TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

TERZENCE-2,5

Viên nén bao phim

TERZENCE-5

THUỐC ĐỘC
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim **TERZENCE-2,5** chứa:

Thành phần dược chất:

Methotrexat ..... 2,5 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể M112, lactose phun sấy, crospovidon, magnesi stearat, BHA, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu.

Mỗi viên nén bao phim **TERZENCE-5** chứa:

Thành phần dược chất:

Methotrexat ..... 5 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể, lactose phun sấy, crospovidon, magnesi stearat, BHA, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu.

2. DẠNG BÀO CHẾ

TERZENCE-2,5: Viên nén dài, bao phim màu trắng, một mặt có dập logo, mặt kia có dập gạch ngang.

TERZENCE-5: Viên nén dài, bao phim màu trắng, một mặt có dập logo, mặt kia có dập gạch ngang.

3. CHỈ ĐỊNH

Ung thư lá nuôi, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, lympho Burkitt, lymphosarcom (giai đoạn III).
Bệnh vảy nến thường (psoriasis vulgaris), đặc biệt là dạng mảng bám, không thể điều trị đầy đủ với liệu pháp thông thường như dùng quang trị liệu và quang hóa trị liệu (PUVA), và viêm khớp vảy nến nặng.
Bệnh viêm khớp dạng thấp hoạt động ở người lớn.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Điều trị methotrexat cần được thầy thuốc có nhiều kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư giám sát. Liều uống có thể lên tới 30 mg/ m^2, còn liều cao hơn phải tiêm.
Acid folinic (để tiêm dùng calci folinat, thường gọi là leucovorin) được dùng sau khi dùng methotrexat liều cao để giảm độc tính của methotrexat, do giảm sự ức chế tạo acid tetrahydrofolic trong các tế bào lành (giải cứu bằng acid folinic hay bằng leucovorin). Với những liều methotrexat dưới 100 mg, thì uống acid folinic 15 mg cứ 6 giờ một lần trong 48 - 72 giờ. Để tránh thuốc kết tủa ở thận, phải kiềm hóa nước tiểu và phải đưa nước vào cơ thể người bệnh ít nhất 3 lít trong 24 giờ.
Khi bạch cầu giảm trong máu, cần tạm thời ngừng methotrexat. Liệu pháp liều cao được định nghĩa khi liều ở mức 1.000 mg và cao hơn. Với cách điều trị như vậy, liều lượng được chọn theo người bệnh và thay đổi theo từng người bệnh.

Ung thư nhau và các bệnh lá nuôi tương tự: Methotrexat uống liều từ 15 - 30 mg/ ngày trong mỗi đợt 5 ngày. Những đợt này thường được 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 bình thường hóa, thì nên dùng 1 hoặc 2 đợt nữa.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho:

Liều cảm ứng: Uống methotrexat liều 3,3 mg/ m^2 và prednison 60 mg/ m^2 mỗi ngày, trong 4 - 6 tuần.

Sau khi bệnh thuyên giảm, dùng liều duy trì: Uống 30 mg/ m^2 mỗi tuần chia làm 2 lần.

U lympho Burkitt:

Giai đoạn I - II: Uống từ 10 đến 15 mg methotrexat mỗi ngày, trong từ 4 đến 8 ngày. Một đợt lặp lại nhiều lần, với khoảng cách nghỉ 7 - 10 ngày giữa các đợt.

Giai đoạn III: Uống methotrexat giống như ở giai đoạn I - II phối hợp với các thuốc khác.

Lymphosarcom (giai đoạn III):

Uống từ 0,625 mg đến 2,5 mg cho 1 kg thể trọng mỗi ngày.

Bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến:

Uống 10 - 25 mg/ lần, mỗi tuần 1 lần, điều chỉnh theo đáp ứng và độc tính. Nên thử 1 liều 5 - 10 mg trong 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị.

Hoặc uống: Ban đầu mỗi tuần uống 7,5 - 20 mg (có thể tăng 2,5 mg mỗi tuần, cho tới tối đa 20 - 30 mg mỗi tuần nếu cần), chia làm 3 liều trong vòng 24 giờ, hoặc 3 liều cách nhau 12 giờ/ lần, hoặc chia 4 liều, mỗi liều cách nhau 8 giờ. Nên thử 1 liều 2,5 - 5 mg.

Hoặc uống mỗi ngày 2 - 5 mg (tối đa 6,25 mg) liên tục 5 ngày, nghỉ ít nhất 2 ngày trước khi lặp lại liều trên.

Phác đồ điều trị hàng tuần ít độc cho gan hơn là điều trị hàng ngày.

Viêm khớp dạng thấp: Uống 7,5 mg mỗi tuần 1 lần, hoặc uống 3 liều, mỗi liều 2,5 mg, cách nhau 12 giờ, điều chỉnh liều 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. Người bệnh cần được thông báo về nguy cơ điều trị methotrexat và phải được thầy thuốc có kinh nghiệm giám sát liên tục.

Trước khi bắt đầu điều trị duy trì, có thể cho một liều duy nhất 2,5 mg để làm test đối với phản ứng không mong muốn đặc ứng. Phân tích, đếm số lượng tất cả huyết cầu và kiểm tra chức năng gan, thận trước, trong và sau mỗi đợt điều trị bằng methotrexat. Làm 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 steroid khi người bệnh đáp ứng với methotrexat.

Đối tượng đặc biệt

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.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho: Liều dùng tính theo thể trọng hoặc diện tích cơ thể, với liều tương đương với liều dùng cho người lớn.

Viêm khớp dạng thấp cho trẻ vị thành niên, nên bắt đầu với liều uống 10 mg/ m^2 mỗi tuần 1 lần. Điều chỉnh liều dần dần đến khi đạt hiệu quả tốt nhất. Có thể dùng liều 10 - 15 mg/ m^2 mỗi tuần 1 lần, tăng dần nếu cần nhưng không quá 25 mg/ m^2 mỗi tuần 1 lần 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.

Bệnh vảy nến: Có thể dùng cho trẻ em từ 2 - 18 tuổi bắt đầu từ liều 200 mcg/ kg (tối đa 10 mg) một tuần 1 lần, tăng dần theo hiệu quả điều trị tới 400 mcg/ kg (tối đa 25 mg) 1 tuần 1 lần.

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.

Suy gan:

Methotrexat độc với gan nên cần theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị. Không dùng

methotrexat cho 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 5mg/ 100 ml (85,5 micromol/ lít).

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 liều theo hệ số thanh thải như sau:

Cl_{Cr} > 50 ml/ phút: 100% liều bình thường.

Cl_{Cr} 20 - 50 ml/ phút: 50% liều bình thường.

Cl_{Cr} dưới 20 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.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với methotrexat hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy thận nặng (thanh thải creatinin < 20 mL/ phút), suy gan nặng.

Nhiễm trùng cấp hoặc mạn tính hoặc mắc hội chứng suy giảm miễn dịch.

Người suy dinh dưỡng hoặc người bệnh có rối loạn tạo máu trước như giảm sản tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu lâm sàng nghiêm trọng.

Các chống chỉ định tương đối gồm xơ gan, viêm gan bao gồm cả viêm gan do rượu và các loại viêm gan mạn tính khác, nghiện rượu.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Trong quá trình dùng thuốc, không được tiến hành chủng ngừa các loại vắc xin sống.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Methotrexat phải được sử dụng dưới sự chỉ định và theo dõi của bác sỹ có kinh nghiệm hóa trị liệu kháng chuyển hóa.

Do nguy cơ gặp độc tính nghiêm trọng hoặc nguy hiểm tính mạng, bác sỹ cần phải thông tin đầy đủ cho bệnh nhân các nguy cơ liên quan và theo dõi chặt chẽ. Độc tính có thể liên quan đến tần số sử dụng thuốc, mức nghiêm trọng phụ thuộc vào liều và tần số dùng thuốc. Tuy nhiên độc tính có thể xảy ra ở mọi liều lượng.

Cần xét nghiệm viêm gan B trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chứa methotrexat.

Theo dõi (trước khi bắt đầu điều trị)

Trước khi bắt đầu điều trị hoặc điều trị lại sau khoảng thời gian nghỉ, phải đánh giá chức năng thận, gan, và tủy xương bằng cách kiểm tra bệnh sử, tình trạng sức khỏe và tiến hành các xét nghiệm. Chụp X quang lồng ngực cũng có thể cần phải thực hiện.

Theo dõi (trong quá trình và sau khi kết thúc điều trị)

- Trong quá trình điều trị bệnh nhân phải được theo dõi thích hợp để phát hiện và đánh giá các dấu hiệu hoặc triệu chứng độc tính, hoặc tác dụng không mong muốn sớm nhất có thể.
- Đếm máu toàn phần (bao gồm cả hematocrit), kiểm tra chức năng gan, thận (bao gồm cả phân tích nước tiểu) nên được tiến hành hàng tuần đến khi điều trị ổn định, sau đó kiểm tra định kỳ 2 - 3 tháng một lần trong suốt quá trình điều trị.
- Cần phải kiểm tra thường xuyên hơn khi
  + Tăng liều.
  + Khi nguy cơ tăng lên do nồng độ methotrexat trong máu tăng lên (như trong các trường hợp bệnh nhân mất nước, suy thận, thêm hoặc tăng liều thuốc dùng đồng thời như NSAIDs)
- Ức chế tạo máu thường gặp và có thể xảy ra không có dấu hiệu báo trước khi bệnh nhân dùng liều có vẻ như "an toàn", do đó số lượng máu toàn phần cần phải được theo dõi chặt chẽ trong quá trình và sau khi kết thúc điều trị. Nếu có bất kỳ dấu hiệu giảm số lượng tế bào máu có ý nghĩa lâm sàng nào xảy ra, ngừng methotrexat ngay và sử dụng các biện pháp điều trị thích

hợp. Khuyên bệnh nhân thông báo cho bác sỹ tất cả những dấu hiệu và triệu chứng của ức chế tạo máu và nhiễm trùng hoặc bất thường về máu.

Dùng để điều trị bệnh vảy nến

Tử vong đã được báo cáo khi sử dụng methotrexat trong điều trị bệnh vảy nến. Methotrexat chỉ nên sử dụng ở bệnh vảy nến nghiêm trọng không đáp ứng với các liệu pháp khác, chỉ khi chẩn đoán đã được thành lập bằng sinh thiết và/ hoặc sau khi tham vấn chuyên gia da liễu.

Bệnh nhân nên được hướng dẫn kỹ rằng, trong trường hợp bệnh vảy nến, methotrexat được sử dụng 1 lần/ tuần. Nên chỉ định cụ thể ngày dùng thuốc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc tuân thủ việc dùng thuốc 1 lần/ tuần, việc sử dụng thuốc hàng ngày hoặc thường xuyên hơn có thể gây độc tính nghiêm trọng.

Khi điều trị kéo dài, nên tiến hành sinh thiết gan.

Sử dụng để điều trị viêm khớp dạng thấp

Bệnh nhân nên được hướng dẫn kỹ rằng, trong trường hợp bệnh viêm khớp dạng thấp, methotrexat được sử dụng 1 lần/ tuần. Nên chỉ định cụ thể ngày dùng thuốc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc tuân thủ việc dùng thuốc 1 lần/ tuần, việc sử dụng thuốc hàng ngày hoặc thường xuyên hơn có thể gây độc tính nghiêm trọng.

Thời điểm tiến hành sinh thiết gan trong chỉ định viêm khớp dạng thấp dựa trên tổng liều tích lũy/ thời gian sử dụng thuốc chưa được xác định rõ ràng.

Các thận trọng khác

Tràn dịch màng phổi và tràn dịch màng bụng cần được điều trị trước khi bắt đầu sử dụng methotrexat. Methotrexat có thể tích lũy trong dịch và có thể tái bài tiết vào tuần hoàn, kéo dài thời gian bán thải trong huyết thanh và gây độc tính không mong muốn. (như ức chế tủy sống).

Methotrexat cần sử dụng cực kỳ thận trọng khi:

- Suy nhược.
- Bệnh nhân tuổi rất trẻ.
- Người cao tuổi.

Bù nước đầy đủ trước và trong quá trình điều trị để hạn chế nguy cơ độc tính trên thận.

Thiếu folat có thể tăng độc tính methotrexat.

Độc tính toàn thân có thể xuất hiện khi dùng đường tiêm tủy sống (cần phải theo dõi).

Hội chứng ly giải khối u có thể xảy ra ở bệnh nhân có khối u phát triển nhanh.

Nếu độc tính cấp của methotrexat xảy ra, bệnh nhân cần sử dụng acid folinic (để trung hòa tác động trên tủy xương). Cần theo dõi nồng độ methotrexat trong huyết tương để tính toán liều thích hợp.

Độc tính trên gan

Methotrexat độc trên gan, đặc biệt khi sử dụng liều cao. Teo gan, hoại tử gan, xơ gan, thay đổi mỡ gan, và xơ quanh khoảng cửa đã được báo cáo. Thay đổi có thể xảy ra không có dấu hiệu độc tính báo trước, do đó bắt buộc phải kiểm tra chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và theo dõi thường xuyên trong suốt quá trình điều trị.

Tăng tạm thời transaminase gấp 2 - 3 lần giới hạn bình thường trên đã được báo cáo với tần suất 13 - 20%, tuy nhiên không nên bắt đầu hoặc nên ngừng dùng methotrexat nếu xét nghiệm chức năng gan hoặc sinh thiết gan có bất kỳ bất thường có ý nghĩa lâm sàng nào. Nếu những bất thường đó trở lại bình thường trong vòng 2 tuần, bác sỹ có thể cân nhắc sử dụng lại methotrexat nếu thích hợp.

Không nên dùng chung với các thuốc độc gan khác trừ khi thật sự cần thiết. Tránh sử dụng chung với thức uống có cồn.

Yếu tố nguy cơ chủ yếu gây độc tính trên gan: Sử dụng liều hằng ngày (thay vì hàng tuần), tiền sử nghiện rượu, tiền sử bệnh gan bao gồm viêm gan B hoặc C, tiền sử gia đình bệnh gan di truyền. Các yếu tố khác có thể gây tăng nguy cơ bao gồm: Bệnh đái tháo đường, béo phì, tiền sử phơi nhiễm với thuốc hoặc hóa chất độc gan.

Có trường hợp viêm gan B tái phát sau khi ngưng sử dụng thuốc chứa methotrexat.

Cần đánh giá các bệnh về gan có thể xảy ra ở bệnh nhân đã từng nhiễm viêm gan siêu vi B hoặc C đang sử dụng methotrexat. Dựa trên những đánh giá nói trên, việc điều trị hay tiếp tục điều trị bằng methotrexat có thể không phù hợp ở một số bệnh nhân.

Sinh thiết gan

Cân nhắc tiến hành sinh thiết gan sau liều tích lũy > 1,0 - 1,5 g, nếu nghi ngờ suy gan.

Ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, khuyến cáo sinh thiết gan trong quá trình điều trị hoặc một thời gian ngắn sau khi bắt đầu điều trị. Do một phần nhỏ bệnh nhân ngừng điều trị vì nhiều lý do sau 2 - 4 tháng, sinh thiết gan lần đầu có thể trì hoãn sau giai đoạn khởi đầu này (nghĩa là sau khi xác định điều trị kéo dài).
Ở bệnh nhân điều trị viêm khớp dạng thấp có nguy cơ thấp, không có bằng chứng mạnh mẽ về hiệu quả của việc sử dụng sinh thiết gan để theo dõi độc tính trên gan.
Khi điều trị bệnh vảy nến kéo dài với methotrexat, nên thực hiện sinh thiết gan.

Máu (ức chế tủy xương)

Methotrexat có thể ức chế tạo máu. Điều này có thể xảy ra đột ngột với liều dường như "an toàn". Cần phải theo dõi thường xuyên.
Ở bệnh nhân bị bệnh về máu ác tính (như bất sản tủy xương, bệnh bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và/ hoặc thiếu máu) methotrexat cần phải sử dụng thận trọng.
Nếu bị giảm bạch cầu hoặc tiểu cầu có ý nghĩa lâm sàng, nên ngừng methotrexat ngay lập tức.

Hô hấp

- Khuyến cáo chụp X quang lồng ngực trước khi bắt đầu điều trị do viêm phổi kẽ cấp hoặc mạn tính thường có thể xảy ra kết hợp với bạch cầu ái toan trong máu. Tử vong đã được báo cáo. Triệu chứng điển hình bao gồm khó thở, ho (đặc biệt là ho khan, không đờm), và sốt.

Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đặc biệt có nguy cơ

- Bệnh nhân nên được thông tin về những nguy cơ, theo dõi triệu chứng mỗi lần khám và khuyến cáo thông báo cho bác sỹ ngay khi bị ho kéo dài hoặc khó thở.
- Nên ngừng methotrexat ở bệnh nhân có triệu chứng phổi và cần phải kiểm tra kỹ để loại trừ nhiễm trùng vì nguy cơ tử vong do nhiễm trùng cơ hội (bao gồm *Pneumocytis carnii*) có thể xảy ra.
- Nếu nghi ngờ bệnh phổi do methotrexat nên bắt đầu điều trị với corticosteroid và không nên sử dụng lại methotrexat.
- Xơ hóa mô kẽ có thể gây kháng điều trị.

Thận

- Methotrexat thải trừ chủ yếu qua thận. Cực kỳ thận trọng khi sử dụng methotrexat ở bệnh nhân suy thận. Theo dõi chức năng thận trước khi điều trị, trong quá trình điều trị và sau khi kết thúc điều trị.

Thận trọng nếu bị suy thận, do sử dụng methotrexat có thể gây tích lũy/ độc tính và làm tăng thêm tổn thương thận

- Ở bệnh nhân suy thận, nên giảm liều methotrexat. Liều cao có thể gây kết tủa chất chuyển hóa của thuốc trong ống thận. Uống nhiều nước và kiềm hóa nước tiểu đến pH 6,5 - 7,0 bằng cách uống hoặc tiêm natri carbonat (5 viên 625 mg mỗi 3 giờ) hoặc uống acetazolamid 500 mg x 4 lần/ ngày được khuyến cáo để phòng ngừa.
- Khuyến cáo theo dõi nồng độ methotrexat huyết thanh.

Đường tiêu hóa

Tiêu chảy và viêm loét miệng là các độc tính thường thấy và cần ngừng thuốc, ngoài ra viêm ruột xuất huyết và tử vong do thủng ruột cũng có thể xảy ra.
Cực kì thận trọng ở bệnh nhân bị loét đường tiêu hóa hay viêm ruột kết có loét.

Tác động trên khả năng sinh sản (mang thai và cho con bú)

Methotrexat ảnh hưởng đến sự hình thành giao tử có thể dẫn đến giảm khả năng sinh sản và có thể phục hồi khi ngừng trị liệu.
Gây rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, dẫn đến mất kinh trong khi và một thời gian ngắn sau khi ngừng sử dụng thuốc.
Gây độc phôi thai, sảy thai, chết thai và/ hoặc dị tật bẩm sinh ở người. Vì thế chống chỉ định dùng thuốc trong thai kỳ. Cần phải chắc chắn bệnh nhân không có thai trước khi dùng methotrexat.
Cần sử dụng các biện pháp tránh thai ít nhất 6 tháng sau khi ngừng methotrexat.
Methotrexat tiết vào sữa mẹ và có thể gây độc cho trẻ em bú sữa mẹ.
Chống chỉ định người cho con bú.

Tác động ức chế miễn dịch

Cần chú ý đến khả năng ức chế miễn dịch của methotrexat ở những bệnh nhân mà đáp ứng miễn dịch là quan trọng hay thiết yếu. Cần quan tâm đặc biệt đến khả năng hoạt động của các nhiễm

trùng không hoạt động (như herpes, lao, viêm gan B, C).
Cực kì thận trọng với các nhiễm trùng cấp tính. Nếu có nguy cơ hay xảy ra nhiễm trùng thì nên ngừng dùng thuốc.
Thường được chỉ định một phác đồ kháng sinh phù hợp.
Có thể giảm đáp ứng với các biện pháp chủng ngừa. Chống chỉ định với các biện pháp chủng ngừa vaccin sống trong suốt thời gian điều trị với methotrexat vì khả năng gây phản ứng kháng nguyên nghiêm trọng.

Sự phát triển của u lympho ác tính

U lympho ác tính có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị với methotrexat liều thấp, trong trường hợp đó cần ngừng trị liệu. Nếu u lympho không có dấu hiệu tự giảm thì cần phải bắt đầu điều trị với thuốc gây độc tế bào.

Phản ứng nghiêm trọng trên da

Các phản ứng nghiêm trọng trên da (đôi khi dẫn đến tử vong) như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử da và hồng ban đa dạng được báo cáo sau vài ngày dùng một hay nhiều liều methotrexat.

Tương tác với các thuốc khác

DMARDs (thuốc trị thấp khớp thay đổi bệnh)

Không nên sử dụng đồng thời với các thuốc DMARDs gây độc gan và máu (như leflunomide). Vì khả năng gây tử vong hay phản ứng nhiễm độc nghiêm trọng, cần thông tin đầy đủ và theo dõi cẩn thận bệnh nhân về những nguy cơ có thể xảy ra.

NSAIDs

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, kể cả tử vong, đã được báo cáo khi dùng chung methotrexat (thường là liều cao) với thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs).
Trong điều trị viêm khớp dạng thấp, vẫn có thể tiếp tục dùng acid acetylsalicylic và NSAIDs cũng như steroid liều thấp, nhưng phải luôn chú ý khả năng gia tăng độc tính. Liều steroid có thể được giảm từ từ ở bệnh nhân đáp ứng với điều trị methotrexat.
Tương tác giữa methotrexat và các thuốc thấp khớp khác như vàng, penicillamine, hydroxycloroquin, sulfasalazine hay các tác nhân gây độc tế bào khác chưa được nghiên cứu kĩ lưỡng nhưng việc dùng chung các thuốc này có thể gây tăng tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn.

Thuốc kháng folat

Các trường hợp giảm toàn thể huyết cầu nguyên hồng cầu khổng lồ cấp đã được báo cáo hiếm gặp khi dùng đồng thời methotrexat và các thuốc kháng folat như trimethoprim/ sulfamethoxazole.

Chế phẩm vitamin

Nếu các chế phẩm này có chứa acid folic (hay dẫn chất của nó) thì có thể làm thay đổi đáp ứng với methotrexat.

Các thuốc độc gan/ máu

Cần theo dõi enzym gan và/ hoặc công thức máu kĩ hơn ở bệnh nhân sử dụng đồng thời methotrexat và các thuốc độc gan và/ hoặc các thuốc độc máu khác.

Khả năng gắn kết albumin

Methotrexat gắn kết một phần với albumin và độc tính có thể bị tăng lên do sự cạnh tranh gắn kết với các thuốc khác như salicylat, sulfonamid, phenytoin, một số kháng sinh như tetracyclin, cloramphenicol và acid *p*-aminobenzoic. Những thuốc này, đặc biệt là salicylat và sulfonamid, cũng như kháng sinh, thuốc hạ glucose hay lợi tiểu, không nên sử dụng đồng thời với methotrexat cho đến khi xác định được ảnh hưởng trên lâm sàng.
Liệu pháp phóng xạ (phát xạ tia cực tím/ PUVA): Dùng đồng thời methotrexat với liệu pháp phóng xạ có thể làm tăng nguy cơ hoại tử mô mềm và hoại tử xương. Các tổn thương vảy nến có thể trầm trọng hơn nếu kết hợp methotrexat với phát xạ tia cực tím/ PUVA.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

Sản phẩm có chứa lactose. Bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hay kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
Sản phẩm có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng và dầu thầu dầu có thể gây đau bụng, tiêu chảy.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Chống chỉ định sử dụng methotrexat trong suốt thai kỳ, vì có những bằng chứng về nguy cơ dị tật ở người (dị tật ở sọ mặt, tim mạch và xương cùng) và nhiều loài động vật.
Ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, cần được xác định là không có thai bằng những biện pháp thích hợp, như thử thai, trước khi bắt đầu điều trị.
Phụ nữ không được mang thai trong và ít nhất 6 tháng sau khi điều trị với methotrexat, do đó phải thực hiện các biện pháp tránh thai hiệu quả.
Nếu có thai trong quá trình điều trị, nên có lời khuyên về nguy cơ xảy ra tác động có hại trên thai nhi do thuốc.
Vì methotrexat có thể gây độc ADN. Do đó, nên khuyên phụ nữ có ý định mang thai hỏi ý kiến của trung tâm di truyền trước khi điều trị nếu có điều kiện.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Vì methotrexat tiết vào sữa mẹ gây ảnh hưởng cho trẻ em bú sữa mẹ, thuốc bị chống chỉ định trong thời gian cho con bú. Cần ngừng cho con bú trước khi bắt đầu điều trị và không cho con bú khi người mẹ dùng methotrexat.

Khả năng sinh sản của nam giới

Methotrexat có thể gây độc ADN. Nam giới điều trị với methotrexat được khuyến cáo không nên làm bố trong và 6 tháng sau khi điều trị. Vì việc điều trị với methotrexat có thể dẫn đến rối loạn nặng và có thể không hồi phục sự sinh tinh, nên khuyên nam giới bảo quản tinh trùng trước khi điều trị.
Nên thông tin cho cả nam giới lẫn nữ giới về những nguy cơ xảy ra tác dụng phụ trên khả năng sinh sản. Thông tin đầy đủ cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản về những nguy cơ trên trẻ sơ sinh, có nên có thai trong khi điều trị với methotrexat hay không.
Có những báo cáo về sự khiếm khuyết quá trình sinh tinh và sinh trứng ở bệnh nhân sử dụng methotrexat.

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

Thuốc có thể gây chóng mặt, mệt mỏi, mờ mắt, kích thích mắt, lú lẫn và đau đầu... ở một số bệnh nhân, do đó nên thận trọng với người phải lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Không dùng phối hợp methotrexat với các thuốc: Probenecid, các dẫn chất salicylat và pyrimethamin, vắc xin. Đặc biệt chống chỉ định với vắc xin sống vì có thể xảy ra phản ứng kháng nguyên nghiêm trọng.
Dùng phối hợp NSAIDs với methotrexat liều cao làm tăng nồng độ và kéo dài thời gian trong máu của methotrexat, dẫn đến tăng độc tính trên tiêu hóa và huyết học. Khi dùng chung NSAIDs với methotrexat liều thấp có thể tăng độc tính nhưng ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp thì không xảy ra vấn đề nghiêm trọng nào.
Các thuốc khi dùng đồng thời với methotrexat cần điều chỉnh liều gồm: Mercaptopurin, penicillin, theophyllin.
Các trường hợp giảm nguyên hồng cầu khổng lồ đã được báo cáo khi dùng đồng thời methotrexat và các thuốc kháng folat như trimethoprim/ sulfamethoxazole. Cũng có báo cáo về các trường hợp ức chế tủy xương và giảm folat khi dùng đồng thời triamteren.
Tránh sử dụng đồng thời với các thuốc có khả năng gây độc thận, tủy xương, gan như leflunomid, azathioprin, sulfasalazin, các retinoid và rượu.
Các kháng sinh đường uống như tetracyclin, cloramphenicol và các kháng sinh phổ rộng không hấp thu (qua đường tiêu hóa) có thể làm giảm sự hấp thu của methotrexat.
Khi phối hợp methotrexat với 5-fluorouracil (5-FU), nếu dùng 5-FU trước đó có thể làm giảm độc tính của methotrexat, nhờ đó có thể dùng liều cao hơn mà không cần giải cứu bằng acid folinic. Tuy nhiên nếu dùng methotrexat trước lại làm tăng hoạt tính của 5-FU.
Các chế phẩm vitamin chứa acid folic hoặc các dẫn chất của chúng có thể làm thay đổi đáp ứng của methotrexat.
Các chất ức chế bơm proton (như omeprazol, pantoprazol), azopropazone, probenecid, các acid hữu cơ yếu, ciprofloxacin, penicillin, các thuốc hạ đường huyết dùng đường uống và lợi tiểu thiazid có thể làm giảm bài tiết methotrexat gây tăng độc tính.
Tác động viêm miệng và các độc tính khác của methotrexat có thể tăng lên khi dùng nitơ oxyd.
Etretinat được tạo thành từ acitretin sau khi dùng thức uống có cồn. Tuy nhiên không thể loại trừ

sự tạo thành etretinat khi không dùng thức uống có cồn. Etretinat làm tăng nồng độ huyết thanh của methotrexat do đó làm tăng nguy cơ độc tính trên gan. Vì vậy, nên tránh sử dụng đồng thời methotrexat với acitretin.
Phenytoin và pyrimethamin làm tăng tác động kháng folat của methotrexat.
Thuốc chống động kinh cảm ứng enzym làm tăng/ thay đổi sự chuyển hóa và/ hoặc độ thanh thải của methotrexat.
Methotrexat gắn kết một phần với albumin và độc tính có thể bị tăng lên do sự cạnh tranh gắn kết với các thuốc khác như salicylat, sulfonamid, phenytoin, một số kháng sinh như tetracyclin, cloramphenicol và acid *p*-aminobenzoic. Những thuốc này, đặc biệt là salicylat và sulfonamid, cũng như kháng sinh, thuốc hạ glucose hay lợi tiểu, không nên sử dụng đồng thời với methotrexat cho đến khi xác minh được sự quan trọng của nó.
Methotrexat làm tăng tác dụng phụ mất bạch cầu hạt của thuốc chống loạn thần (olanzapine).
Methotrexat làm giảm nồng độ trong huyết thanh của carbamazepin, phenytoin, valproat, làm dễ khởi phát cơn co giật nếu các thuốc trên không được tăng liều thích hợp; Làm giảm hấp thu digoxin; Tăng nồng độ theophyllin trong máu; Tăng độc tính khi dùng chung ciclosporin, corticosteroid và chất độc tế bào.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tác dụng không mong muốn thay đổi theo đường dùng, liều dùng và tần suất dùng thuốc. Với liều dùng trong hóa trị liệu thì thường gặp các độc tính trên gan và/ hoặc trên đường hô hấp. Các phản ứng này ít gặp hơn khi dùng liều điều trị bệnh khớp.
ADR loại I: Thường xảy ra khi dùng liều thấp chữa viêm khớp hoặc bệnh vảy nến, hay gặp nhất là buồn nôn, tăng enzym gan trong huyết tương.
Thường gặp, ADR ≤ 1/100:
Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.
Tiêu hóa: Viêm miệng, buồn nôn, tiêu chảy, nôn, chán ăn.
Gan: Tăng rõ rệt enzym gan.
Da: Rụng tóc, phản ứng da (phù da).
Phản ứng khác: Tăng nguy cơ nhiễm khuẩn.
Ít gặp, 1/1.000 ≤ ADR < 1/100:
Máu: Chảy máu mũi, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
Da: Ngứa,
Hô hấp: Xơ phổi, viêm phổi.
Sinh dục - tiết niệu: Loét âm đạo.
Hiếm gặp, ADR < 1/1.000:
Sinh dục: Liệt dương, giảm tình dục.
Thần kinh trung ương: Lú lẫn, trầm cảm.
Chú giải:
Các yếu tố nguy cơ gây độc cho gan là béo phì, đái tháo đường và suy giảm chức năng thận. Bệnh phổi do methotrexat là biến chứng nặng có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị, kể cả ở liều thấp 7,5 mg/ tuần, nhiễm độc phổi không phải luôn được hồi phục. Các triệu chứng ở phổi như ho khan cần cảnh giác và khám xét, ngừng điều trị cho đến khi phổi không còn bị nhiễm độc. Đã có tử vong do methotrexat gây ra bệnh phổi kẽ mạn tính. Những thay đổi ở phổi trong khi điều trị viêm khớp dạng thấp bằng methotrexat cũng có thể là biểu hiện của bản thân bệnh đó.
Nên dùng liều thử 2,5 mg trước khi bắt đầu liệu pháp duy trì đầy đủ để xem người bệnh có phản ứng đặc ứng không. Cần kiểm tra công thức máu trước khi điều trị, nhắc lại sau 1 tuần điều trị và sau đó mỗi tháng một lần.
Chụp X quang phổi trước khi điều trị và trong trường hợp nghi ngờ nhiễm độc phổi.
Sinh thiết gan đối với nhiều trường hợp 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.
ADR loại II: Thường xảy ra khi dùng liều cao chống ung thư. Tần số và mức độ nặng phụ thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị, đường dùng và tần suất dùng thuốc. Dùng acid folinic khi điều trị liều cao methotrexat có thể làm mất hoặc giảm thiểu một số phản ứng có hại. Ngừng dùng thuốc trong một thời gian đối với một số trường hợp giảm bạch cầu. Thuốc giải độc là acid folinic 10 mg/ m^2 tiêm tĩnh mạch hoặc uống cứ 6 giờ/ lần cho đến khi nồng độ methotrexat

trong máu giảm xuống dưới 5 x 10^{-8} mol/ lít.
Thường gặp, ADR ≤ 1/100:
Máu: Ức chế tủy xương gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu ngay cả với liều thấp.
Tiêu hóa: Viêm miệng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn.
Da: Phát ban đỏ, ngứa, mày đay.
Gan: Viêm gan sau khi dùng liều cao, kéo dài; Tăng transaminase hồi phục sau khi tiêm liều duy nhất.
Sinh dục - tiết niệu: Giảm chức năng thận, đặc biệt khi dùng liều cao.
Ít gặp, 1/1.000 ≤ ADR < 1/100:
Toàn thân: Phản ứng dị ứng, ức chế miễn dịch
Tiêu hóa: Chảy máu và loét dạ dày, viêm ruột.
Da: Ban đỏ, ngứa, mày đay, rụng tóc sau điều trị liều cao kéo dài, nhạy cảm ánh sáng.
Gan: Xơ hóa, xơ gan (cả ở liều thấp), hay xảy ra khi dùng quá 12 ngày mỗi tháng; Tăng enzym gan không nhiễm độc gan khi dùng liều thấp, dùng dưới 12 ngày mỗi tháng.
Cơ xương: Loãng xương.
Thần kinh: Động kinh, co giật, đau đầu sau khi dùng liều cao.
Sinh dục - tiết niệu: Giảm khả năng sinh sản, ngộ độc sinh sản dưới dạng hình thành khuyết tật, ức chế sinh tinh trùng, giảm tinh trùng nhất thời, rối loạn kinh nguyệt, vô sinh, giảm chức năng thận.
Mắt: Viêm kết mạc.
Các phản ứng khác: Tăng tác dụng độc của liệu pháp phóng xạ.
Hiếm gặp, ADR < 1/1.000:
Toàn thân: Chóng mặt.
Tuần hoàn: Viêm mạch ở tay và chân.
Thần kinh trung ương: Lú lẫn và trầm cảm.
Hô hấp: Viêm phổi kẽ, ho khan, khó thở, sốt (cũng gặp cả khi dùng liều thấp kéo dài).
Thần kinh: Co giật, động kinh, đau đầu, bệnh não sau khi dùng liều cao.
Sinh dục: Liệt dương.
Bệnh phổi do dùng methotrexat là biến chứng đe dọa tính mạng có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong khi điều trị. Ho khan, đột ngột hoặc kéo dài có thể nghi là nhiễm độc phổi. Phải ngừng điều trị và khám người bệnh.
Ngoài ra còn có thể gặp các phản ứng ít gặp như phản ứng trên da nặng (như hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, tróc da, hoại tử da, hồng ban đa dạng, phát ban da viêm mạch và phát ban da rộng dạng herpes), tắc mạch huyết khối, rối loạn lympho bào, rối loạn chức năng nhận thức; Hoại tử xương, hoại tử mô (khi dùng kèm với xạ trị).
Hướng dẫn cách xử trí ADR
Súc miệng luôn bằng dung dịch acid folinic làm giảm viêm miệng. Các phản ứng có hại trên hệ thần kinh thường hồi phục sau khi giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc. Kiềm hóa nước tiểu và tiếp nước đầy đủ ít nhất 3 lít/ ngày để tránh lắng đọng ở thận. Sau khi dùng liều cao chức năng thận có thể bị giảm, gây ra giảm thải trừ methotrexat, làm tăng nồng độ thuốc và có thể dẫn đến ngộ độc. Ở người bệnh giảm chức năng gan, tác dụng có hại của methotrexat, nhất là viêm miệng có thể nặng thêm.
Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyên bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ
Triệu chứng: Loét niêm mạc miệng thường là dấu hiệu sớm của nhiễm độc, nhưng một số người bệnh bị ức chế tủy xương trước hoặc cùng với loét miệng.
Xử trí: Dùng leucovorin càng sớm càng tốt, trong giờ đầu tiên, không được tiêm leucovorin vào ống tủy sống. Leucovorin dùng chậm sau 1 giờ ít có tác dụng. Liều leucovorin thường bằng hoặc cao hơn liều methotrexat đã dùng. Khi dùng methotrexat liều cao hoặc quá liều, có thể dùng leucovorin truyền tĩnh mạch tới liều 75 mg trong 12 giờ. Sau đó dùng với liều 12 mg tiêm bắp, dùng 4 liều, cứ 6 giờ một lần.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC
Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư (liều cao) và ức chế miễn dịch (liều thấp).

Mã ATC: L01BA01, L04AX03.
Methotrexat là chất kháng acid folic có tác dụng chống ung thư. Do có ái lực với enzym dihydrofolat reductase mạnh hơn acid folic nội sinh, thuốc ức chế acid folic chuyển thành acid tetrahydrofolic - chất cần thiết trong tổng hợp purin và pyrimidin - dẫn tới ức chế sinh tổng hợp ADN và ARN và làm ngừng quá trình gián phân, do vậy methotrexat ức chế đặc hiệu pha S của chu kỳ tế bào. Các mô tăng sinh mạnh như các tế bào ung thư phân chia nhanh, tủy xương, tế bào thai nhi, biểu mô da (bệnh vảy nến), niêm mạc đường tiêu hóa là những tế bào nhạy cảm nhất với methotrexat.
Methotrexat 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 chống lại mảnh ghép của vật chủ sau cấy 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.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC
Khả năng hấp thu qua đường uống của methotrexat phụ thuộc nhiều vào liều sử dụng: Thuốc được hấp thu tốt khi dùng liều thấp (dưới 30 mg/ m^2); Khi dùng liều cao thuốc có thể không hấp thu hoàn toàn (chỉ hấp thu khoảng 50% với liều trên 80 mg/ m^2). Sinh khả dụng của liều từ 100 mg/ m^2 trở lên rất kém, không phụ thuộc vào tần số sử dụng. Thức ăn làm giảm hấp thu và giảm nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương. Nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được 1 - 2 giờ sau khi uống.
Methotrexat phân bố vào mô và dịch ngoại bào với thể tích phân bố ổn định 0,4 - 0,8 lít/ kg.
Thuốc được loại khỏi huyết tương sau quá trình đào thải 3 pha với thời gian bán thải cuối cùng khoảng từ 3 - 10 giờ sau khi dùng liều dưới 30 mg/ m^2. 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 polyglutamat: 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; 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 trong huyết tương 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.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI
TERZENCE-2,5: Hộp 10 vỉ x 10 viên.
TERZENCE-5: Hộp 6 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC
Điều kiện bảo quản:
Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.
Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.
Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT
Sản xuất tại:
DAVIPHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)
Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam
Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688

17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 14/06/2019

Tên sản phẩm:	**TERZENCE-5**
Mã số toa:	0386.T1
Kiểm soát sửa đổi:	- Chuyển file in theo công văn số 8918/QLD-ĐK ngày 10/06/2019 đồng ý thay đổi bổ sung cơ sở sx dược chất, thay đổi TCCL dược chất, tá dược, tờ HDSD - Chuyển mã toa từ TOA275BBB sang 0386.T1 theo SOP Q.DK.1003
Ngày	14/06/2019
Nhân viên thiết kế:	