm.

Viêm phổi (trong một số trường hợp có thể dẫn đến suy hô hấp) có thể xảy ra. Nhiễm trùng cơ hội có thể gây tử vong bao gồm viêm phổi do *Pneumocystis carinii* có thể xảy ra liên quan tới điều trị bằng methotrexat. Khi bệnh nhân có triệu chứng phổi, cần cân nhắc khả năng viêm phổi do *Pneumocystis carinii*.

Phản ứng miễn dịch

Methotrexat có thể gây trở ngại cho kết quả xét nghiệm miễn dịch. Sự miễn dịch sau khi chủng ngừa có thể kém hiệu quả hơn trong khi điều trị bằng methotrexat. Thận trọng đặc biệt khi xuất hiện nhiễm trùng bất hoạt mạn tính (ví dụ như bệnh vẩy nến, lao, viêm gan B hoặc C) do khả năng hoạt hóa có thể xảy ra. Chủng ngừa với virus sống thường không được khuyến cáo.

Độc tính trên da: Do nguy cơ nhiễm độc ánh sáng, bệnh nhân phải tránh ánh nắng và ánh sáng mặt trời.

Giám sát điều trị

Bệnh nhân điều trị bằng methotrexat phải được giám sát chặt chẽ để có thể phát hiện ngay các tác dụng độc hại. Phân tích trước khi điều trị phải bao gồm đầy đủ các xét nghiệm máu với đếm tiểu cầu, enzym gan, kiểm tra nhiễm siêu vi viêm gan B và C, xét nghiệm chức năng thận và chụp X-quang phổi. Tác dụng độc của methotrexat có thể xảy ra ngay cả khi dùng liều thấp và do đó quan trọng là phải theo dõi cẩn thận các bệnh nhân được điều trị. Hầu hết các phản ứng không mong muốn đều có thể đảo ngược nếu phát hiện sớm.

Sau khi bắt đầu điều trị hoặc khi có sự thay đổi liều lượng, hoặc trong giai đoạn có nguy cơ gia tăng nồng độ methotrexat (ví dụ trong trường hợp mất nước), việc theo dõi phải được thực hiện.

Phải thực hiện sinh thiết tủy xương khi cần thiết.

Theo dõi nồng độ methotrexat trong huyết thanh có thể làm giảm đáng kể độc tính của methotrexat và việc theo dõi thường qui mức methotrexat huyết thanh là cần thiết tùy thuộc vào liều lượng hoặc liệu pháp điều trị.

Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu thường xảy ra 4 - 14 ngày sau khi dùng methotrexat. Trong những trường hợp hiếm hoi, sự tái phát giảm bạch cầu có thể xảy ra 12 - 21 ngày sau khi dùng methotrexat. Chỉ nên tiếp tục điều trị bằng methotrexat nếu lợi ích vượt trội hơn nguy cơ ức chế tủy xương nghiêm trọng.

Ức chế tạo máu do methotrexat có thể xảy ra đột ngột và ở liều an toàn. Trong trường hợp có sự sụt giảm đáng kể bạch cầu hoặc tiểu cầu, phải ngưng điều trị ngay và thiết lập điều trị hỗ trợ thích hợp. Bệnh nhân phải được hướng dẫn để báo cáo tất cả các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý nhiễm trùng. Ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc độc máu (ví dụ như leflunomid), nên theo dõi chặt chẽ lượng tế bào máu và tiểu cầu.

Xét nghiệm chức năng gan: Cần đặc biệt chú ý đến sự khởi phát của độc tính gan. Không nên bắt đầu điều trị hoặc nên ngưng điều trị nếu có bất thường về xét nghiệm chức năng gan hoặc sinh thiết gan, hoặc nếu những triệu chứng này phát triển trong quá trình điều trị. Những bất thường như vậy sẽ trở lại bình thường trong vòng hai tuần; sau đó, việc điều trị có thể được tiếp tục theo quyết định của bác sĩ. Cần thêm nghiên cứu để xác định liệu các xét nghiệm hóa học gan liên tiếp hoặc propeptid của collagen tuýp III có đủ phát hiện độc tính gan hay không. Đánh giá này nên phân biệt giữa bệnh nhân không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào và bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ, ví dụ: Uống rượu quá nhiều, tăng men gan liên tục, tiền sử bệnh

22

gan, tiền sử gia đình rối loạn gan di truyền, tiểu đường, béo phì, tiếp xúc trước đó với các thuốc hoặc hóa chất độc gan và điều trị methotrexat kéo dài hoặc liều tích lũy từ 1,5 g trở lên.

Sàng lọc các enzym liên quan đến gan trong huyết thanh: Tăng tạm thời nồng độ transaminase lên gấp đôi hoặc ba lần so với giới hạn trên của mức bình thường đã được báo cáo với tần suất từ 13 đến 20%. Trong trường hợp tăng liên tục các enzym liên quan đến gan, nên xem xét để giảm liều hoặc ngưng điều trị.

Bệnh nhân bị tiểu đường phụ thuộc insulin nên được theo dõi cẩn thận vì xơ gan và tăng transaminase có thể xảy ra.

Do tác động độc tính tiềm ẩn trên gan nên không nên dùng thêm các thuốc gây độc gan khi điều trị với methotrexat trừ khi cần thiết và cần tránh hoặc giảm uống rượu. Việc theo dõi chặt chẽ hơn các enzym gan nên được thực hiện ở những bệnh nhân đồng thời dùng các thuốc gây độc gan khác (ví dụ leflunomid). Cần được xem xét tương tự nếu các thuốc độc máu được dùng đồng thời.

U lympho ác tính có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng methotrexat liều thấp; trong trường hợp đó, phải ngưng dùng methotrexat. Nếu u lympho không tự hết, phải bắt đầu liệu pháp độc tế bào.

Chức năng thận: Phải theo dõi việc điều trị methotrexat ở bệnh nhân suy thận thông qua các bài kiểm tra chức năng thận và xét nghiệm nước tiểu, do suy thận làm giảm sự thải trừ methotrexat, điều này có thể dẫn đến các phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Trong trường hợp suy thận có thể xảy ra (ví dụ ở bệnh nhân cao tuổi), phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Điều này đặc biệt áp dụng cho việc dùng đồng thời các chế phẩm ảnh hưởng đến bài tiết methotrexat gây tổn thương thận (ví dụ như thuốc kháng viêm không steroid) hoặc có thể dẫn đến chứng rối loạn tạo máu. Sự mất nước có thể làm tăng độc tính của methotrexat. Khuyến cáo nên kiểm tra hóa nước tiểu và tăng bài niệu ở mức cao.

Hệ hô hấp: Viêm phổi kẽ cấp tính hoặc mãn tính, thường liên quan đến tăng bạch cầu ái toan, có thể xảy ra và tử vong đã được báo cáo. Các triệu chứng thường bao gồm khó thở, ho (đặc biệt là ho khan) và sốt, do đó bệnh nhân nên được theo dõi tại mỗi lần khám tiếp theo. Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ viêm phổi và nên liên hệ ngay với bác sĩ nếu họ bị ho kéo dài hoặc khó thở.

Methotrexat nên được ngưng dùng ở bệnh nhân có triệu chứng phổi và phải tiến hành điều tra kỹ lưỡng (bao gồm chụp X-quang ngực) để loại trừ nhiễm trùng. Nếu nghi ngờ methotrexat gây bệnh phổi, nên bắt đầu điều trị bằng corticosteroid và không nên dùng lại methotrexat.

Các triệu chứng về phổi cần được chẩn đoán nhanh và ngưng điều trị methotrexat. Viêm phổi có thể xảy ra ở tất cả các liều.

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

Trẻ em:

Methotrexat nên được sử dụng cẩn thận ở trẻ em. Nên thực hiện điều trị theo các phác đồ điều trị hiện có cho trẻ em. Độc tính thần kinh nghiêm trọng, thường biểu hiện như là cơn co giật toàn thể hoặc cục bộ đã được báo cáo với tần suất gia tăng đột ngột ở những bệnh nhân trẻ em mắc bệnh ung thư bạch cầu lympho cấp tính đã được điều trị với methotrexat tiêm tĩnh mạch liều trung bình (1 g/m²). Các bệnh nhân có triệu chứng thường thấy là có bệnh thiếu máu và/hoặc vôi hoá mao mạch trên các nghiên cứu chẩn đoán hình ảnh.

Người cao tuổi

Do suy giảm chức năng gan và thận cũng như giảm dự trữ acid folic, nên cân nhắc liều lượng tương đối thấp ở bệnh nhân cao tuổi. Những bệnh nhân này phải được theo dõi sát sao các dấu hiệu sớm của độc tính.

12. Tương tác thuốc và các loại tương tác khác:

Ciprofloxacin

Sự bài tiết methotrexat có thể bị giảm (tăng nguy cơ độc tính).

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).

Các thuốc NSAID không được dùng trước hoặc dùng đồng thời với liều cao methotrexat trong điều trị các bệnh như sarcom xương. Việc sử dụng đồng thời NSAID và methotrexat liều cao

đã làm tăng và kéo dài nồng độ methotrexat huyết thanh, dẫn đến tử vong do các độc tính huyết học và tiêu hóa nghiêm trọng. Các chế phẩm NSAID và salicylat làm giảm bài tiết ống thận của methotrexat trong mô hình động vật và có thể làm tăng độc tính do làm tăng nồng độ methotrexat. Do đó phải thận trọng khi điều trị đồng thời các NSAID và methotrexat liều thấp.

Leflunomid

Methotrexat kết hợp với leflunomid có thể làm tăng nguy cơ giảm toàn thể huyết cầu.

Probenecid

Tránh sử dụng cùng lúc probenecid với methotrexat, do probenecid làm giảm sự vận chuyển trong ống thận của methotrexat.

Penicillin

Penicillin có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của methotrexat. Độc tính huyết học và tiêu hóa đã được quan sát thấy trong kết hợp với methotrexat liều cao và thấp.

Kháng sinh uống

Các kháng sinh uống như tetracyclin, chloramphenicol và các kháng sinh phổ rộng không hấp thu có thể làm giảm sự hấp thu của methotrexat trong ruột hoặc can thiệp vào vòng tuần hoàn gan ruột bằng cách ức chế hệ vi khuẩn ruột và do đó ức chế sự chuyển hóa của methotrexat bởi vi khuẩn. Trong các trường hợp phân lập, trimethoprim/sulfamethoxazol làm tăng chứng ức chế tùy ở bệnh nhân điều trị bằng methotrexat, có thể do giảm tiết ống thận và/hoặc cộng thêm hiệu quả kháng folic.

Chế phẩm hóa trị

Sự gia tăng độc tính thận có thể được quan sát thấy khi dùng liều cao methotrexat kết hợp với các tác nhân hóa trị có tiềm năng gây độc thận (ví dụ như cisplatin).

Xạ trị

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

Cytarabin

Liệu pháp dùng đồng thời cytarabin và methotrexat có thể làm tăng nguy cơ các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng trên thần kinh, từ nhức đầu đến tê liệt, hôn mê và các cơn đột quỵ.

Các chế phẩm gây độc gan

Nguy cơ tăng độc tính gan khi dùng methotrexat đồng thời với các sản phẩm độc gan khác chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, độc tính gan đã được báo cáo trong những trường hợp như vậy. Bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc gây độc gan (ví dụ leflunomid, azathioprin, sulfasalazin, retinoid) phải được theo dõi cẩn thận bất kỳ dấu hiệu nào của sự gia tăng độc tính gan.

Theophyllin

Methotrexat có thể làm giảm sự thanh thải của theophyllin. Do đó, phải theo dõi nồng độ theophyllin khi điều trị cùng lúc với methotrexat.

Mercaptopurin

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

Thuốc gắn kết protein huyết tương cao

Methotrexat gắn kết một phần với albumin huyết thanh. Các thuốc có độ gắn kết cao khác như salicylat, phenylbutazon, phenytoin và sulfonamid có thể làm tăng độc tính của methotrexat do thay thế gắn kết.

Furosemid

Việc sử dụng đồng thời furosemid và methotrexat có thể làm tăng nồng độ methotrexat do ức chế cạnh tranh bài tiết qua ống thận.

Các vitamin

Các chế phẩm vitamin có chứa acid folic hoặc các chất dẫn xuất của acid folic có thể làm giảm đáp ứng toàn thân với methotrexat, tuy nhiên điều kiện thiếu acid folic có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc methotrexat.

Thuốc ức chế bơm proton

Dữ liệu cho thấy sử dụng đồng thời thuốc ức chế bơm proton với methotrexat, đặc biệt ở liều cao có thể làm tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương và/hoặc chất chuyển hóa của nó, có thể dẫn đến độc tính methotrexat.

13. Tác dụng không mong muốn:

Liệu pháp điều trị thông thường 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 nhưng tác dụng không mong muốn đã phát hiện ở tất cả các liều và có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Hầu hết các phản ứng không mong muốn đều có thể đảo ngược khi phát hiện ở giai đoạn sớm. Khi xảy ra phản ứng nghiêm trọng, nên giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc và bắt đầu các biện pháp thích hợp (xem 4.9). Nếu tiếp tục điều trị bằng methotrexat, nên thực hiện cẩn thận sau khi xem xét đầy đủ nhu cầu thuốc tiếp theo. Phải tăng cường cảnh giác đối với bất kỳ sự tái phát nào của độc tính thuốc.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất bao gồm viêm loét miệng, giảm bạch cầu, buồn nôn và đầy hơi. Các tác dụng không mong muốn thường gặp khác như cảm thấy không khỏe, mệt mỏi bất thường, ớn lạnh và sốt, chóng mặt, giảm khả năng đề kháng với nhiễm trùng. Dùng acid folic khi điều trị liều cao methotrexat có thể làm giảm hoặc giảm bớt một số tác dụng không mong muốn. Nên tạm thời ngừng thuốc nếu có dấu hiệu giảm bạch cầu.

Tần suất quy ước: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); Chưa rõ

Hệ cơ quan	Tần suất	Triệu chứng
Nhiễm trùng và kí sinh trùng	Thường gặp	<i>Herpes zoster</i>
	Rất hiếm gặp	Nhiễm nấm, nhiễm trùng cơ hội (có thể gây tử vong trong một số trường hợp), nhiễm virus cự bào
Rối loạn tim	Hiếm gặp	Viêm, tràn dịch, chèn ép màng ngoài tim
Rối loạn máu và bạch huyết	Thường gặp	Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu
	Ít gặp	Giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, rối loạn tạo máu
	Hiếm gặp	Thiếu máu hồng cầu to
	Rất hiếm gặp	Ức chế tủy xương nghiêm trọng, thiếu máu bất sản Các rối loạn hạch bạch huyết, tăng sinh mô bạch huyết (có thể đảo ngược một phần), tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính.
Chưa rõ	Xuất huyết, tụ huyết.	
Rối loạn mắt	Hiếm gặp	Rối loạn thị giác, nhìn mờ.
	Rất hiếm gặp	Viêm kết mạc. Bệnh vồng mạc, mù/mất thị lực tạm thời, phù hốc mắt, viêm mí mắt, tràn nước mắt, sợ ánh sáng.
U ác tính, lành tính và không xác định (bao gồm u nang và bướu thịt)	Ít gặp	Các trường hợp u lympho đã giảm trong một số ca khi ngưng điều trị bằng methotrexat.
	Rất hiếm gặp	Hội chứng ly giải khối u.
Rối loạn vận mạch	Ít gặp	Viêm mạch.
	Hiếm gặp	Hạ huyết áp, các phản ứng huyết khối tắc mạch (bao gồm huyết khối động mạch, huyết khối não, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối tĩnh mạch võng mạc, nghẽn mạch phổi).
	Chưa rõ	Phù não, đốm xuất huyết.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Thường gặp	Các biến chứng về phổi do viêm phế nang/viêm thành phế nang và các ca tử vong liên quan (độc lập với liều và thời gian điều trị methotrexat). Các triệu chứng điển hình có thể là: bệnh thông thường; ho khan, khó chịu; thở dốc tiên

Hệ cơ quan	Tần suất	Triệu chứng
		triển thành khó thở lúc nghỉ, đau ngực, sốt. Nếu nghi ngờ có những biến chứng như vậy, phải ngưng ngay methotrexat và các nhiễm trùng (bao gồm viêm phổi) phải được loại trừ.
	Ít gặp	Xơ phổi.
	Hiếm gặp	Viêm họng, ngưng thở, hen phế quản
	Rất hiếm gặp	Viêm phổi do <i>Pneumocystis carinii</i> , thờ dốc, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính. Các bệnh nhiễm trùng bao gồm viêm phổi cũng đã được quan sát thấy. Tràn dịch màng phổi. Chưa rõ Phù phổi cấp tính.
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, viêm loét màng nhầy miệng và họng (đặc biệt trong 24 - 48 giờ đầu sau khi dùng methotrexat). Viêm miệng, khó tiêu.
	Thường gặp	Tiêu chảy (đặc biệt là trong 24 - 48 giờ đầu sau khi dùng methotrexat).
	Ít gặp	Loét và xuất huyết tiêu hóa, viêm tụy.
	Hiếm gặp	Viêm nướu, viêm ruột, phân đen (phần có máu), giảm hấp thu.
Rất hiếm gặp	Chưa rõ	Thở huyết, chứng phình đại tràng nhiễm độc. Chứng phình đại tràng nhiễm độc.
	Chưa rõ	Chứng phình đại tràng nhiễm độc.
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp	Tăng enzym gan (ALAT, ASAT, phosphatase kiềm và bilirubin).
	Ít gặp	Sự phát triển gan nhiễm mỡ, xơ gan và xơ gan; chuyển hóa tiểu đường; giảm albumin huyết thanh.
	Hiếm gặp	Viêm gan cấp tính và độc gan.
	Rất hiếm gặp	Tái phát viêm gan mạn tính, thoái hóa gan cấp tính. Hơn nữa, bệnh viêm gan siêu vi loại <i>Herpes simplex</i> cũng đã được quan sát thấy.
	Chưa rõ	Rối loạn chuyển hóa.
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Thoát vị, ban đỏ, ngứa.
	Ít gặp	Mày đay, nhạy cảm ánh sáng, tăng sắc tố da, rụng tóc, tăng bướu khớp, <i>Herpes zoster</i> , mảng vảy nền tổn thương.
	Hiếm gặp	Các phản ứng độc hại nghiêm trọng: viêm mạch, viêm da dạng ecpet, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì độc (hội chứng Lyell).
	Hiếm gặp	Tăng thay đổi sắc tố móng, mụn trứng cá, đốm xuất huyết, vết bầm, hồng ban đa dạng, xuất huyết da.
	Rất hiếm gặp	Bệnh nốt, giãn mao mạch, viêm móng cấp tính. Ngoài ra, bệnh <i>Nocardia</i> , nấm kí sinh, nấm đơn bào, <i>Herpes simplex</i> lan rộng đã được báo cáo. Viêm mạch máu dị ứng, viêm tuyến mồ hôi. Chưa rõ Viêm da tróc vảy, hoại tử da.
Rối loạn hệ thống cơ xương, mô liên kết và xương	Ít gặp	Loãng xương, đau khớp, đau cơ.
	Hiếm gặp	Gãy xương vì sức nén.

195
TY
LIÊN
S TH
H D
HAR
-T. B

Hệ cơ quan	Tần suất	Triệu chứng
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Viêm và loét bàng quang (có thể tiểu ra máu), khó tiểu.
	Hiếm gặp	Suy thận, giảm niệu, vô niệu, tăng ure huyết, tăng ure và creatinin huyết thanh.
	Rất hiếm gặp	Protein niệu.
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú	Ít gặp	Viêm và loét âm đạo.
	Rất hiếm gặp	Giảm ham muốn, bất lực, giảm tinh trùng, giảm kinh nguyệt, chảy mủ âm đạo, vô sinh, vú to ở nam giới.
Rối loạn chung và tình trạng vùng sử dụng	Ít gặp	Đị ứng nghiêm trọng tiến triển thành sốc phản vệ.
	Rất hiếm gặp	Sốt, suy yếu hồi phục vết thương.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hiếm gặp	Tiểu đường phụ thuộc insulin.

Các tác dụng không mong muốn sau đây cũng được báo cáo, nhưng tần số của chúng chưa được xác định: viêm phổi do *Pneumocystis carinii*, (kể cả các ca hồi phục), thai chết, hư thai, phá thai.

Độc tính hệ thống cơ quan

Hệ bạch huyết

U lympho ác tính có thể thuyên giảm sau khi ngưng điều trị với methotrexat có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị liều thấp và do đó không cần điều trị bằng thuốc độc tế bào khác. Nên ngưng điều trị methotrexat trước tiên và bắt đầu liệu pháp điều trị thích hợp nếu u lympho không thoái lui.

Huyết học

Methotrexat có thể ức chế sự tạo huyết và gây ra thiếu máu, thiếu máu bất sản, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và/hoặc giảm tiểu cầu. Methotrexat phải được dùng thận trọng cho bệnh nhân có khối u ác tính và các yếu tố cơ bản ảnh hưởng đến sự tạo máu. Khi điều trị tình trạng ung bướu, chỉ tiến hành điều trị bằng methotrexat nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ ức chế tủy xương.

Phổi

Bệnh phổi do methotrexat, bao gồm viêm phổi kẽ cấp tính hoặc mạn tính, là một biến chứng nguy hiểm có thể xảy ra bất cứ 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 có thể đảo ngược toàn bộ. Tử vong đã được báo cáo. Dấu hiệu của sự phơi nhiễm phổi hoặc các triệu chứng như ho khan không dứt, sốt, đau ngực, khó thở, thiếu máu và thâm nhiễm X-quang phổi, hoặc viêm phổi không đặc hiệu xảy ra liên quan đến liệu pháp methotrexat, có thể cho thấy những tổn hại nghiêm trọng, yêu cầu ngưng điều trị và kiểm tra cẩn thận. Các biến đổi trên phổi có thể xảy ra ở tất cả các liều. Khả năng nhiễm khuẩn (bao gồm viêm phổi) phải được loại trừ.

Tiêu hóa

Nếu nôn mửa, tiêu chảy hoặc viêm miệng xuất hiện, dẫn đến mất nước, phải ngưng dùng methotrexat cho đến khi bệnh nhân hồi phục. Viêm ruột xuất huyết và tử vong do thủng ruột có thể xảy ra. Methotrexat phải được sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân bị loét dạ dày hoặc viêm loét đại tràng. Viêm miệng có thể được ngăn ngừa hoặc giảm bớt bằng nước súc miệng chứa acid folinic.

Gan

Methotrexat liên quan đến nguy cơ tiềm tàng viêm gan cấp tính và độc tính gan mạn tính (xơ gan). Độc tính mạn tính có thể gây tử vong và thường xảy ra sau khi sử dụng lâu dài (nói chung là sau 2 năm hoặc hơn) và sau khi tổng liều tích lũy lớn hơn 1,5 g. Trong các nghiên cứu về bệnh vẩy nến, bệnh nhân bị nhiễm độc gan tỷ lệ với liều tích lũy và tăng lên do nghiện rượu, thừa cân, tiểu đường và tuổi tác.

Sự sụt giảm thoáng qua giá trị men gan thường gặp khi điều trị bằng methotrexat và thường không đòi hỏi phải điều chỉnh việc trị liệu. Các giá trị gan bất thường và/hoặc giảm albumin huyết thanh có thể cho thấy độc gan nghiêm trọng.

Methotrexat gây tái phát viêm gan B và làm trầm trọng thêm các ca viêm gan C, trong một số trường hợp dẫn đến tử vong. Một số trường hợp tái phát viêm gan B đã xảy ra sau khi ngưng dùng methotrexat. Cần thực hiện các test lâm sàng và phòng thí nghiệm để điều tra sự xuất hiện bệnh gan ở các bệnh nhân có tiền sử viêm gan B hoặc C. Dựa trên những điều tra này, có thể chứng tỏ điều trị với methotrexat không phù hợp với một số bệnh nhân.

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

Thận

Methotrexat có thể gây tổn thương thận dẫn đến suy thận cấp. Chức năng thận có thể trầm trọng hơn sau khi điều trị liều cao đến mức độ ức chế bài tiết methotrexat, như là kết quả của độc tính methotrexat toàn thân. Để ngăn ngừa suy thận, cần kiểm tra hóa nước tiểu và cung cấp đủ dịch (ít nhất 3 lít/ngày). Khuyến cáo đo nồng độ methotrexat trong huyết thanh và chức năng thận.

Da

Các phản ứng trên da nghiêm trọng, trong một số trường hợp gây tử vong, bao gồm hoại tử biểu mô nhiễm độc (hội chứng Lyell), hội chứng Stevens-Johnson và hồng ban đa dạng đã được báo cáo trong vòng vài ngày sau khi uống, tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc tiêm trong ống tủy methotrexat liều đơn hoặc liều lặp lại. Viêm da bức xạ và cháy nắng có thể bị nặng thêm sau khi dùng methotrexat.

Hệ thần kinh trung ương

Có các báo cáo về bệnh lý chất trắng não sau khi tiêm tĩnh mạch methotrexat ở những bệnh nhân đã được xạ trị sọ - đốt sống. Độc tính thần kinh nghiêm trọng, thường biểu hiện như là cơn co giật toàn thể hoặc cục bộ đã được báo cáo với sự gia tăng đột ngột về tần số ở trẻ em bị bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính được điều trị bằng methotrexat tiêm tĩnh mạch liều cao (1 g/m²). Các bệnh nhân có triệu chứng thường bị bệnh lý chất trắng não và/hoặc với hóa mao mạch trong các kiểm tra X-quang.

Bệnh lý chất trắng não mạn tính cũng được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với liều cao methotrexat lặp lại kết hợp với acid folinic, thậm chí không có xạ trị cùng lúc. Việc ngưng điều trị bằng methotrexat không phải lúc nào cũng dẫn đến sự hồi phục hoàn toàn. Bệnh lý chất trắng não đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc viên methotrexat.

Một hội chứng thần kinh cấp tính thoáng qua đã được quan sát thấy ở 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 bao gồm mù thoáng qua và phản xạ bất thường. Nguyên nhân chính xác chưa rõ ràng.

Các trường hợp phản ứng phụ về thần kinh, từ nhức đầu đến tê liệt, hôn mê và các đợt đột quỵ đã được báo cáo, chủ yếu ở trẻ em và thanh thiếu niên đang dùng đồng thời với cytarabin.

Liệu pháp tiêm trong ống tủy

Độc tính thần kinh bán cấp thường có thể đảo ngược sau khi ngưng dùng methotrexat.

Hệ thống cơ quan	Thường gặp (> 1/100)
Rối loạn thần kinh trung ương và ngoại vi	Nhức đầu, viêm màng nhện hóa học, độc thần kinh bán cấp, thoái hóa myelin hoại tử, bệnh lý chất trắng não
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn và ói mửa
Rối loạn chung và tình trạng vùng sử dụng	Sốt

Viêm màng nhện hóa học, có thể xảy ra vài giờ sau khi dùng methotrexat tiêm trong ống tủy sống, đặc trưng như đau đầu, đau lưng, cổ cứng, nôn mửa, sốt, mệt mỏi và tăng lympho trong dịch não tủy giống như trong viêm màng não do vi khuẩn. Bệnh viêm màng nhện thường biến mất trong vòng vài ngày.



Handwritten signature or mark.

Độc tính thần kinh bán cấp, thường gặp sau khi tiêm thường xuyên lặp lại trong ống tủy sống, chủ yếu ảnh hưởng đến chức năng vận động của não hoặc tủy sống. Liệt một phần/liệt hoàn toàn hai chân, có sự tham gia của một hoặc nhiều rễ thần kinh cột sống, liệt tứ chi, rối loạn chức năng tiểu não, tê liệt dây thần kinh sọ và cơn động kinh có thể xảy ra.

Bệnh lý chất trắng não hoại tử mất myelin có thể xảy ra vài tháng hoặc vài năm sau khi bắt đầu trị liệu tiêm trong ống tủy sống. Tình trạng này được đặc trưng bởi sự suy thoái thần kinh tiến triển với sự khởi đầu âm ỉ, lẫn lộn, cấu kính và buồn ngủ. Sau cùng là sa sút trí tuệ nghiêm trọng, loạn cận ngôn, mất điều hòa, co cứng, co giật và hôn mê có thể xảy ra. Tình trạng này có thể gây tử vong. Bệnh lý chất trắng não xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân được cho dùng một lượng lớn methotrexat tiêm trong ống tủy sống kết hợp với xạ trị và/hoặc dùng methotrexat toàn thân.

Phải theo dõi các dấu hiệu độc thần kinh (viêm màng não, thoáng qua hoặc vĩnh viễn, bệnh não) sau khi dùng methotrexat trong ống tủy sống.

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

14. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng:

Kinh nghiệm về quá liều thuốc nhìn chung là có liên quan tới điều trị bằng đường uống và tiêm trong ống tủy sống, mặc dù việc dùng quá liều có liên quan tới tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp cũng đã được báo cáo.

Các triệu chứng thường gặp nhất của quá liều tiêm trong ống tủy sống là triệu chứng thần kinh trung ương bao gồm nhức đầu, buồn nôn và nôn mửa, 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 tử vong sau khi dùng quá liều tiêm trong ống tủy sống. Trong những trường hợp này, cũng có báo cáo về thoát vị tiểu não kèm theo áp lực nội sọ cao và bệnh não nhiễm độc.

Điều trị:

Điều trị bằng thuốc giải độc: nên tiêm acid folinic với liều ít nhất là cỡ liều methotrexat và nếu có thể nên được dùng trong vòng một giờ. Acid folinic được chỉ định để giảm thiểu độc tính và chống lại tác động của quá liều methotrexat. Việc điều trị bằng

acid folinic nên được bắt đầu càng sớm càng tốt. Khoảng cách giữa thời gian dùng methotrexat và bắt đầu dùng acid folinic càng lâu, hiệu quả của acid folinic trong ức chế độc tính càng giảm. Việc theo dõi nồng độ methotrexat huyết thanh là cần thiết để có thể xác định được liều tối ưu acid folinic và thời gian điều trị.

Trong trường hợp dùng thuốc quá liều, cần bổ sung dịch và kiểm soát hóa nước tiểu để ngăn ngừa methotrexat và/hoặc các chất chuyển hóa của nó trong ống thân. Cả phương pháp thẩm tách máu tiêu chuẩn cũng như thẩm phân màng bụng đã cho thấy không làm tăng việc loại bỏ methotrexat. Có thể thử thẩm tách máu ngắt quãng với việc sử dụng máy thẩm tách có tính thẩm cao cho trường hợp nhiễm độc methotrexat.

Quá liều tiêm trong ống tủy sống có thể đòi hỏi các biện pháp hỗ trợ tích cực toàn thân như sử dụng liều cao acid folinic toàn thân, kiểm soát hóa nước tiểu, dẫn lưu dịch não tủy nhanh và truyền dịch não thất tủy sống

15. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo:

Chưa tìm thấy thông tin gì thêm

Hạn dùng:

- Trước khi mở nắp: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

- Sau khi pha loãng đến nồng độ 1 mg/ml trong dung dịch NaCl 0,9 % hoặc glucose 5%, chế phẩm ổn định trong 24 giờ ở 2 – 8°C.

Bảo quản:

- *Lọ thuốc tiêm:* Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

- *Dung dịch sau khi pha loãng:* Bảo quản trong tủ lạnh (2- 8°C).

Đề xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng

Công ty sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TTYT BÌNH ĐỊNH
(BIDIPHAR)

498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

ĐT: 056.3846500 - 3846040 * Fax: 056.3846846



22

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân

Dung dịch tiêm Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml



- Để xa tầm tay trẻ em.

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ được dùng theo đơn của bác sĩ.

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

1. Thành phần hàm lượng của thuốc

Cho 1 lọ 2 ml dung dịch tiêm:

- Hoạt chất: Methotrexat 50 mg

- Tá dược: Natri hydroxyd, natri clorid, disodium edetat, nước cất pha tiêm.

2. Mô tả sản phẩm: Dung dịch trong, màu vàng, đóng trong lọ thủy tinh không màu, đậy nút cao su, nắp khăn kín.

3. Quy cách đóng gói

Hộp 1 lọ x 2 ml dung dịch tiêm, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml được sử dụng trong điều trị các bệnh ung thư sau:

- Ung thư lá nuôi, bệnh bạch cầu, ung thư vú.

- Ung thư phổi, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, sarcom xương, sarcom sụn, sarcom sợi.

- Bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, viêm đa khớp dạng thấp, u sùi dạng nấm (u lympho tế bào T), u lympho không Hodgkin...

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

Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml được sử dụng cho bạn bởi các chuyên gia y tế.

Liều chỉ định và tần suất sử dụng phụ thuộc vào bệnh bạn đang điều trị, tình trạng sức khỏe và tuổi của bạn, cân nặng và diện tích bề mặt cơ thể. Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml có thể được tiêm bắp, tĩnh mạch, tiêm trong động mạch hoặc trong ống tủy sống.

Nếu bạn có thêm bất kỳ câu hỏi nào về việc sử dụng thuốc này, tham vấn thêm bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không dùng Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml:

- Nếu bạn bị dị ứng với methotrexat hoặc bất kỳ thành phần nào khác của thuốc.

22

- Nếu bạn bị bệnh gan nặng (bác sĩ quyết định mức độ nghiêm trọng của bệnh).
- Nếu bạn bị bệnh thận nặng (bác sĩ quyết định mức độ nghiêm trọng của bệnh).
- Nếu bạn có rối loạn hệ thống tạo máu.
- Nếu bạn bị nhiễm trùng nặng hoặc đang mắc nhiễm trùng như bệnh lao và HIV.
- Nếu bạn bị loét miệng và cổ họng hoặc loét ở dạ dày và ruột.
- Nếu bạn đang mang thai hoặc cho con bú sữa mẹ.
- Nếu bạn bị nghiện rượu.
- Bạn không nên tiêm vaccin sống trong khi điều trị với Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml.

7. Tác dụng không mong muốn

Giống như tất cả các loại thuốc, thuốc này có thể gây ra các phản ứng phụ, mặc dù không phải ai cũng mắc phải.

Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml có thể có những tác dụng không mong muốn có thể gây nguy hiểm hoặc đe dọa đến tính mạng.

Trong quá trình điều trị, bạn nên cảnh giác với dấu hiệu của các phản ứng không mong muốn và báo với bác sĩ.

Liên hệ ngay với bác sĩ nếu bạn nhận thấy bất kỳ tác dụng phụ không mong muốn nào sau đây.

Bạn có thể cần chăm sóc y tế ngay lập tức.

- Khó thở không giải thích được, ho khan hoặc khò khè (triệu chứng các vấn đề về phổi).
- Ngứa ngáy, phát ban da (mày đay), sưng bàn tay, bàn chân, mắt cá chân, mắt, môi, miệng hoặc cổ họng (có thể làm cho khó thở và nuốt). Bạn cũng có thể cảm thấy như thể sắp ngất (triệu chứng của phản ứng dị ứng nghiêm trọng).
- Nôn mửa, tiêu chảy hoặc viêm miệng và loét dạ dày tá tràng (triệu chứng của các tác động trên đường tiêu hóa).
- Vàng da hoặc mắt, nước tiểu sẫm màu (triệu chứng của các tác động trên gan).
- Sốt, run rẩy, đau cơ thể và đau họng (các triệu chứng nhiễm trùng).
- Chảy máu bất thường (ví dụ chảy máu nướu, nước tiểu sẫm màu, máu trong nước tiểu hoặc nôn mửa) hoặc bầm tím đột ngột, phân đen giống nhựa đường - điều này có thể là do khả năng đông máu bị giảm hoặc xuất huyết dạ dày hoặc ruột).
- Phát ban da tróc vảy hoặc phỏng rộp và các tác động trên màng nhầy, ví dụ: trong mũi (triệu chứng của hội chứng Stevens - Johnsons, hoại tử biểu bì nhiễm độc và hồng ban đa dạng).
- Hành vi bất thường, mù lòa tạm thời và con co giật toàn thân (triệu chứng của các tác động trên thần kinh trung ương).



- Bại liệt (liệt nhẹ).

Danh sách các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo khi điều trị với methotrexat được trình bày dưới đây theo mức độ phổ biến của chúng.

Rất phổ biến (có thể ảnh hưởng nhiều hơn 1 trên 10 người):

- Chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, tiêu hoá kém, khó tiêu.
- Viêm và loét trong miệng và cổ họng.
- Tăng nồng độ men gan.

Phổ biến (có thể ảnh hưởng lên đến 1 trên 10 người):

- *Herpes zoster*.
- Các tác động lên máu, ví dụ: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
- Nhức đầu, mệt mỏi, buồn ngủ.
- Ho khan, thờ đốc, đau ngực, sốt.
- Tiêu chảy.
- Phát ban, mẩn đỏ và ngứa.

Ít gặp (có thể ảnh hưởng lên đến 1 trên 100 người)

- Giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt.
- Viêm mạch máu.
- Các phản ứng phản vệ và viêm mạch dị ứng.
- Chóng mặt, nhầm lẫn, trầm cảm.
- Co giật, bệnh não.
- U lympho (khối u trong mô bạch huyết).
- Xơ phổi.
- Chảy máu và loét đường tiêu hóa.
- Viêm tụy.
- Xơ gan, gan nhiễm mỡ.
- Các biến chứng tiểu đường.
- Giảm lượng albumin.
- Da trở nên nhạy cảm với ánh nắng mặt trời, nổi mào đay.
- Rụng tóc, *Herpes zoster*, đau tổn thương do vảy nến.
- Tăng bướu khớp (khối u mô).
- Ảnh hưởng trên da và niêm mạc, đôi khi nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnsons, hoại tử biểu bì nhiễm độc).

259
JNG
Đ PH
TRANG
BÌNH
BIDIP
NHON

✓

- Viêm và loét bàng quang, tiểu máu, chứng khó niệu.
- Viêm và loét âm đạo.
- Gãy xương (loãng xương), đau khớp, đau cơ.

Hiếm gặp (có thể ảnh hưởng lên đến 1 trên 1.000 người)

- Viêm màng ngoài tim, tràn dịch và chèn ép màng ngoài tim.
- Thiếu máu hồng cầu to.
- Thay đổi về tâm trạng.
- Liệt nhẹ.
- Các ảnh hưởng đối với khả năng nói bao gồm chứng loạn cận ngôn và chứng mất ngôn ngữ.
- Bệnh tủy sống.
- Xáo trộn thị giác, mắt mờ.
- Huyết khối (não, tĩnh mạch sâu và tĩnh mạch võng mạc).
- Huyết áp thấp.
- Ngưng thở do sưng yết hầu, hen phế quản.
- Viêm nước.
- Viêm ruột non.
- Máu trong phân.
- Giảm hấp thu.
- Tổn thương gan.
- Mụn trứng cá, vết loét trên da, sự thay đổi sắc tố của móng tay, vết thâm tím.
- Gãy xương.
- Suy thận, giảm niệu, chứng tăng urê huyết và vô niệu.
- Tăng uric huyết.
- Tăng mức creatinin huyết thanh và urê.
- Sự phát triển bất thường của tuyến vú.
- Tăng lượng đường trong máu (đái tháo đường).

Rất hiếm gặp (có thể ảnh hưởng lên đến 1 trên 10.000 người)

- Nhiễm trùng, nhiễm trùng cơ hội
- Suy tủy nghiêm trọng, thiếu máu do tủy xương không thể sinh ra các tế bào máu (thiếu máu bất sản), bệnh hạch bạch huyết, rối loạn tăng sinh mô bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan và giảm bạch cầu trung tính.
- Ức chế miễn dịch.



- Giảm gamma globulin huyết.
- Mất ngủ.
- Các chức năng trí tuệ bị suy giảm như tư duy, ghi nhớ và lý luận.
- Đau khớp và/hoặc đau cơ, mất sức.
- Nhược cơ (yếu cơ).
- Cảm giác bất thường, những thay đổi về vị giác (vị kim loại).
- Phản ứng màng não (liệt, nôn), viêm màng não vô khuẩn cấp tính.
- Viêm kết mạc, bệnh vồng mạc, mất thị lực, mắt sung phồng.
- Viêm nang mắt, tràn nước mắt và chứng sợ ánh sáng.
- Hội chứng ly giải khối u.
- Vấn đề về chức năng phổi, thờ đốc, viêm phổi.
- Nhiễm trùng phổi.
- Tràn dịch màng phổi.
- Giãn nở đại tràng (Phình đại tràng nhiễm độc)
- Tái phát viêm gan mãn tính, thoái hóa gan cấp tính, viêm gan *Herpes simplex*, thiếu năng gan
- Sung đau vùng da quanh móng.
- Mở rộng các mạch máu nhỏ trong da (viêm mù quanh móng).
- Viêm mạch dị ứng, viêm tuyến mồ hôi.
- Protein niệu.
- Bất lực.
- Rối loạn kinh nguyệt.
- Tiết dịch âm đạo.
- Vô sinh.
- Sốt, giảm khả năng lành vết thương.

Chưa rõ (tần số không thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có)

- Xuất huyết, máu bên ngoài mạch.
- Chứng loạn tâm thần.
- Tích tụ dịch trong não và phổi.
- Rối loạn chuyển hóa.
- Hoại tử da, viêm da tróc vảy

Nếu bạn được chỉ định tiêm Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml ở ống tùy sống, thường gặp các phản ứng không mong muốn sau đây (có thể ảnh hưởng lên đến 1 trên 100 người):



- Nhức đầu.

- Sốt.

- Viêm màng nhện trong não và tủy sống có thể gây đau lưng, cứng cổ, nôn mửa, sốt và tình trạng sức khỏe tổng thể suy giảm, có thể xảy ra trong vòng vài giờ sau khi tiêm methotrexat nhưng thường biến mất trong vòng vài ngày.

- Liệt nửa người hoặc liệt toàn thân, suy nhược ở một hoặc tất cả các chi và các cơn chuột rút (thường xảy ra sau khi tiêm methotrexat lặp lại vào tủy sống)

- Tác động lên hệ thần kinh có thể khởi đầu với sự nhầm lẫn, kích ứng và mệt mỏi. Điều này càng trở nên trầm trọng hơn theo thời gian và dẫn đến chứng mất trí (mất trí nhớ, mất phương hướng và nhầm lẫn), khó nói, phối hợp và cân bằng, tăng độ cứng cơ, chuột rút và hôn mê. Tình trạng này có thể xảy ra vài tháng hoặc vài năm sau khi bắt đầu điều trị methotrexat tiêm vào tủy sống, có thể đe dọa tính mạng. Nó chủ yếu xảy ra nếu tiêm một lượng lớn methotrexat vào tủy sống kết hợp với xạ trị ở đầu và/hoặc các dạng bào chế methotrexat khác.

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

Các thuốc khác:

Hãy báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang dùng, đã dùng gần đây hoặc có thể sẽ dùng bất kỳ loại thuốc nào khác. Methotrexat ảnh hưởng hoặc bị ảnh hưởng bởi một số sản phẩm thuốc khác dùng để trị:

- Đau và viêm (NSAID và salicylat);

- Ung thư (cisplatin, cytarabin, mercaptopurin);

- Nhiễm trùng (kháng sinh như penicillin, tetracyclin, ciprofloxacin và cloramphenicol);

- Suyễn (theophyllin);

- Các chế phẩm vitamin có chứa acid folic hoặc các chất giống acid folic;

- Bệnh thấp khớp (leflunomid);

- Cao huyết áp (furosemid);

- Gout (probenecid);

- Xạ trị;

- Ung thư dạ dày, ợ nóng, trào ngược (như omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol);

- Động kinh (phenytoin);

- Bệnh vẩy nến hoặc mụn trứng cá nghiêm trọng (các retinoid, như acitretin hoặc isotretinoin);

- Viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh đường ruột (sulphasalazin);

- Phản ứng chống lại sau khi cấy ghép cơ quan (azathioprin);



✓

- Nếu bạn cần tiêm vaccin sống.

Thức ăn, đồ uống và rượu:

Trong quá trình điều trị bằng Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml, bạn không nên uống rượu và tránh uống cà phê quá mức, các đồ uống có chứa cafein và trà đen. Đảm bảo rằng bạn uống nhiều nước trong quá trình điều trị với Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml do sự mất nước (giảm lượng nước trong cơ thể) có thể làm tăng độc tính của methotrexat.

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

Sản phẩm được sử dụng bởi chuyên viên y tế có kinh nghiệm theo một liệu trình điều trị. Do đó việc quên dùng thuốc là hiếm khi xảy ra. Nếu nghi ngờ về việc bỏ lỡ lần sử dụng thuốc nào đó, cần tham vấn ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

10. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Bảo quản thuốc ở nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Sau khi pha loãng, thuốc phải được bảo quản trong tủ lạnh 2 – 8°C.

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

Các triệu chứng thường gặp nhất của quá liều tiêm trong ống tủy sống là triệu chứng thần kinh trung ương bao gồm nhức đầu, buồn nôn và nôn mửa, 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 tử vong sau khi dùng quá liều tiêm trong ống tủy sống. Trong những trường hợp này, cũng có báo cáo về thoát vị tiểu não kèm theo áp lực nội sọ cao và bệnh não nhiễm độc.

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

Thuốc này được sử dụng cho bạn bởi chuyên viên y tế, do đó không chắc bạn có được cho dùng quá liều hay không. Báo với bác sĩ nếu bạn có bất cứ nghi ngờ nào.

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

Methotrexat có thể gây ra những phản ứng không mong muốn nghiêm trọng và đôi khi đe dọa đến tính mạng. Bác sĩ sẽ nói cho bạn những lợi ích và nguy cơ của việc điều trị, những dấu hiệu và triệu chứng sớm của các tác dụng không mong muốn.

- Methotrexat đã được báo cáo gây ra tử vong và/hoặc các dị tật bẩm sinh ở thai nhi. Nên tránh mang thai nếu bạn hoặc chồng/vợ bạn đang điều trị methotrexat.

- Da hoặc mắt của bạn có thể rất nhạy cảm với ánh sáng mặt trời hoặc các loại ánh sáng khác trong thời gian điều trị với Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml. Do đó nên tránh ánh nắng và ánh sáng mặt trời.

100
CỔ
CỔ
JC-TA
TẾ B
(BIB
YNH



- Methotrexat có thể làm giảm các tế bào chịu trách nhiệm miễn dịch, vận chuyển oxy, và những tế bào chịu trách nhiệm làm đông máu, do đó tăng khả năng bạn bị nhiễm trùng (ví dụ viêm phổi) hoặc chảy máu.

Báo với bác sĩ, dược sĩ hoặc y tá của bạn trước khi dùng Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml:

- Nếu bạn đang trải qua xạ trị cùng lúc với liệu pháp methotrexat. Nguy cơ tổn thương mô và xương có thể gia tăng khi điều trị đồng thời.
- Nếu bạn đang điều trị ở cột sống (tiêm trong ống tủy sống) hoặc trong tĩnh mạch (tiêm tĩnh mạch) thì có thể gây ra một chứng viêm trong não có khả năng đe dọa đến mạng sống.
- Nếu bạn có các triệu chứng liên quan đến tình trạng bệnh lý, điều đó có nghĩa là chất lỏng được giữ lại trong cơ thể, ví dụ ở phổi hoặc ở bụng.
- Nếu bạn bị suy thận.
- Nếu bạn bị suy gan.
- Nếu bạn bị nhiễm trùng.
- Nếu bạn cần tiêm phòng. Methotrexat có thể làm giảm tác dụng của vaccin.
- Nếu bạn bị tiểu đường phụ thuộc insulin, cần theo dõi cẩn thận khi điều trị bằng methotrexat.

Các biện pháp phòng ngừa và kiểm tra theo dõi được đề nghị:

Ngay cả khi dùng methotrexat ở liều thấp vẫn có thể xảy ra phản ứng phụ nghiêm trọng. Để nhận ra sớm những điều này, bác sĩ của bạn phải thực hiện các kiểm tra và xét nghiệm.

Trước khi bắt đầu điều trị:

Trước khi bắt đầu điều trị, bác sĩ có thể chỉ định làm xét nghiệm máu, kiểm tra tình trạng thận và gan, chụp X-quang ngực. Các xét nghiệm tiếp theo cũng có thể được thực hiện trong và sau khi điều trị. Đừng bỏ lỡ các cuộc hẹn để làm xét nghiệm máu.

Mang thai, cho con bú và khả năng sinh sản

Nếu bạn đang mang thai hoặc cho con bú hoặc nghĩ rằng bạn đang có thai hoặc đang có kế hoạch có con, hãy báo cho bác sĩ để được tư vấn trước khi dùng thuốc này.

Methotrexat đã được báo cáo gây ra tử vong và/hoặc dị dạng bẩm sinh ở bào thai. Do đó không sử dụng Methotrexat Bidiphar 50 mg/2 ml trong thời gian mang thai ngoại trừ được sự đồng ý từ bác sĩ.

Hãy báo cho bác sĩ ngay nếu bạn nghĩ rằng bạn đang mang thai.

Nên tránh mang thai nếu bạn hoặc chồng/vợ của bạn đang điều trị bằng methotrexat, vì điều trị với methotrexat ở cả nam lẫn nữ đều có thể ảnh hưởng đến thai nhi. Vẫn chưa rõ khoảng thời gian sau khi kết thúc điều trị đến khi được có thai là bao lâu. Các khuyến cáo khác nhau từ ba tháng đến một năm.

2595
CÔNG TY
PHÂN
AN TH
INH Đ
IPHAR
VN-T.Đ

Methotrexat được bài tiết trong sữa mẹ với liều lượng có nguy cơ ảnh hưởng đến trẻ em. Vì vậy nên ngừng cho bú sữa mẹ trong thời gian điều trị với methotrexat.

Lái xe và vận hành máy

Các tác dụng không mong muốn như mệt mỏi và chóng mặt có thể xảy ra. Nếu bạn cảm thấy mệt mỏi hoặc chóng mặt, không nên lái xe và không sử dụng máy móc.

14. Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ?

Khi đang sử dụng cùng lúc với các thuốc khác.

Khi bạn nằm trong các trường hợp cần phải thận trọng khi dùng thuốc.

Khi xảy ra các tác dụng không mong muốn trong quá trình dùng thuốc.

Khi dùng quá liều khuyến cáo.

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

15. Hạn dùng của thuốc

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. Tên, địa chỉ, biểu tượng của nhà sản xuất

- Tên: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

- Địa chỉ: 498 Nguyễn Thái Học, phường Quang Trung, thành phố Quy Nhơn, tỉnh Bình Định

- Biểu tượng nhà sản xuất:



Bidiphar

17. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Lỗ Minh Hùng

22