Ký bởi: Cục Quản lý Dược
Cơ quan: Bộ Y tế
Ngày ký: 29-03-2024 17:00:02 +07:00

BỘ Y TẾ
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**
**Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 210 /QĐ-QLD

*Hà Nội, ngày 29 tháng 03 năm 2024*

SAO Y BẢN CHÍNH
Ngày.....Tháng.....Năm .....

# QUYẾT ĐỊNH
**Về việc ban hành danh mục 193 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam - Đợt 195**

**CỤC TRƯỞNG CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

*Căn cứ Luật Dược số 105/2016/QH13 ngày 06/4/2016;*

*Căn cứ Nghị định số 95/2022/NĐ-CP ngày 15/11/2022 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;*

*Căn cứ Quyết định số 1969/QĐ-BYT ngày 26/4/2023 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Cục Quản lý Dược thuộc Bộ Y tế;*

*Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/09/2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;*

*Căn cứ kết luận của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế đợt 195 tại Công văn số 17/HĐTV-VPHĐ ngày 26/2/2024 của Văn phòng Hội đồng tư vấn cấp GĐKLH thuốc, nguyên liệu làm thuốc;*

*Theo đề nghị của Trưởng phòng Đăng ký thuốc, Cục Quản lý Dược.*

**QUYẾT ĐỊNH:**

**Điều 1**. Ban hành kèm theo Quyết định này danh mục 193 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam - Đợt 195, cụ thể:

1. Danh mục 189 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam hiệu lực 05 năm (*Phụ lục I kèm theo*).

2. Danh mục 04 thuốc sản xuất trong nước được cấp giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam hiệu lực 03 năm (*Phụ lục II kèm theo*).

**Điều 2**. Cơ sở sản xuất và cơ sở đăng ký thuốc có trách nhiệm:

1. Sản xuất thuốc theo đúng các hồ sơ, tài liệu đã đăng ký với Bộ Y tế và phải in số đăng ký được Bộ Y tế Việt Nam cấp lên nhãn thuốc.

2. Chỉ được sản xuất, đưa ra lưu hành các thuốc kiểm soát đặc biệt khi có Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược phạm vi kinh doanh thuốc phải kiểm soát đặc biệt phù hợp với phạm vi hoạt động của cơ sở đáp ứng quy định tại khoản 5 Điều 143 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08/5/2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật Dược.

3. Thực hiện việc cập nhật tiêu chuẩn chất lượng của thuốc theo quy định tại Thông tư số 11/2018/TT-BYT ngày 04/5/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc, Thông tư số 03/2020/TT-BYT ngày 22/01/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư 11/2018/TT-BYT quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

4. Cập nhật nhãn thuốc, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc theo quy định tại Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc trong thời hạn 06

CÔNG TY TNHH MỘT THÀNH VIÊN DƯỢC SÀI GÒN
QUẬN 4 - T.P HỒ CHÍ MINH

**TỔNG GIÁM ĐỐC**
Trịnh Đào Cung

tháng kể từ ngày ký ban hành Quyết định này, theo hình thức thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành thuốc.

5. Phối hợp với các cơ sở điều trị để thực hiện theo đúng các quy định hiện hành về thuốc kê đơn, theo dõi an toàn, hiệu quả, tác dụng không mong muốn của thuốc trên người Việt Nam và tổng hợp, báo cáo theo quy định tại Điều 5 Thông tư số 08/2022/TT-BYT đối với các thuốc trong Phụ lục II ban hành kèm theo Quyết định này.

6. Cơ sở đăng ký thuốc phải bảo đảm duy trì điều kiện hoạt động trong thời gian hiệu lực của giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Trong trường hợp không còn đáp ứng đủ điều kiện hoạt động, cơ sở đăng ký phải có trách nhiệm thực hiện thay đổi cơ sở đăng ký theo quy định tại Thông tư số 08/2022/TT-BYT trong thời hạn 30 ngày kể từ ngày cơ sở đăng ký không còn đủ điều kiện hoạt động.

7. Cơ sở sản xuất thuốc phải bảo đảm các điều kiện hoạt động của cơ sở sản xuất trong thời hạn hiệu lực của giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

**Điều 3.** Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

**Điều 4.** Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương và Giám đốc cơ sở sản xuất và cơ sở đăng ký có thuốc tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

***Nơi nhận***:
- Như Điều 4;
- BT. Đào Hồng Lan (để b/c);
- TT. Đỗ Xuân Tuyên (để b/c);
- Cục Quân y - Bộ Quốc phòng, Cục Y tế - Bộ Công an;
- Cục Y tế GTVT - Bộ Giao thông vận tải;
- Tổng Cục Hải quan - Bộ Tài chính;
- Bảo hiểm xã hội Việt Nam;
- Bộ Y tế: Vụ PC, Cục QLYDCT, Cục QLKCB, Thanh tra Bộ, Văn phòng HĐTV cấp GĐKLH thuốc, NLLT;
- Viện KN thuốc TƯ, Viện KN thuốc TP. HCM;
- Tổng Công ty Dược Việt Nam - Công ty CP;
- Các Bệnh viện, Viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế;
- Trung tâm mua sắm tập trung thuốc quốc gia;
- Cục QLD: P.QLKDD, P.QLCLT, P.PCHN, P.QLGT; Website;
- Lưu: VT, ĐK (C.H) (02b).

**CỤC TRƯỞNG**

CỘNG HÒA X.H.C.N VIỆT NAM
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
BỘ Y TẾ

**Vũ Tuấn Cường**

## Phụ lục I

## DANH MỤC 189 THUỐC SẢN XUẤT TRONG NƯỚC ĐƯỢC CẤP GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM HIỆU LỰC 05 NĂM - ĐỢT 195

*(Kèm theo Quyết định số: 210 /QĐ-QLD ngày 29 tháng 03 năm 2024 của Cục Quản lý Dược)*

| STT | Tên thuốc | Hoạt chất chính - Hàm lượng | Dạng bào chế | Quy cách đóng gói | Tiêu chuẩn | Tuổi thọ (tháng) | Số đăng ký |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) |
| **1. Cơ sở đăng ký: Chi nhánh công ty TNHH Sản xuất Thương mại Dược phẩm Thành Nam tại Bình Dương** (Địa chỉ: 60 Đại lộ Độc Lập, Khu Công Nghiệp Việt Nam-Singapore, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam) | | | | | | | |
| **1.1. Cơ sở sản xuất: Chi nhánh công ty TNHH Sản xuất Thương mại Dược phẩm Thành Nam tại Bình Dương** (Địa chỉ: 60 Đại lộ Độc Lập, Khu Công Nghiệp Việt Nam-Singapore, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam) | | | | | | | |
| 1 | Diphenhydramin | Diphenhydramin HCl 50mg | Viên nén | Hộp 20 vỉ x 4 viên | NSX | 36 | 893100242424 |
| 2 | Famotidin 40mg | Famotidin 40mg | Viên nén bao phim | Hộp 10 vỉ x 10 viên; Hộp 1 lọ x 100 viên | NSX | 36 | 893110242524 |
| **2. Cơ sở đăng ký: Công ty cổ phần 23 tháng 9** (Địa chỉ: 11 Tân Hóa, Phường 14, Quận 6, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam) | | | | | | | |
| **2.1. Cơ sở sản xuất: Công ty cổ phần 23 tháng 9** (Địa chỉ: 11 Tân Hóa, Phường 14, Quận 6, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam) | | | | | | | |
| 3 | Seplora | Desloratadin 0,5mg/ml | Dung dịch uống | Hộp 10 ống x 2,5ml, Hộp 20 ống x 2,5ml, Hộp 30 ống x 2,5ml, Hộp 10 ống x 5ml, Hộp 20 ống x 5ml, Hộp 30 ống x 5ml, Hộp 10 ống x 10ml, Hộp 20 ống x 10ml, Hộp 30 ống x 10ml, Hộp 10 gói x 2,5ml, Hộp 20 gói x 2,5ml, Hộp 30 gói x 2,5ml, Hộp 10 gói x 5ml, Hộp 20 gói x 5ml, Hộp 30 gói x 5ml, Hộp 10 gói x 10ml, Hộp 20 gói x 10ml, Hộp 30 gói x 10ml | NSX | 24 | 893100242624 |
| **3. Cơ sở đăng ký: Công ty cổ phần 5A Farma** (Địa chỉ: 116/45 Tô Hiến Thành, Phường 15, Quận 10, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam) | | | | | | | |
| **3.1. Cơ sở sản xuất: Công ty cổ phần liên doanh dược phẩm Éloge France Việt Nam** (Địa chỉ: Khu công nghiệp Quế Võ, xã Phương Liễu, huyện Quế Võ, Bắc Ninh, Việt Nam) | | | | | | | |
| 4 | Dapa-5A 10mg | Dapagliflozin (dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrat) 10mg | Viên nén bao phim | Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 6 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110242724 |
| **4. Cơ sở đăng ký: Công ty cổ phần DTS Việt Nam** (Địa chỉ: Số 18, tổ 51, phường Quan Hoa, quận Cầu Giấy, thành phố Hà Nội Việt Nam) | | | | | | | |
| **4.1. Cơ sở sản xuất: Công ty cổ phần dược trung ương Mediplantex** (Địa chỉ: Nhà máy Dược phẩm số 2, thôn Trung Hậu, xã Tiền Phong, huyện Mê Linh, thành phố Hà Nội, Việt Nam) | | | | | | | |

| STT | Tên thuốc | Hoạt chất chính - Hàm lượng | Dạng bào chế | Quy cách đóng gói | Tiêu chuẩn | Tuổi thọ (tháng) | Số đăng ký |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) |
| 151 | Furlac 40 | Furosemid 40mg/4ml | Dung dịch tiêm | Hộp 5 ống x 4ml, Hộp 10 ống x 4ml, Hộp 20 ống x 4ml | NSX | 24 | 893110257424 |
| 152 | Furlac 50 | Furosemid 50mg/5ml | Dung dịch tiêm | Hộp 5 ống x 5ml; Hộp 10 ống x 5ml; Hộp 20 ống x 5ml | NSX | 24 | 893110257524 |

**71. Cơ sở đăng ký: Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera** (Địa chỉ: Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam)

**71.1. Cơ sở sản xuất: Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera** (Địa chỉ: Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam)

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 153 | Acarbay | Acarbose 100mg | Viên nén | Hộp 10 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110257624 |
| 154 | Balisal | Baclofen 25mg | Viên nén | Hộp 03 vỉ x 10 viên | BP hiện hành | 36 | 893110257724 |
| 155 | Baremid | Rebamipid 100mg | Viên nén bao phim | Hộp 06 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110257824 |
| 156 | Bicalutamide 50 | Bicalutamide (dạng micronised) 50mg | Viên nén bao phim | Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 5 vỉ x 10 viên | USP hiện hành | 36 | 893114257924 |
| 157 | Candovas | Candesartan cilexetil 16mg | Viên nén | Hộp 03 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110258024 |
| 158 | Candovas | Candesartan cilexetil 32mg | Viên nén | Hộp 03 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110258124 |
| 159 | Dapaflozin 10 | Dapagliflozin (dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrate 12,3mg) 10mg | Viên nén bao phim | Hộp 3 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110258224 |
| 160 | Dapaflozin 5 | Dapagliflozin (dưới dạng Dapagliflozin propanediol monohydrate 6,15mg) 5mg | Viên nén bao phim | Hộp 3 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110258324 |
| 161 | Diaart cap | Diacerein 50mg | Viên nang cứng | Hộp 3 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110258424 |
| 162 | Dulerinol | Allopurinol 100mg | Viên nén | Hộp 03 vỉ x 10 viên | USP hiện hành | 36 | 893110258524 |
| 163 | Dulerinol | Allopurinol 200mg | Viên nén | Hộp 03 vỉ x 10 viên | USP hiện hành | 36 | 893110258624 |
| 164 | Epilona DR | Natri valproat 200mg | Viên nén bao tan trong ruột | Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893114258724 |

| STT | Tên thuốc | Hoạt chất chính - Hàm lượng | Dạng bào chế | Quy cách đóng gói | Tiêu chuẩn | Tuổi thọ (tháng) | Số đăng ký |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) |
| 165 | Epilona DR | Natri valproat 500mg | Viên nén bao tan trong ruột | Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893114258824 |
| 166 | Hemetrex | Methotrexate 2,5mg | Viên nén | Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893114258924 |
| 167 | Herapirin DR | Aspirin 75mg | Viên nén bao tan trong ruột | Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110259024 |
| 168 | Imalova | Imatinib (dưới dạng Imatinib Mesilate 478mg) 400mg | Viên nang cứng | Hộp 3 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893114259124 |
| 169 | Ivaralan | Ivabradine (dưới dạng Ivabradine hydrochloride 5,39mg) 5mg | Viên nén bao phim | Hộp 3 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110259224 |
| 170 | Ivaralan | Ivabradine (dưới dạng Ivabradine hydrochloride 8,085 mg) 7,5mg | Viên nén bao phim | Hộp 3 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110259324 |
| 171 | Lenalimid | Lenalidomide 20mg | Viên nang cứng | Hộp 3 vỉ x 7 viên | NSX | 36 | 893114259424 |
| 172 | Loxohera | Loxoprofen natri (dưới dạng Loxoprofen natri hydrat 68,1mg) 60mg | Viên nén | Hộp 02 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110259524 |
| 173 | Pirilevo | Levosulpiride 100mg | Viên nén | Hộp 03 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110259624 |
| 174 | Pirilevo | Levosulpiride 50mg | Viên nén | Hộp 03 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110259724 |
| 175 | Repadimet | Repaglinide 2mg | Viên nén | Hộp 03 vỉ x 10 viên, Hộp 06 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110259824 |
| 176 | Valesto | Valsartan 40mg | Viên nang cứng | Hộp 03 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110259924 |

**72. Cơ sở đăng ký: Công ty TNHH Solpharma** (Địa chỉ: Địa chỉ trụ sở chính: Số nhà 618 Minh Khai, Phường Vĩnh Tuy, Quận Hai Bà Trưng, Thành phố Hà Nội, Việt Namn; Địa chỉ kinh doanh: Số 420, Tầng 4-tòa 24T1 (Hapulico), Số 1 Nguyễn Huy Tưởng, Phường Thanh Xuân Trung, Quận Thanh Xuân, Thành phố Hà Nội, Việt Nam)

**72.1. Cơ sở sản xuất: Công ty cổ phần dược phẩm Wealphar** (Địa chỉ: Lô CN5, Khu công nghiệp Thụy Vân, Xã Thụy Vân, Thành phố Việt Trì, Tỉnh Phú Thọ, Việt Nam)

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 177 | Solexpo 4 | Pitavastatin calci (dưới dạng pitavastatin calci hydrat) 4mg | Viên nén phân tán trong miệng | Hộp 1 vỉ x 10 viên, Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 5 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên | NSX | 36 | 893110260024 |

Ký bởi: Cục Quản lý Dược
Cơ quan: Bộ Y tế
Ngày ký: 22-11-2023 15:08:19 +07:00

BỘ Y TẾ
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

Số: 877 /QĐ-QLD

**CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**
**Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

*Hà Nội, ngày 22 tháng 11 năm 2023*

# QUYẾT ĐỊNH

**Về việc cấp giấy chứng nhận "Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc" cho Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera**

## CỤC TRƯỞNG CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

*Căn cứ Quyết định số 1969/QĐ-BYT ngày 26/4/2023 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Cục Quản lý Dược thuộc Bộ Y tế;*

*Căn cứ Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GMP);*

*Căn cứ Thông tư số 12/2022/TT-BYT ngày 21/11/2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GMP);*

*Xét đề nghị của Đoàn đánh giá tại Báo cáo đánh giá "Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc" ngày 06/09/2023 và Báo cáo khắc phục đề ngày 09/10/2023 của Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera (Công ty TNHH sinh dược phẩm Hera);*

*Theo đề nghị của Trưởng phòng Quản lý Chất lượng thuốc.*

## QUYẾT ĐỊNH:

**Điều 1.** Cấp cho Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera Giấy chứng nhận "Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc" được đính kèm Quyết định này tại địa điểm kinh doanh:

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

**Điều 2.** Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

**Điều 3.** Các Ông, Bà: Chánh Văn phòng, Trưởng các phòng: Quản lý chất lượng thuốc, Đăng ký thuốc, Quản lý kinh doanh dược - Cục Quản lý Dược, Giám đốc Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

***Nơi nhận***:
- Như Điều 3;
- Lưu: VT, CL.

**CỤC TRƯỞNG**

CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

**Vũ Tuấn Cường**

BỘ Y TẾ
MINISTRY OF HEALTH
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
DRUG ADMINISTRATION OF VIETNAM

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**
**SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM**
**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**
**Independence - Freedom - Happiness**

Số / *No.*: 877 /GCN-QLD

# GIẤY CHỨNG NHẬN THỰC HÀNH TỐT SẢN XUẤT THUỐC, NGUYÊN LIỆU LÀM THUỐC (GMP)

## *CERTIFICATE OF GOOD MANUFACTURING PRACTICE COMPLIANCE*

**Phần 1 / *Part 1* :**

Căn cứ quy định tại Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GMP), Thông tư số 12/2022/TT-BYT ngày 21/11/2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung một số điều của Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GMP),

*Pursuant to the Circular n° 35/2018/TT-BYT dated 22/11/2018 by Minister of Health on Good Manufacturing Practice for medicinal products and materials (GMP), Circular n° 12/2022/TT-BYT dated 21/11/2022 by Minister of Health on amending, supplementing a number of articles of Circular n° 35/2018/TT-BYT dated 22/11/2018 by Minister of Health on Good Manufacturing Practice for medicinal products and materials (GMP),*

**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC chứng nhận:**

***The Drug Administration of Vietnam certifies the following:***

| | |
|---|---|
| Cơ sở kinh doanh: | **CÔNG TY TNHH SINH DƯỢC PHẨM HERA** |
| *The establishment:* | ***HERA BIOPHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED*** |
| Trụ sở chính: | **Lô A17, khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế** |
| *Legal address:* | ***Lot A17, Tu Ha industrial zone, Tu Ha ward, Huong Tra town, Thua Thien Hue province*** |
| Địa chỉ nhà máy: | **Lô A17, khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế** |
| *Site address:* | ***Lot A17, Tu Ha industrial zone, Tu Ha ward, Huong Tra town, Thua Thien Hue province*** |

Đã được đánh giá theo quy định liên quan đến việc cấp Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược phù hợp với các quy định tại Điều 33 Luật dược số 105/2016/QH13 ngày 06/04/2016, Điều 33 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08/05/2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật dược, Điều 5 Nghị định số 155/2018/NĐ-CP ngày 12/11/2018 của Chính phủ về việc sửa đổi, bổ sung một số quy định liên quan đến điều kiện đầu tư kinh doanh thuộc phạm vi quản lý Nhà nước của Bộ Y

tế và Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22/11/2018, Thông tư số 12/2022/TT-BYT ngày 21/11/2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc (GMP).

*Has been inspected in connection with the issuance of Pharmaceutical business license and in accordance with the national regulations at Article 33 of Pharmaceutical Law n° 105/2016/QH13 dated 06/04/2016, Article 33 of Decree n° 54/2017/NĐ-CP dated 08/05/2017 of the Government, detailing some Articles and measures to implement Pharmaceutical Law, Article 5 of Decree n° 155/2018/NĐ-CP dated 12/11/2018 by Gorvernment concerning revision and addition of some stipulations on trading and investment conditions under the state mandate of Ministry of Health and the Circular n° 35/2018/TT-BYT dated 22/11/2018, Circular n° 12/2022/TT-BYT dated 21/11/2022 by Minister of Health on Good Manufacturing Practice for medicinal products and materials (GMP).*

Căn cứ kết quả đánh giá cơ sở sản xuất được thực hiện từ ngày 05/09/2023 đến ngày 06/09/2023, cơ sở sản xuất nêu trên được chứng nhận đáp ứng các yêu cầu về Thực hành tốt sản xuất, Thực hành tốt phòng thí nghiệm và Thực hành tốt bảo quản đối với cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc theo quy định tại Thông tư số 35/2018/TT-BYT ngày 22/11/2018, Thông tư số 12/2022/TT-BYT ngày 21/11/2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế, phù hợp với các yêu cầu về Thực hành tốt sản xuất thuốc theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO).

*From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, which was conducted from 05/09/2023 to 06/09/2023, it is considered that it complies with the requirements of Good Manufacturing Practice, Good Laboratory Practice and Good Storage Practice for manufacturer of medicinal products and materials as laid down in the Circular n° 35/2018/TT-BYT dated 22/11/2018, Circular n° 12/2022/TT-BYT dated 21/11/2022 by Minister of Health, which complied with the requirements of Good Manufacturing Practice as recommended byWorld Health Organization (WHO).*

Giấy chứng nhận này thể hiện tình trạng tuân thủ GMP của cơ sở sản xuất tại thời điểm đánh giá nêu trên và có hiệu lực không quá 03 năm kể từ ngày đánh giá gần nhất. Tuy nhiên, căn cứ theo nguyên tắc quản lý rủi ro, thời gian hiệu lực của Giấy chứng nhận có thể được rút ngắn hoặc kéo dài và sẽ được ghi tại mục Những nội dung hạn chế hoặc làm rõ.

*This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than 03 years have elapsed since the date of that inspection. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restrictions or Clarifying remarks field.*

Giấy chứng nhận chỉ có hiệu lực khi thể hiện đầy đủ các trang và bao gồm cả Phần 1 và Phần 2.

*This certificate is valid only when presented with all pages and both Part 1 and Part 2.*

Tính xác thực của Giấy chứng nhận này có thể được xác nhận thông qua nội dung đăng tải trên trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược. Nếu không có, hãy liên hệ với Cục Quản lý Dược để được làm rõ.

*The authenticity of this certificate may be verified in website of the Drug Administration of Vietnam (DAV). If it does not appear, please contact the DAV.*

Phần 2 / *Part 2* :

## HOẠT ĐỘNG SẢN XUẤT / *MANUFACTURING OPERATIONS*

Nếu cơ sở tiến hành sản xuất các sản phẩm có yêu cầu đặc biệt, như: thuốc phóng xạ hoặc các sản phẩm chứa penicillins, cephalosporins, penems, chất độc tế bào/chất kìm tế bào, thuốc chứa hormon sinh dục có tác dụng tránh thai, thuốc có hoạt chất nguy hiểm được nêu rõ đối với từng dạng sản phẩm hoặc dạng bào chế.

*If the company is engaged in manufacture of products with special requirements e.g. radiopharmaceuticals or products containing penicillins, cephalosporins, penems, cytotoxics/cytostatics, contraceptive sex hormones, potentially hazardous active ingredients, this should be stated under the relevant product type and dosage form.*

| * Xưởng thuốc dạng rắn độc tế bào - | * *Cytotoxic oral solid workshop* |
|---|---|
| 2. Thuốc không vô trùng | 2. Non-sterile products |
| ***2.1. Thuốc không vô trùng*** (chứa chất độc tế bào/kìm tế bào) | ***2.1. Non-sterile products*** (containing cytotoxic/cytostatic substances) |
| 2.1.1. Viên nang cứng | 2.1.1. Capsules, hard shell |
| 2.1.13. Viên nén:<br>Viên nén, viên nén bao phim. | 2.1.13. Tablets:<br>Uncoated tablets, film-coated tablets. |
| ***2.2. Xuất xưởng thuốc không vô trùng***:<br>Tất cả các dạng thuốc ở mục: 2.1. | ***2.2. Batch certification***:<br>All dosage forms listed in section: 2.1. |
| ***6.1. Đóng gói sơ cấp*** | ***6.1. Primary packing*** |
| 6.1.1. Tất cả các dạng thuốc ở mục: 2.1. | 6.1.1. All dosage forms listed in section: 2.1. |
| ***6.2. Đóng gói thứ cấp*** | ***6.2. Secondary packing*** |
| 6.2.1. Tất cả các dạng thuốc ở mục: 2.1. | 6.2.1. All dosage forms listed in section: 2.1. |

| * Xưởng thuốc dạng rắn Non-β - | * *Non-β oral solid workshop* |
|---|---|
| 2. Thuốc không vô trùng | 2. Non-sterile products |
| ***2.1. Thuốc không vô trùng*** | ***2.1. Non-sterile products*** |
| 2.1.1. Viên nang cứng | 2.1.1. Capsules, hard shell |
| 2.1.8. Dạng bào chế rắn khác:<br>Thuốc bột, thuốc cốm. | 2.1.8. Other solid dosage forms:<br>Powders, granules. |
| 2.1.13. Viên nén:<br>Viên nén, viên nén bao phim. | 2.1.13. Tablets:<br>Uncoated tablets, film-coated tablets. |
| ***2.2. Xuất xưởng thuốc không vô trùng***:<br>Tất cả các dạng thuốc ở mục: 2.1. | ***2.2. Batch certification***:<br>All dosage forms listed in section: 2.1. |

| 6. Đóng gói | 6. Packaging |
|---|---|
| ***6.1. Đóng gói sơ cấp*** | ***6.1. Primary packing*** |
| 6.1.1. Tất cả các dạng thuốc ở mục: 2.1. | 6.1.1. All dosage forms listed in section: 2.1. |
| ***6.2. Đóng gói thứ cấp*** | ***6.2. Secondary packing*** |
| 6.2.1. Tất cả các dạng thuốc ở mục: 2.1. | 6.2.1. All dosage forms listed in section: 2.1. |

Phạm vi bao gồm cả thuốc chứa dược chất gây nghiện, hướng thần, tiền chất dùng làm thuốc; thuốc dạng phối hợp chứa dược chất gây nghiện, hướng thần, tiền chất dùng làm thuốc; thuốc thuộc Danh mục thuốc, dược chất thuộc Danh mục chất cấm sử dụng trong một số ngành, lĩnh vực; thuốc thuộc Danh mục thuốc độc, nguyên liệu độc làm thuốc (trừ thuốc chứa chất độc tế bào/kìm tế bào và hormon sinh dục có tác dụng tránh thai).

*The scope including also drugs containing narcotic substances, psychotropic substances, precursors; combined drugs containing narcotic substances, psychotropic substances, precursors; drugs in the List of drugs and active pharmaceutical ingredients belonging to the List of substances prohibited from using in certain sectors, fields; drugs in the List of toxic drugs and toxic pharmaceutical ingredients (except drugs containing cytotoxic/cytostatic substances and contraceptive sex hormones).*

*** Xưởng thuốc tiêm độc tế bào -**

*** *Cytotoxic injection workshop***

| 1. Thuốc vô trùng | 1. Sterile Products |
|---|---|
| ***1.1. Thuốc sản xuất vô trùng*** (chứa chất độc tế bào/kìm tế bào) | ***1.1. Aseptically prepared*** (containing cytotoxic/cytostatic substances) |
| 1.1.1. Thuốc dạng lỏng thể tích lớn (≥100mL): Dung dịch. | 1.1.1. Large volume liquids (≥100mL): Solutions. |
| 1.1.2. Thuốc đông khô | 1.1.2. Lyophilisates |
| 1.1.4. Thuốc dạng lỏng thể tích nhỏ (≤100mL): Dung dịch. | 1.1.4. Small volume liquids (≤100mL): Solutions. |
| ***1.3. Xuất xưởng thuốc vô trùng***: Tất cả các dạng thuốc ở mục: 1.1. | ***1.3. Batch certification***: All dosage forms listed in section: 1.1. |
| 6. Đóng gói | 6. Packaging |
| ***6.2. Đóng gói thứ cấp*** | ***6.2. Secondary packing*** |
| 6.2.1. Tất cả các dạng thuốc ở mục: 1.1. | 6.2.1. All dosage forms listed in section: 1.1. |

*** Khu vực kiểm tra chất lượng -**

*** *Quality control area***

| 7. Kiểm tra chất lượng | 7. Quality control testing |
|---|---|
| ***7.1. Vi sinh*** | ***7.1. Microbiological*** |
| 7.1.1. Độ vô trùng | 7.1.1. Sterility test |
| 7.1.2. Giới hạn nhiễm khuẩn | 7.1.2. Microbial limit test |

| | |
|---|---|
| 7.1.3. Định lượng hoạt lực kháng sinh bằng vi sinh vật | 7.1.3. Microbiological Assay of Antibiotics |
| *7.2. Hóa học / Vật lý* | *7.2. Chemical / Physical* |
| *7.3. Sinh học* | *7.3. Biological* |
| 7.3.1. Nội độc tố vi khuẩn | 7.3.1. Test for Bacterial Endotoxins |

Ngày (*day*) 22 tháng (*month*) 11 năm (*year*) 2023

**CỤC TRƯỞNG**

Director-General

CỘNG HÒA X.H.C.N VIỆT NAM
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
BỘ Y TẾ

**Vũ Tuấn Cường**

Herabiopharm®
**CÔNG TY TNHH SINH DƯỢC PHẨM HERA**
Lô A17, KCN Tứ Hạ, P. Tứ Hạ, Thị xã Hương Trà, Thừa Thiên Huế
Tel: 0234 3 778801
**Phòng Kiểm nghiệm- Nghiên cứu & Phát triển**

# PHIẾU KIỂM NGHIỆM

**Số phiếu: RDCA-FP-0012-19**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Tên mẫu thử: | **HEMETREX** (Viên nén Methotrexate 2,5mg) | Mã số sản phẩm: | FP2104 |
| Lô sản xuất: | RD050219 | Số lượng mẫu: | 100 viên |
| Cỡ lô: | 100.000 viên | Hạn sử dụng: | 26/02/2022 |
| Ngày sản xuất: | 27/02/2019 | Nơi lấy mẫu: | Kho thành phẩm RD |
| Ngày nhận mẫu: | 27/02/2019 | Số đăng ký mẫu: | FP-0012-19 |
| Yêu cầu kiểm tra: | Chất lượng thành phẩm | Tiêu chuẩn: | SPE-RD-FP2104 |
| Ngày kiểm tra: | 28/02/2019 | Ngày hoàn thành: | 06/03/2019 |
| Tình trạng mẫu: | Mẫu đóng gói vỉ 10 viên, nhãn rõ ràng | | |

| THỬ NGHIỆM | TIÊU CHUẨN | KẾT QUẢ |
|---|---|---|
| Cảm quan | Viên nén màu vàng, hình tròn, hai mặt phẳng, một mặt được dập chìm chữ "H", một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn. | ĐÚNG |
| Định tính | UV-Vis: Phổ hấp thụ UV của dung dịch thử có cực đại và cực tiểu tương ứng phổ hấp thụ UV của dung dịch chuẩn. | ĐÚNG |
| Đồng đều đơn vị liều (phương pháp đồng đều hàm lượng) | Giá trị chấp nhận (AV) nhỏ hơn hoặc bằng L1% (15%) | ĐẠT<br>AV= 3,05% |
| Độ hòa tan | ≥ 75% (Q) Methotrexate giải phóng trong 45 phút | ĐẠT<br>TB: 98,67%<br>Min: 97,85%<br>Max: 99,93% |
| Định lượng | 90,0 % - 110,0 % lượng Methotrexate so với hàm lượng ghi trên nhãn. | ĐẠT<br>100,14% |
| **Kết luận** | **ĐẠT ( Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất)** | |

Ngày 06 tháng 03 năm 2019
TP. Kiểm nghiệm Nghiên cứu & Phát triển

Hồ Minh Khánh

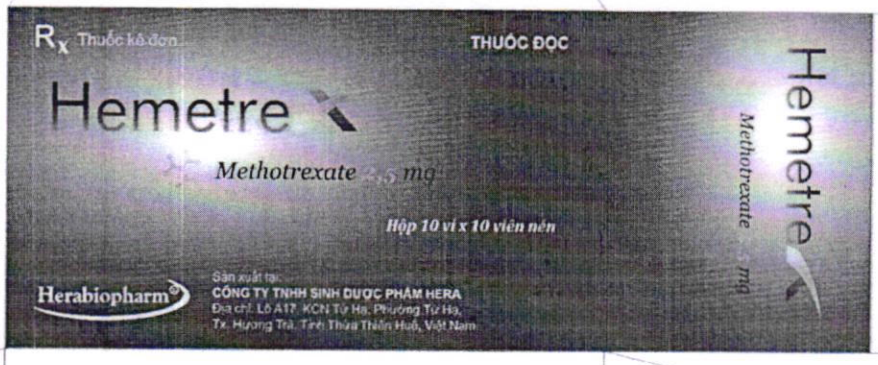









PANTONE 42-4-6 C
PANTONE 4-1-7 C
Black



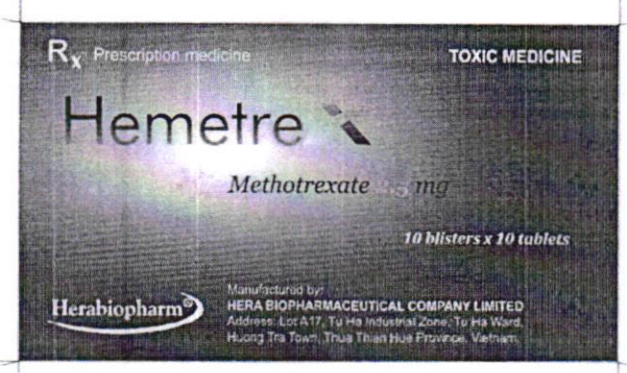

**Composition**: Each tablet contains
Methotrexate.....2,5 mg
Excipients: q.s

**Indications/ Dosage and administration/ Contra-indications and other information:**
Please read the package insert inside

**Storage**: In a sealed package, at a dry place and below 30°C

**Specifications**: Manufacturer's

*Keep out of reach of the children*
*Read the leaflet carefully before using*




SĐK/REG No: VD-####-##
Số lô SX/Lot No: ####
NSX/Mfg. Date: dd/mm/yy
HD/Exp. Date: dd/mm/yy

**Thành phần**: Mỗi viên nén có chứa
Methotrexate.....2,5 mg
Tá dược: vừa đủ 01 viên

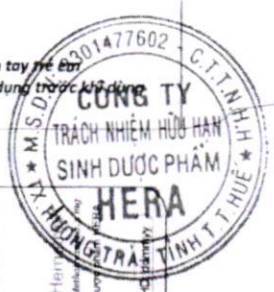
**Chỉ định/ Liều dùng/ Cách dùng/ Chống chỉ định và những thông tin khác:**
Xem tờ hướng dẫn sử dụng

**Bảo quản**: Trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C

**Tiêu chuẩn**: NSX

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






PANTONE 42-4-6 C
PANTONE 4-1-7 C
Black

*Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

# HEMETREX

**Viên nén Methotrexate 2,5 mg**

*THUỐC ĐỘC*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Để xa tầm tay trẻ em*

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

## THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén có chứa:

*Hoạt chất:* Methotrexate.....2,5 mg.

*Tá dược vừa đủ:* Cellulose vi tinh thể 102, tinh bột tiền gelatin hóa, tinh bột natri glycolat loại A, magnesi stearat, silicon dioxid keo, Sepitrap 80 (thành phần: magnesi aluminometasilicat, polysorbat 80).

## DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén màu vàng, hình tròn, hai mặt phẳng, một mặt được dập chìm chữ "H", một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

## CHỈ ĐỊNH

Methotrexate là một chất đối kháng acid folic và được phân loại là chất gây độc tế bào chống chuyển hóa.

Methotrexate được chỉ định trong điều trị cho người lớn bị viêm khớp dạng thấp nặng, hoạt động, không đáp ứng hoặc không dung nạp với liệu pháp thông thường.

Methotrexate cũng được chỉ định điều trị bệnh vảy nến nặng, không kiểm soát được, không đáp ứng với các liệu pháp điều trị khác.

Methotrexate đã được chỉ định để điều trị nhiều loại bệnh ung thư bao gồm: bệnh bạch cầu cấp tính, u lympho không Hodgkin, sarcoma mô mềm và sarcoma xương và các khối u rắn đặc biệt là vú, phổi, đầu và cổ, bàng quang, cổ tử cung, buồng trứng và ung thư tinh hoàn.

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

### Liều dùng

Methotrexate chỉ nên được kê đơn bởi các bác sĩ có kinh nghiệm sử dụng methotrexate và có hiểu biết một cách đầy đủ về các nguy cơ của liệu pháp methotrexate.

Các bác sĩ kê đơn phải chắc chắn rằng bệnh nhân hoặc người chăm sóc họ sẽ tuân thủ chế độ điều trị mỗi tuần một lần.

***Liều chỉ định cho điều trị ung thư***

*Cảnh báo: Phải điều chỉnh thận trọng liều methotrexate dựa trên diện tích bề mặt cơ thể nếu methotrexate được sử dụng để điều trị các bệnh lý khối u.*

Các trường hợp nhiễm độc gây tử vong đã được báo cáo sau khi sử dụng các liều methotrexate không được tính toán chính xác. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe và bệnh nhân nên được thông tin đầy đủ về các độc tính của thuốc.

*Dùng đường uống:*

Khuyến cáo nên dùng liều thử nghiệm từ 5 – 10 mg ngoài đường tiêu hóa, một tuần trước khi điều trị để phát hiện các tác dụng ngoại ý đặc trưng. Các liều thấp không vượt quá 30 mg/m$^2$ trong 5 ngày liên tục. Sau đó, cần có thời gian nghỉ ít nhất hai tuần để tủy xương phục hồi lại bình thường.

Liều vượt quá 100 mg thường được dùng ngoài đường tiêu hóa, nên chỉ định đường tiêm. Không nên dùng liều vượt quá 70 mg/m$^2$ mà không kết hợp với leucovorin (giải cứu acid folinic) hoặc xét nghiệm nồng độ methotrexate trong huyết thanh 24 – 48 giờ sau khi dùng thuốc.

Nếu sử dụng methotrexate kết hợp với các phác đồ hóa trị liệu thì nên giảm liều methotrexate, lưu ý đến bất kỳ độc tính chồng chéo nào của các thành phần thuốc khác.

***Liều dùng cho bệnh vảy nến và viêm khớp dạng thấp***

*Cảnh báo quan trọng về liều methotrexate: Trong điều trị bệnh vảy nến và viêm khớp dạng thấp, chỉ sử dụng methotrexate mỗi tuần một lần. Sai sót về liều lượng khi sử dụng methotrexate có thể dẫn đến phản ứng phụ nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong. Vui lòng đọc kỹ hướng dẫn sử dụng của sản phẩm.*

Người kê đơn cần ghi rõ ngày uống thuốc trên đơn thuốc.

*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 độc tính không mong muốn. Nếu một tuần sau, các xét nghiệm cận lâm sàng liên quan có giá trị bình thường thì có thể bắt đầu điều trị.

Liều thông thường là 7,5 – 15 mg mỗi tuần một lần. Để điều trị bệnh vảy nến nặng, khi cần thiết tổng liều hàng tuần có thể được nâng lên 20 – 25 mg bằng đường uống. Nên điều chỉnh liều dùng theo đáp ứng của bệnh nhân và độc tính huyết học.

*Bệnh viêm khớp dạng thấp.*

Ở người lớn viêm khớp dạng thấp nặng, hoạt động, không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc điều trị thông thường khác, nên dùng methotrexate với liều 7,5 – 15 mg mỗi tuần một lần. Tổng liều hàng tuần có thể lên đến 20 – 25 mg bằng đường uống nếu cần thiết. Nên điều chỉnh liều dùng theo đáp ứng của bệnh nhân và độc tính huyết học.

***Bệnh nhân nhi***

Nên tuân theo các phác đồ điều trị hiệu lực hiện có cho trẻ em. Tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em vẫn chưa được thiết lập, ngoại trừ trong hóa trị liệu ung thư.

***Người cao tuổi***

Methotrexate nên được sử dụng hết sức thận trọng ở bệnh nhân cao tuổi, nên cân nhắc giảm liều ở người cao tuổi do giảm chức năng gan và thận cũng như dự trữ folate thấp hơn khi tuổi càng cao.

***Bệnh nhân suy thận - điều chỉnh liều***

Methotrexate được thải trừ đáng kể qua thận, do đó nên thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Bác sĩ kê đơn có thể cần điều chỉnh liều dùng để ngăn ngừa sự tích lũy thuốc. Bảng dưới đây cung cấp liều khởi đầu được khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận, có thể cần điều chỉnh thêm liều lượng do sự biến thiên của pK giữa các đối tượng.

| *Bảng 1a: Điều chỉnh liều methotrexate < 100 mg/m$^2$ cho bệnh nhân suy thận* | |
|---|---|
| *Độ thanh thải creatinin (ml/phút)* | *% liều chỉ định* |
| > 60 | 100 |
| 30 – 59 | 50 |
| < 30 | Không được chỉ định methotrexate |
| *Bảng 1b: Điều chỉnh liều methotrexate > 100 mg/m$^2$ cho bệnh nhân suy thận* | |
| *Độ thanh thải creatinin (ml/phút)* | *% liều chỉ định* |
| > 80 | 100 |
| = ~80 | 75 |
| = ~ 60 | 63 |
| < 60 | Không được chỉ định methotrexate |

*Bệnh nhân suy gan*

Nên sử dụng methotrexate hết sức thận trọng trên tất cả các bệnh nhân bị bệnh gan nặng hoặc có tiền sử bệnh gan nặng, đặc biệt nếu do rượu.

*Bệnh nhân có bệnh lý ứ dịch khoang thứ ba của cơ thể (tràn dịch màng phổi, cổ trướng)*

Vì thời gian bán thải của methotrexate có thể kéo dài gấp 4 lần so với bình thường ở những bệnh nhân có bệnh lý ứ dịch ở khoang thứ ba. Do vậy có thể cần giảm liều, trong một số trường hợp, ngừng điều trị với methotrexate.

*Đặc biệt lưu ý*

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

**Cách dùng**

Đường uống.

Bất kỳ ai tiếp xúc với thuốc methotrexate đều phải rửa tay sau khi hoàn tất công việc. Để giảm nguy cơ phơi nhiễm, cha mẹ và người chăm sóc nên đeo găng tay dùng một lần khi tiếp xúc với thuốc.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Suy giảm đáng kể chức năng gan.
- Suy chức năng thận đáng kể (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút) đối với liều methotrexate < 100 mg/m$^2$, và suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút) đối với liều methotrexate > 100 mg/m$^2$.
- Rối loạn về máu đã có từ trước, như giảm sản tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu đáng kể.
- Nghiện rượu.
- Nhiễm trùng cấp tính hoặc mạn tính nghiêm trọng và hội chứng suy giảm miễn dịch.
- Viêm miệng, loét khoang miệng và loét đường tiêu hóa hoạt động đã biết.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú.
- Quá mẫn với methotrexate hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Trong khi điều trị bằng methotrexate, không được tiêm chủng đồng thời với vắc xin sống.
- Methotrexate không nên chỉ định kết hợp với các thuốc tính kháng folate (như co-trimoxazole).

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Methotrexate phải được chỉ định bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong hóa trị liệu chống chuyển hóa.

Bệnh nhân phải được theo dõi thích hợp trong quá trình điều trị để có thể phát hiện và đánh giá sớm nhất các dấu hiệu của độc tính hoặc phản ứng không mong muốn.

Đặc biệt phải theo dõi cẩn thận những bệnh nhân được xạ trị trước đó (đặc biệt là vùng chậu), suy giảm chức năng hệ tạo máu (ví dụ, sau khi xạ trị hoặc hóa trị trước đó), suy giảm thể trạng chung cũng như bệnh nhân tuổi cao và trẻ nhỏ.

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

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

Do sự bài tiết chậm của methotrexate ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, nên điều trị thận trọng những bệnh nhân này và chỉ với liều thấp của methotrexate.

Sử dụng methoxetrate thận trọng trên tất cả những bệnh nhân có bệnh gan nặng, đặc biệt nếu liên quan đến rượu.

Tránh tiếp xúc da và niêm mạc với dung dịch tiêm methotrexate.
Không khuyến khích sử dụng đồng thời các DMARD gây độc cho gan hoặc máu (thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm, như leflunomide).
Viêm phổi kẽ cấp tính hoặc mạn tính, thường liên quan đến tăng bạch cầu ái toan trong máu có thể xảy ra và trường hợp tử vong đã được báo cáo. Các triệu chứng đặc trưng bao gồm khó thở, ho (đặc biệt là ho khan) và sốt mà bệnh nhân cần được theo dõi mỗi lần tái khám. Bệnh nhân nên được thông báo về nguy cơ viêm phổi và phải được khuyến cáo liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu bị ho kéo dài hoặc khó thở. Nên ngừng methotrexate trị ở những bệnh nhân có các triệu chứng về phổi và thăm khám kỹ lưỡng (bao gồm chụp X-quang phổi) để loại trừ nhiễm trùng và khối u. Nếu nghi ngờ mắc bệnh phổi do methotrexate, nên bắt đầu điều trị bằng corticosteroid và không nên tái điều trị bằng methotrexate.
Các bệnh phổi do methotrexate gây ra như viêm phổi có thể xảy ra cấp tính ở bất kỳ thời điểm 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).
Đối với bệnh vảy nến, nên hạn chế methotrexate đối với vảy nến nặng, bệnh vảy nến kháng thuốc không đáp ứng đầy đủ với các liệu pháp điều trị khác, nhưng chỉ khi chẩn đoán được xác định bằng sinh thiết và/hoặc sau khi thăm khám chuyên khoa da liễu.
Các trường hợp tử vong đã được báo cáo liên quan đến methotrexate trong điều trị bệnh vảy nến.
Methotrexate nên được sử dụng hết sức thận trọng trên bệnh nhân đang bị hoặc có tiền sử nhiễm trùng, loét dạ dày tá tràng, viêm loét đại tràng, suy nhược, bệnh nhân rất trẻ và cao tuổi. Chống chỉ định ở những bệnh nhân viêm loét đường tiêu hóa hoạt động. Nếu giảm bạch cầu nghiêm trọng xảy ra trong quá trình điều trị, nhiễm trùng có thể xảy ra hoặc trở thành mối đe dọa. Thông thường, những trường hợp này nên ngừng thuốc và điều trị bằng kháng sinh thích hợp. Trong trường hợp suy tủy xương nặng, có thể cần thiết truyền máu hoặc tiểu cầu.
Tiêu chảy và viêm loét miệng là những tác dụng độc hại thường xuyên gặp và cần phải ngưng điều trị, nếu không có thể gây ra viêm ruột xuất huyết và tử vong do thủng ruột.
Nếu xuất hiện nôn ra máu, phân đen hoặc đi ngoài ra máu thì phải ngừng điều trị.
Ngoài ra, các tình trạng dẫn đến mất nước như nôn có thể làm tăng độc tính của methotrexate do nồng độ hoạt chất tăng cao. Trong những trường hợp này, nên ngừng sử dụng methotrexate cho đến khi các triệu chứng chấm dứt. Quan trọng là phải theo dõi để phát hiện tăng nồng độ methotrexate trong vòng 48 giờ sau khi điều trị, nếu không có thể xảy ra ngộ độc methotrexate không hồi phục.
Do các phản ứng độc tính nghiêm trọng và thậm chí đe dọa tính mạng có thể xảy ra, bác sĩ điều trị nên thông báo đầy đủ cho bệnh nhân về các nguy cơ liên quan trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexate. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị.
Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của độc tính, cần phải gặp bác sĩ ngay nếu xuất hiện các triệu chứng này và theo dõi chặt chẽ, bao gồm cả xét nghiệm thường xuyên để theo dõi độc tính.
Bệnh nhân điều trị bệnh vảy nến cần được thông báo chỉ dùng thuốc 1 lần/tuần. Người kê đơn cần ghi rõ ngày uống thuốc trên đơn thuốc. Bệnh nhân nên được giải thích về tầm quan trọng của việc tuân thủ uống thuốc mỗi tuần một lần và sử dụng sai liều lượng khuyến cáo hàng ngày dẫn đến độc tính gây tử vong.
Hầu hết các tác dụng phụ đều có thể hồi phục nếu được phát hiện sớm. Khi các phản ứng có hại xảy ra, nên giảm liều hoặc ngừng thuốc và áp dụng các biện pháp khắc phục thích hợp. Nếu cần thiết, có thể chỉ định thêm calci folinate và/hoặc thẩm tách máu ngắt quãng, tích cực bằng máy lọc máu với lưu lượng cao.

Sử dụng methotrexate hết sức thận trọng cho những bệnh nhân bị rối loạn tâm thần. Bệnh nhân bị tràn dịch màng phổi và cổ trướng nên được dẫn lưu trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexate hoặc ngừng điều trị.

Trước khi bắt đầu methotrexate hoặc tái điều trị sau một thời gian ngưng thuốc, nên chụp X-quang phổi, đánh giá chức năng thận, chức năng gan và thành phần máu bằng cách khai thác tiền sử, thăm khám lâm sàng và xét nghiệm. Điều này sẽ bao gồm kiểm tra định kỳ các hạch bạch huyết và bệnh nhân nên thông báo với bác sĩ điều trị nếu phát hiện bất kỳ trường hợp sưng bất thường nào.

Bệnh nhân dùng methotrexate liều thấp nên:

- Kiểm tra công thức máu đầy đủ và kiểm tra chức năng gan thận trước khi bắt đầu điều trị. Nên kiểm tra hàng tuần cho đến khi điều trị ổn định. Sau đó, theo dõi định kỳ mỗi 2 – 3 tháng trong suốt quá trình điều trị.
- Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ tất cả các triệu chứng và dấu hiệu nghi ngờ nhiễm trùng, đặc biệt là đau họng. Bất kỳ bệnh nhiễm trùng nào cũng phải được lưu ý trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexate.

Ức chế tạo huyết bởi methotrexate có thể xảy ra đột ngột và với liều an toàn. Nên theo dõi chặt chẽ công thức máu đầy đủ trước, trong và sau khi điều trị. Nếu số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu giảm đáng kể trên lâm sàng, nên ngừng methotrexate ngay lập tức và đưa ra liệu pháp điều trị hỗ trợ thích hợp. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ tất cả các triệu chứng hoặc dấu hiệu nghi ngờ nhiễm trùng. Bất kỳ tình trạng nhiễm trùng nào cũng nên được lưu ý trước khi bắt đầu điều trị bằng methotrexate.

Methotrexate có thể gây độc cho gan, đặc biệt ở liều cao hoặc khi điều trị kéo dài. Tình trạng teo gan, hoại tử, xơ gan, thay đổi chất béo và xơ hóa quanh tĩnh mạch cửa đã được báo cáo. Các yếu tố nguy cơ gây tổn thương gan nghiêm trọng như bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh gan, nhiều lần kiểm tra chức năng gan bất thường và nghiện rượu. Không nên phối hợp các thuốc gây độc cho gan với methotrexate trong quá trình điều trị, trừ khi thật sự rất cần thiết. Nên tránh hoặc giảm uống rượu trong quá trình điều trị với methotrexate.

Bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị bằng insulin sẽ làm tăng nguy cơ nhiễm độc gan.

***Xét nghiệm chức năng gan***

Cần đặc biệt chú ý các biểu hiện nhiễm độc gan. Khi xuất hiện hoặc phát triển các bất thường về xét nghiệm chức năng gan hoặc sinh thiết gan, không nên bắt đầu điều trị hoặc ngừng điều trị với methotrexate. Những bất thường này sẽ trở lại bình thường trong vòng hai tuần sau đó. Điều trị có thể được cân nhắc theo quyết định của bác sĩ.

***Kiểm tra enzym gan trong huyết thanh***

Đã có báo cáo ghi nhận khoảng 13 - 20% bệnh nhân tăng tạm thời nồng độ transaminase lên gấp đôi hoặc gấp ba lần giới hạn trên của mức bình thường. Trong trường hợp tăng liên tục các enzym gan, cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị. Theo dõi chặt chẽ hơn các enzym gan là cần thiết, đặc biệt ở những bệnh nhân đang dùng các kết hợp với các thuốc gây độc cho gan hoặc hệ tạo máu khác (như leflunomide). Cần nghiên cứu thêm để xác định liệu một loạt các xét nghiệm chức năng gan hoặc xác định propeptide của collagen typ III có phù hợp để phát hiện độc tính với gan hay không.

*Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ*

Những yếu tố này chủ yếu bao gồm:

- Có tiền sử lạm dụng rượu.
- Tăng enzym gan kéo dài.
- Tiền sử bệnh gan bao gồm viêm gan B hoặc C mạn tính.
- Tiền sử gia đình mắc bệnh gan di truyền.

thứ phát (mức độ liên quan có thể thấp hơn):

- Đái tháo đường.
- Béo phì.
- Có tiền sử tiếp xúc với thuốc hoặc hóa chất gây độc cho gan.

Sự cần thiết của sinh thiết gan nên được đánh giá theo từng trường hợp và tuân theo các khuyến cáo quốc gia.

*Thận*

Điều trị methotrexate ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận nên được thực hiện hết sức thận trọng vì suy giảm chức năng thận sẽ làm giảm thải trừ methotrexate. Suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tích lũy methotrexate với lượng gây độc hoặc thậm chí làm nặng thêm tổn thương thận. Ở bệnh nhân suy thận, nên giảm liều methotrexate.

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. Nếu độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, không nên điều trị bằng methotrexate. Nếu độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút, không được dùng liều methotrexate > 100 mg/m$^2$.

Không nên bắt đầu điều trị với liều methotrexate > 100 mg/m$^2$ khi pH nước tiểu dưới 7.0. Kiềm hóa nước tiểu phải được kiểm tra bằng cách theo dõi pH nước tiểu thường xuyên (giá trị lớn hơn hoặc bằng 6.8) trong ít nhất 24 giờ đầu tiên sau khi bắt đầu sử dụng methotrexate.

Tổn thương thận có thể xuất hiện nếu dòng nước tiểu bị cản trở và pH nước tiểu thấp, đặc biệt nếu bệnh nhân đã dùng liều cao.

Methotrexate có thể gây tổn thương thận dẫn đến suy thận cấp. Theo dõi chặt chẽ chức năng thận bao gồm bù nước đầy đủ, kiềm hóa nước tiểu bằng cách uống hoặc tiêm tĩnh mạch natri bicarbonat (5 viên natri bicarbonat 625 mg, ba giờ một lần) hoặc acetazolamide (500 mg uống bốn lần một ngày), khuyến cáo kiểm tra nồng độ methotrexate huyết thanh và chức năng thận.

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

Nếu có nguy cơ bị suy thận (ví dụ ở người cao tuổi), nên theo dõi thường xuyên hơn trong những khoảng thời gian ngắn hơn. Đặc biệt quan trọng khi phối hợp với các thuốc ảnh hưởng đến sự thải trừ của methotrexate, hoặc gây tổn thương thận (NSAID) hay những thuốc có thể dẫn đến suy giảm khả năng tạo máu.

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

Nên tránh sử dụng đồng thời thuốc ức chế bơm proton (PPI) và methotrexate liều cao, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

*Hệ miễn dịch*

Methotrexate có một số hoạt tính ức chế miễn dịch và đáp ứng miễn dịch đối với tiêm chủng đồng thời có thể bị giảm. Chống chỉ định tiêm chủng bằng vắc xin sống trong quá trình điều trị.

Tác dụng ức chế miễn dịch của methotrexate nên được lưu ý khi đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân là quan trọng hoặc cần thiết. Đặc biệt chú ý trong các trường hợp nhiễm trùng mạn tính thể không hoạt động (như *herpes zoster*, bệnh lao, viêm gan B hoặc C) vì khả năng kích hoạt.

Methotrexate có thể gây ra hội chứng ly giải khối u ở những bệnh nhân có khối u phát triển nhanh. U lympho ác tính có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng methotrexate liều thấp, trong trường hợp đó phải ngừng điều trị. Nếu u lympho không có dấu hiệu tự thoái triển, cần bắt đầu điều trị bằng liệu pháp độc tế bào.

Vì các trường hợp bệnh não/bệnh chất trắng não đã xảy ra ở bệnh nhân ung thư điều trị bằng methotrexate, không thể loại trừ trường hợp này ở bệnh nhân không phải ung thư.

Cần theo dõi sự biến mất của methotrexate khỏi huyết tương, nếu có thể. Khuyến cáo đặc biệt khi sử dụng liều cao hoặc rất cao để cho phép tính toán đủ liều thuốc giải cứu leucovorin (acid folinic).
Dùng đồng thời methotrexate với xạ trị có thể làm tăng nguy cơ hoại tử mô mềm và hoại tử xương.
Trong điều trị viêm khớp dạng thấp, có thể tiếp tục sử dụng acid acetylsalicylic, thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và/hoặc steroid liều thấp, mặc dù kết hợp NSAID và methotrexate có thể làm tăng nguy cơ độc tính. Steroid có thể được giảm dần ở những bệnh nhân đáp ứng với methotrexate.
Sự tương tác của methotrexate và các thuốc chống thấp khớp khác như penicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine hoặc các thuốc gây độc tế bào chưa được nghiên cứu toàn diện, việc sử dụng đồng thời có thể làm tăng tỷ lệ tác dụng không mong muốn.
Sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng folate như trimethoprim/sulfamethoxazole đã được báo cáo gây thiếu toàn thể huyết cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ cấp tính trong một số trường hợp hiếm gặp.
Ngoài ra, xuất huyết phế nang cũng đã được báo cáo khi sử dụng methotrexate điều trị viêm khớp dạng thấp và các chỉ định liên quan. Biểu hiện này có thể liên quan đến viêm mạch và các bệnh lý đi kèm khác. Thăm khám kịp thời khi có nghi ngờ xuất huyết phế nang phổi để xác định chẩn đoán.
Nếu nhiễm độc methotrexate 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 vảy nến, bổ sung acid folic hoặc acid folinic có thể làm giảm độc tính của methotrexate, như các triệu chứng trên hệ tiêu hóa, viêm miệng, rụng tóc và tăng enzym gan.
Tiến hành kiểm tra nồng độ vitamin B12 trước khi bổ sung acid folic, đặc biệt ở người lớn trên 50 tuổi, vì lượng acid folic có thể che dấu sự thiếu hụt vitamin B12.
Methotrexate có thể gây ra các phản ứng có hại cho đường tiết niệu như viêm bàng quang và đái máu.
Methotrexate được chứng minh là gây quái thai – nguy cơ sinh sản, thuốc gây nhiễm độc phôi thai, sẩy thai và dị tật thai nhi ở người.
Do đó, những ảnh hưởng có thể xảy ra trên hệ sinh sản, sẩy thai và dị tật bẩm sinh nên được thảo luận với bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản.
Trong các chỉ định không phải điều trị bệnh ung thư, phải xác định tình trạng không có thai trước khi điều trị bằng methotrexate. Nếu phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ được điều trị bằng methotrexate thì phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và ít nhất sáu tháng sau đó.
Nếu thuốc này được sử dụng trong thời kỳ mang thai với chỉ định điều trị ung thư, hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng methotrexate, nên đánh giá về nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.
Methotrexate đã được báo cáo làm giảm khả năng sinh sản, giảm tinh trùng, rối loạn kinh nguyệt và vô kinh ở người trong và sau khi ngừng điều trị một thời gian ngắn, ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh và sinh trứng trong thời gian dùng thuốc – các tác dụng không mong muốn này có thể mất đi khi ngừng điều trị.
Viêm da do bức xạ và cháy nắng có thể xuất hiện trở lại khi điều trị bằng methotrexate (phản ứng ghi nhớ). Các tổn thương vảy nến có thể trầm trọng hơn khi chiếu tia UV kết hợp điều trị với methotrexate.
Các phản ứng da nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, bao gồm hoại tử thượng bì nhiễm độc (hội chứng Lyell) hoặc hội chứng Stevens – Johnson đã được báo cáo sau khi dùng một hoặc nhiều liều methotrexate.

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

***Khả năng sinh sản***

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

*Tránh thai ở nữ giới*

Phụ nữ không được mang thai khi điều trị bằng methotrexate và phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị với methotrexate và kéo dài ít nhất 6 tháng sau đó. Trước khi bắt đầu điều trị, phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải được thông báo về nguy cơ dị tật liên quan đến methotrexate và bất kỳ trường hợp mang thai hiện tại nào đều phải được loại trừ một cách chắc chắn bằng cách thực hiện các biện pháp thích hợp, như thử thai. Trong khi điều trị, thường xuyên thử thai theo yêu cầu lâm sàng (sau bất kỳ khoảng thời gian không dùng biện pháp tránh thai nào). Bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh sản phải được tư vấn về dự phòng và kế hoạch mang thai.

*Tránh thai ở nam giới*

Vẫn chưa biết liệu methotrexate có trong tinh dịch hay không. Methotrexate 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. Do bằng chứng lâm sàng hạn chế nên chưa thấy nguy cơ dị tật hoặc sảy thai tăng lên sau khi người cha tiếp xúc với methotrexate liều thấp (ít hơn 30 mg/tuần). Đối với liều cao hơn, không có đủ dữ liệu để ước tính nguy cơ dị tật hoặc sảy thai sau khi người cha tiếp xúc với thuốc.

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 biệm pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian bệnh nhân nam điều trị và ít nhất 6 tháng sau khi ngừng sử dụng methotrexate. Bệnh nhân nam không nên hiến tặng tinh trùng trong khi điều trị hoặc trong 6 tháng sau khi ngừng sử dụng methotrexate.

*Thời kỳ mang thai*

Methotrexate được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai trong các chỉ định không phải ung thư. Nếu mang thai trong quá trình điều trị với methotrexate và trong vòng sáu tháng sau khi ngừng thuốc, tư vấn y tế cho bệnh nhân về nguy cơ có hại đối với thai nhi liên quan đến điều trị và nên thực hiện siêu âm để kiểm tra sự phát triển bình thường của thai nhi.

Trong các nghiên cứu trên động vật, methotrexate đã cho thấy độc tính đối với sinh sản, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Methotrexate được chứng minh có thể gây quái thai đối với người. Methotrexate được báo cáo gây chết thai, sảy thai hoặc gây dị tật bẩm sinh cho thai nhi (như sọ mặt, tim mạch, hệ thần kinh trung ương và liên quan đến chi).

Methotrexate là một chất gây quái thai mạnh ở người, làm tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên, làm chậm phát triển thai nhi trong tử cung và dị tật bẩm sinh trong trường hợp dùng thuốc khi mang thai.

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

Dị tật bẩm sinh nặng xảy ra ở 6,6% số trẻ sinh ra đang sống ở phụ nữ điều trị bằng methotrexate liều thấp (dưới 30 mg/tuần) khi mang thai, so với khoảng 4% số trẻ sinh ra đang sống ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc khác ngoài methotrexate.

Không đủ dữ liệu về điều trị bằng methotrexate trong thai kỳ với liều cao hơn 30 mg/tuần, nhưng tỷ lệ sảy thai tự nhiên và dị tật bẩm sinh được dự đoán là sẽ cao hơn, đặc biệt là ở liều thường được chỉ định để điều trị ung thư.

Các trường hợp mang thai bình thường khi ngừng sử dụng methotrexate trước khi thụ thai đã được báo cáo.

Không nên chỉ định methotrexate cho bệnh nhân trong thời kỳ mang thai để điều trị ung thư, đặc biệt là trong ba tháng đầu của thai kỳ. Trong mỗi trường hợp riêng lẻ, lợi ích của việc điều trị phải được cân nhắc với rủi ro có thể xảy ra cho thai nhi. Nếu thuốc được sử dụng trong thai kỳ hoặc nếu bệnh nhân mang thai trong quá trình điều trị với metrothexate, bệnh nhân nên được thông báo về những nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

*Phụ nữ đang cho con bú*

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

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

Các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương như mệt mỏi và chóng mặt, có thể xảy ra khi điều trị bằng methotrexate, những biểu hiện này thường tác động nhẹ đến trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Methotrexate liên kết nhiều với protein huyết tương và có thể thay thế, hoặc bị thay thế bởi các loại thuốc có tính acid khác. Sử dụng đồng thời các thuốc như diphenylhydantoins, thuốc chống viêm có tính acid, salicylate, phenylbutazone, phenytoin, barbiturate, thuốc an thần, thuốc tránh thai đường uống, dẫn xuất amidopyrine, acid p-aminobenzoic, thuốc lợi tiểu thiazide, thuốc hạ đường huyết đường uống, doxorubicin, tetracycline, probenicid hoặc sulfinpyrazone sẽ làm giảm chức năng vận chuyển methotrexate của ống thận, do đó làm giảm bài tiết và làm tăng độc tính của methotrexate.

Vì probenecid và các acid hữu cơ yếu, như "thuốc lợi tiểu quai" cũng như các pyrazol làm giảm bài tiết ở ống thận, do vậy nên thận trọng khi phối hợp các thuốc này với methotrexate.

Nên tránh phối hợp các thuốc khác có khả năng gây độc cho thận hoặc gan (như sulphasalazine, leflunomide và rượu). Cần đặc biệt thận trọng khi thăm khám bệnh nhân đang điều trị bằng methotrexate kết hợp với azathioprine hoặc retinoid.

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

Có thể gia tăng độc tính trên thận nếu dùng methotrexate liều cao kết hợp với một tác nhân hóa trị liệu có khả năng gây độc cho thận (như cisplatin).

Trong một số trường hợp, kháng sinh như penicillin, glycopeptide, sulfonamide, ciprofloxacin và cefalotin có thể làm giảm độ thanh thải của methotrexate qua thận, do đó có thể tăng nồng độ methotrexate huyết thanh, đồng thời có thể xảy ra độc tính trên hệ tạo máu và dạ dày – ruột.

Kháng sinh đường uống như tetracycline, chloramphenicol và kháng sinh phổ rộng không hấp thu có thể làm giảm hấp thu methotrexate ở ruột hoặc cản trở tuần hoàn ruột do ức chế hệ vi khuẩn đường ruột hoặc ức chế chuyển hóa của vi khuẩn.

Liều methotrexate nên được theo dõi nếu bắt đầu kết hợp với aspirin, ibuprofen hoặc indomethacin (NSAID), vì sử dụng đồng thời NSAID có liên quan đến ngộ độc methotrexate gây tử vong.

Nên tránh những thuốc gây độc cho gan, máu và thận.

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

Bệnh nhân đang được điều trị (trước đó) với các thuốc có thể có tác dụng phụ trên tủy xương (như sulfonamide, trimethoprim/sulfamethoxazole, chloramphenicol, pyrimethamine), nên cân nhắc khả năng rối loạn tạo máu.

Sử dụng đồng thời các thuốc gây thiếu hụt folate (như trimethoprim/sulfamethoxazole, sulfonamide) có thể làm tăng độc tính của methotrexate. Do đó, cũng cần đặc biệt thận trọng khi có dấu hiệu thiếu hụt acid folic.

Acitretin (điều trị bệnh vảy nến) được chuyển hóa thành eretinate. Nồng độ methotrexate có thể tăng lên do eretinate và viêm gan nặng đã được báo cáo sau khi sử dụng phối hợp.
Ức chế tủy xương và giảm nồng độ folate đã được mô tả khi dùng đồng thời triamterene và methotrexate.
Phối hợp các thuốc gây độc cho hệ tạo máu (như metamizole) làm nghiêm trọng hơn độc tính của methotrexate lên hệ tạo máu.
Có bằng chứng cho thấy dùng đồng thời methotrexate và omeprazole kéo dài thời gian thải trừ methotrexate qua thận. Dùng đồng thời các thuốc ức chế bơm proton như omeprazole hoặc pantoprazole có thể gây ra tương tác. Một trường hợp đã được báo cáo khi kết hợp methotrexate với pantoprazole, chất chuyển hóa 7-hydroxymethotrexate bị ức chế qua thận, gây đau cơ và rét run.
Methotrexate có thể làm giảm độ thanh thải của theophylline, nên theo dõi nồng độ theophylline khi sử dụng đồng thời với methotrexate. Nên tránh dùng quá nhiều đồ uống có chứa caffeine hoặc theophylline (cà phê, nước ngọt có caffeine, trà đen) trong khi điều trị bằng methotrexate vì hiệu quả của methotrexate có thể bị giảm do xảy ra tương tác giữa methotrexate và methylxanthin tại các thụ thể adenosine.
Có sự tương tác dược động học giữa methotrexate, thuốc chống co giật (giảm nồng độ methotrexate trong máu), và 5-fluorouracil (tăng thời gian bán thải của 5 - fluorouracil).
Sử dụng oxit nitơ sẽ làm tăng tác dụng của methotrexate lên chuyển hóa folate, làm tăng độc tính như viêm miệng và suy tủy nặng, không thể dự đoán trước. Các tác dụng không mong muốn này có thể giảm khi sử dụng calci folinate, tránh sử dụng đồng thời oxit nitơ và methotrexate.
Colestyramine có thể làm tăng thải trừ methotrexate ngoài thận bằng cách làm gián đoạn tuần hoàn gan ruột.
Giảm độ thanh thải methotrexate nên được cân nhắc khi kết hợp với các thuốc kìm tế bào khác.
Sử dụng procarbazine khi điều trị bằng methotrexate liều cao làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận.
Xạ trị trong quá trình sử dụng methotrexate có thể làm tăng nguy cơ hoại tử mô mềm hoặc xương.
Methotrexate làm tăng nồng độ mercaptopurine trong huyết tương. Do đó, có thể cần điều chỉnh liều khi phối hợp methotrexate và mercaptopurine.
Tiêm chủng vắc xin sống ở những bệnh nhân đang hóa trị có thể gây nhiễm trùng nặng và tử vong. Do có thể có ảnh hưởng trên hệ miễn dịch, methotrexate có thể làm sai lệch kết quả xét nghiệm và tiêm chủng (quy trình ghi lại phản ứng miễn dịch). Trong khi điều trị bằng methotrexate, không được tiêm chủng với vắc xin sống.
Các thuốc gây độc tế bào có thể làm giảm sự hấp thu của phenytoin, điều này có thể làm giảm hiệu quả của phenytoin và làm tăng mức độ trầm trọng của cơn co giật. Nguy cơ tăng độc tính hoặc mất tác dụng của thuốc gây độc tế bào do tăng chuyển hóa qua gan bởi phenytoin có thể xảy ra.
Ciclosporin có thể làm tăng hiệu quả cũng như độc tính của methotrexate. Có nguy cơ ức chế miễn dịch quá mức kèm theo nguy cơ tăng sinh mô bạch huyết khi sử dụng kết hợp.
Đặc biệt trong trường hợp phẫu thuật chỉnh hình, nơi dễ bị nhiễm trùng, phải thận trọng khi kết hợp methotrexate với các thuốc điều hòa miễn dịch.
Kết hợp levetiracetam và methotrexate được báo cáo làm giảm độ thanh thải của methotrexate, dẫn đến tăng/kéo dài nồng độ methotrexate trong máu đến nồng độ có thể gây độc. Nên theo dõi cẩn thận nồng độ methotrexate và levetiracetam trong máu ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời hai thuốc này.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Nhìn chung, tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn liên quan đến liều dùng, tần suất dùng thuốc, đường dùng và thời gian điều trị.

Hầu hết các phản ứng không mong muốn đều có thể hồi phục nếu được phát hiện sớm. Khi các phản ứng phụ xảy ra, nên giảm liều hoặc ngừng sử dụng thuốc đồng thời cần thực hiện các biện pháp khắc phục thích hợp, bao gồm sử dụng calci folinate. Liệu pháp methotrexate chỉ nên được tiếp tục một cách đặc biệt thận trọng, sau khi đã cẩn thận xem xét lợi ích của điều trị với khả năng tái phát độc tính.

Các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng nhất của methotrexate gồm ức chế tủy xương, nhiễm độc phổi, nhiễm độc gan, nhiễm độc thận, nhiễm độc thần kinh, huyết khối tắc mạch, sốc phản vệ và hội chứng Stevens – Johnson.

Các phản ứng không mong muốn thường gặp nhất của methotrexate gồm rối loạn tiêu hóa (viêm miệng, khó tiêu, đau bụng, buồn nôn, chán ăn) và các xét nghiệm chức năng gan bất thường (tăng alanineaminotransferase (ALAT), aspartate aminotransferase (ASAT), bilirubin, phosphatase kiềm). Các tác dụng phụ xảy ra thường xuyên khác là giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, nhức đầu, mệt mỏi, buồn ngủ, viêm phổi, viêm kẽ phế nang, viêm phổi kẽ thường liên quan với tăng bạch cầu ái toan, loét miệng, tiêu chảy, ngoại ban, ban đỏ và ngứa.

Hầu hết các phản ứng có hại liên quan là ức chế hệ thống tạo máu và rối loạn dạ dày ruột.

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

Các phản ứng không mong muốn trên các cơ quan khác nhau như sau:

***Rối loạn da và tổ chức dưới da:***

Ngoại ban, hội chứng Stevens – Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, ban đỏ, ngứa, mày đay, nhạy cảm với ánh sáng, thay đổi sắc tố, hồng ban đa dạng, bong móng, tăng sắc tố, đốm xuất huyết, viêm mạch dị ứng, viêm tuyến mồ hôi, rụng lông tóc, mất sắc tố, bầm máu, giãn mao mạch, mụn trứng cá, nhọt, tăng cảm giác đau do tổn thương vảy nến, loét da, nổi mụn nước ở da, tăng sắc tố móng và viêm quanh móng cấp tính.

Bong tróc da và viêm da bong vảy (tần suất không xác định).

Sự phục hồi đã được ghi nhận khi tổn thương da do bức xạ và ánh nắng mặt trời. Tổn thương của bệnh vảy nến có thể trở nên nặng hơn khi kết hợp điều trị liệu pháp UV. Viêm da do bức xạ và cháy nắng có thể hồi phục.

***Rối loạn máu và hệ bạch huyết:***

Thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ, rối loạn tạo máu, tăng bạch cầu ái toan, rối loạn tăng sinh bạch huyết (có thể hồi phục một phần), bệnh hạch bạch huyết, suy tủy xương (đặc biệt khi dùng methotrexate liều cao) thường được biểu hiện bằng giảm tiểu cầu (thường có thể hồi phục), giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm toàn thể huyết cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu, thiếu máu bất sản, suy giảm miễn dịch, rối loạn tăng sinh tế bào lympho (rất hiếm gặp) hoặc bất kỳ sự kết hợp nào có thể xảy ra. Nhiễm trùng hoặc hạ gammaglobulin máu, xuất huyết nhiều vị trí. Suy tủy xương có thể dẫn đến giảm khả năng chống nhiễm trùng và nhiễm trùng huyết.

***Rối loạn tiêu hóa:***

Viêm niêm mạc, viêm miệng, viêm lợi, nôn ra máu, đi ngoài phân đen, viêm tụy, viêm ruột, loét đường tiêu hóa (bao gồm cả loét miệng) và chảy máu, kém hấp thu, nhiễm độc đại tràng, khó tiêu, đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Cần phải điều chỉnh liều khi xuất hiện các rối loạn dạ dày ruột. Gián đoạn điều trị nếu bệnh nhân có biểu hiện viêm loét miệng và tiêu chảy, nếu không có thể gây viêm ruột xuất huyết và tử vong do thủng ruột.

***Rối loạn gan mật:***

Nhiễm độc gan dẫn đến tăng transaminase (ASAT, ALAT), phosphatase kiềm và bilirubin, giảm albumin huyết thanh, viêm gan cấp tính, xơ hóa tĩnh mạch cửa, xơ gan, suy gan, thoái hóa mỡ ở gan, tái kích hoạt viêm gan mạn tính hoặc tử vong.

***Rối loạn thận và tiết niệu:***

Suy thận, tăng ure máu, loét bàng quang, rối loạn tiểu tiện, thiểu niệu, tiểu ra máu, tiểu tiện khó, vô niệu, protein niệu, rối loạn điện giải, bệnh thận.

***Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:***

Viêm phổi, viêm kẽ phế nang/viêm phổi kẽ cấp tính hoặc mạn tính có thể gây tử vong và thường liên quan đến tăng bạch cầu ái toan, phù phổi cấp, xơ hóa mô kẽ phổi/phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm họng, viêm màng phổi, ho khan, đau ngực, khó thở, tràn dịch màng phổi, hen phế quản, liệt hô hấp.

Trong điều trị viêm khớp dạng thấp, các bệnh phổi do methotrexate là một tác dụng phụ nghiêm trọng có thể xảy ra bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị. Các biểu hiện này không phải lúc nào cũng hồi phục hoàn toàn.

Chảy máu cam (tần suất không xác định) đã được báo cáo. Có báo cáo về xuất huyết phế nang phổi (không rõ tần suất) khi sử dụng methotrexate điều trị viêm khớp dạng thấp và các chỉ định liên quan.

***Rối loạn hệ thần kinh:***

Nhức đầu, mệt mỏi, buồn ngủ, chóng mặt, hoa mắt, hôn mê, mất ngôn ngữ, khó chịu, liệt nhẹ nửa người, liệt nhẹ, co giật, bệnh não/bệnh chất trắng não.

Bệnh chất trắng não đã được báo cáo đặc biệt sau khi dùng methotrexate tiêm tĩnh mạch liều cao hoặc liều thấp sau chiếu xạ vùng sọ - cột sống.

Phù não, rối loạn chức năng nhận thức tinh tế thoáng qua, loạn cận ngôn, cảm giác sọ bất thường, đau, suy nhược cơ, thay đổi vị giác (vị kim loại), viêm màng não, viêm màng não vô khuẩn cấp tính, bại liệt.

Dị cảm, giảm xúc giác (rất hiếm gặp).

***Rối loạn tâm thần:***

Trầm cảm, lú lẫn, thay đổi tâm trạng, mất ngủ, rối loạn tâm thần.

***Rối loạn tim:***

Tràn dịch màng ngoài tim, viêm màng ngoài tim, chèn ép màng ngoài tim.

***Rối loạn mạch máu:***

Huyết khối (huyết khối động mạch, huyết khối não, huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối tĩnh mạch võng mạc, viêm tắc tĩnh mạch, thuyên tắc phổi), viêm mạch, hạ huyết áp.

***Rối loạn mắt:***

Viêm kết mạc, nhìn mờ/suy giảm thị lực, bệnh võng mạc.

***Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp):***

U lympho có thể hồi phục, methotrexate có thể gây ra hội chứng ly giải khối u ở những bệnh nhân có khối u phát triển nhanh.

***Rối loạn hệ thống sinh sản và vú:***

Chứng vú to ở đàn ông, giảm ham muốn tình dục/bất lực, quá trình sinh tinh hoặc sinh trứng bị khiếm khuyết, giảm tinh trùng thoáng qua, vô sinh, rối loạn kinh nguyệt, chảy máu âm đạo, loét âm đạo, viêm âm đạo, tiết dịch âm đạo.

***Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:***

Nhiễm trùng đường hô hấp hoặc nhiễm trùng da, nhiễm trùng *herpes zoster*, nhiễm trùng cơ hội, viêm phổi do *Pneumocystis carinii/jiroveci* và nhiễm trùng phổi khác, tái kích hoạt nhiễm trùng mạn tính thể không hoạt động.

***Rối loạn mô liên kết và cơ xương khớp:***

Loãng xương, gãy xương do căng thẳng, đau khớp/đau cơ, tăng hạt thấp khớp.

U xương hàm (không rõ tần suất) (thứ phát sau rối loạn tăng sinh bạch huyết).

***Rối loạn nội tiết:***

Đái tháo đường.

***Rối loạn hệ miễn dịch:***

Dị ứng, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ.

***Rối loạn tai và mê đạo:***

Ù tai.

***Toàn thân và tại chỗ:***

Sốt, ớn lạnh, chậm lành vết thương, suy nhược. Phù (không rõ tần suất).

***Khác:***

Tăng nguy cơ phản ứng độc hại trong xạ trị (hoại tử mô mềm, hoại tử xương).

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các trường hợp quá liều, đôi khi gây tử vong, do dùng sai liều lượng, thay vì uống methotrexate hàng tuần thì bệnh nhân uống hàng ngày đã được báo cáo. Trong những trường hợp này, các triệu chứng thường được báo cáo là các phản ứng trên hệ tiêu hóa và huyết học.

Độc tính của methotrexate tác động chủ yếu đến các cơ quan tạo máu. Calci folinate có tác dụng trung hòa ngay tức thì độc tính của methotrexate. Nên bắt đầu truyền tĩnh mạch calci folinate ngay trong vòng một giờ sau khi dùng methotrexate. Liều dùng của calci folinate ít nhất phải bằng liều methotrexate mà bệnh nhân uống.

Các triệu chứng của quá liều chủ yếu giống như các tác dụng không mong muốn, nhưng nặng hơn. Leucovorin là một thuốc giải độc đặc hiệu cho methotrexate. Leucovorin cần được sử dụng ngay trong vòng một giờ khi quá liều methotrexate với liều bằng hoặc cao hơn liều methotrexate đã dùng. Leucovorin có thể được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch. Các liều cao hơn có thể được chỉ định. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận và truyền máu, thẩm tách thận có thể cần thiết.

Theo kinh nghiệm, quá liều methotrexate thường xảy ra khi uống và tiêm trong da, mặc dù quá liều khi tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp cũng đã được báo cáo.

Các trường hợp quá liều, đôi khi gây tử vong đã được báo cáo, do uống sai theo hàng ngày thay vì uống hàng tuần. Trong những trường hợp này, các triệu chứng thường được báo cáo là các phản ứng phụ trên hệ tiêu hóa và huyết học. Như giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm toàn thể huyết cầu, ức chế tủy xương, viêm niêm mạc, viêm miệng, loét miệng, buồn nôn, nôn, loét đường tiêu hóa, xuất huyết tiêu hóa. Một số trường hợp không các triệu chứng cũng được báo cáo. Đã có báo cáo về trường hợp tử vong sau khi dùng quá liều mạn tính do bệnh nhân tự điều chỉnh liều điều trị viêm khớp dạng thấp và bệnh vảy nến. Trong những trường hợp này, các dấu hiệu nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng, suy thận và thiếu máu bất sản cũng được báo cáo.

Trong trường hợp quá liều lượng lớn, có thể cần bù nước và kiềm hóa nước tiểu để ngăn ngừa sự kết tủa của methotrexate và/hoặc các chất chuyển hóa của nó trong ống thận. Chạy thận nhân tạo và thẩm phân phúc mạc đều không được chứng minh cải thiện sự đào thải methotrexate. Sự thanh thải hiệu quả methotrexate đã được báo cáo khi thẩm tách máu ngắt quãng, tích cực bằng máy lọc máu lưu lượng cao. Theo dõi nồng độ methotrexate huyết thanh có liên quan đến việc xác định đúng liều calci folinate và thời gian điều trị.

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

**DƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm dược lý:* Thuốc ức chế miễn dịch.

*Mã ATC:* L04AX03.

***Cơ chế hoạt động***

Methotrexate là một chất đối kháng acid folic và vị trí tác động chính của nó là enzym dihydrofolate reductase. Ngoài tác dụng chính là ức chế tổng hợp DNA, methotrexate cũng tác động trực tiếp lên cả sự tổng hợp RNA và protein. Tác động chính của methotrexate là ức chế đặc hiệu pha S của quá trình phân chia tế bào.

Sự ức chế enzym dihydrofolate reductase có được ngăn chặn bằng cách sử dụng leucovorin (acid folinic, yếu tố citrovorum) và có thể bảo vệ các mô bình thường bằng cách sử dụng leucovorin calci đúng thời điểm.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sự hấp thu của methotrexate khi dùng đường uống dường như phụ thuộc vào liều lượng. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong vòng 1 đến 2 giờ. Nói chung, với liều 30 mg/$m^2$ hoặc ít hơn, methotrexate được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Sinh khả dụng của methotrexate khi dùng đường uống cao (80 – 100%) với liều 30 mg/$m^2$ hoặc thấp hơn. Sự bão hòa hấp thu ở liều trên 30 mg/$m^2$ và hấp thu không hoàn toàn với liều vượt quá 80 mg/$m^2$. Sau khi tiêm, nồng độ đỉnh methotrexate trong huyết thanh đạt được trong khoảng một nửa thời gian này. Sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong vòng 30 đến 60 phút.

Khoảng 50% lượng methotrexate được hấp thu liên kết thuận nghịch với protein huyết thanh nhưng dễ dàng phân bố vào các mô. Quá trình bài tiết chủ yếu qua thận. Khoảng 41% liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng sáu giờ đầu tiên, 90% trong vòng 24 giờ. Một phần nhỏ được bài tiết qua mật – có tuần hoàn gan ruột rõ rệt.

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

Methotrexate không đi vào dịch não tủy ở liều điều trị bằng đường uống hoặc đường tiêm. Tuy nhiên, nồng độ gây độc tế bào (> $10^{-7}$ M) có thể đạt được trong dịch não tủy với liều cao (> 500 mg/$m^2$). Khi chỉ định thuốc với nồng độ cao, nên tiêm trực tiếp vào nội tủy mạc.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

**BẢO QUẢN**

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

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Nhà sản xuất.

**HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

*Sản xuất tại:*

**Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA**

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

844.37366483 cdcvn@moh.gov.vn 

(/)

# TRA CỨU GIÁ THUỐC

TẤT CẢ 893114258924

TÌM KIẾM ĐẶT LẠI

Tra cứu nâng cao

| NGÀY KÊ KHAI | TÊN THUỐC | TÊN HC | NĐ/HL | SỐ GPLH/GPNK | DẠNG BÀO CHẾ | QUY CÁCH ĐÓNG GÓI | ĐVT | GIÁ BÁN BUÔN DỰ KIẾN (VNĐ) (VAT) | GIÁ BÁN LẺ DỰ KIẾN (THEO ĐỀ XUẤT CỦA DOANH NGHIỆP) (VNĐ) (VAT) | CƠ SỞ SX | NƯỚC SX | ĐƠN VỊ KK | PHÂN LOẠI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15/04/2024 | Hemetrex | Methotrexate | 2,5 mg | 893114258924 | Viên nén | Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên | viên | 3,500 | | Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera | Việt Nam | Công ty TNHH sinh dược phẩm Hera | KK trong nước |