



Hướng dẫn sử dụng thuốc

LYO-DROL

Methylprednisolone 40 mg

Methylprednisolone 125 mg

(dưới dạng Methylprednisolone hydrogen succinate)

Bột đông khô và dung môi pha dung dịch tiêm

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
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

THÀNH PHẦN

Lo bột đông khô 40 mg và ống nước pha tiêm 1ml

- Mỗi lọ bột đông khô chứa:

Thành phần hoạt chất: Methylprednisolone hydrogen succinate 50,7 mg (tương đương 40 mg Methylprednisolone).

Thành phần tá dược: Sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic dried, sodium hydroxide, trehalose dihydrate.

- Ống nước pha tiêm vừa đủ 1 ml

Lo bột đông khô 125 mg và ống nước pha tiêm 2ml

- Mỗi lọ bột đông khô chứa:

Thành phần hoạt chất: Methylprednisolone hydrogen succinate 158,5 mg (tương đương 125 mg Methylprednisolone).

Thành phần tá dược: Sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic dried, sodium hydroxide.

- Ống nước pha tiêm vừa đủ 2 ml

DẠNG BẢO CHẾ CỦA THUỐC: Bột đông khô và dung môi pha dung dịch tiêm

Mô tả:

Bột đông khô màu trắng.

Ống nước pha tiêm 1 ml: dung dịch trong suốt, không màu.

Ống nước pha tiêm 2 ml: dung dịch trong suốt, không màu.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Lyo-Drol được chỉ định trong các trường hợp sau:

Rối loạn nội tiết:

- Suy vỏ thượng thận nguyên phát hoặc thứ phát (có thể kết hợp với mineralcorticoid khi cần thiết) – Chỉ định này chỉ áp dụng cho Lyo-Drol 40 mg.
- Suy vỏ thượng thận cấp tính (có thể cần phải bổ sung mineralcorticoid).
- Sốc thứ phát do suy vỏ thượng thận, hoặc sốc không đáp ứng với liệu pháp điều trị quy ước ở những bệnh nhân đang có suy vỏ thượng thận (khi hoạt tính mineralcorticoid không tốt như mong đợi).
- Dùng trước phẫu thuật, hoặc khi có chấn thương nghiêm trọng hoặc bệnh nặng, ở bệnh nhân đã biết có suy vỏ thượng thận hoặc khi nghi ngờ thiếu hụt dự trữ hormon vỏ thượng thận.
- Tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh.
- Viêm tuyến giáp không sinh mủ.
- Tăng calci máu liên quan đến ung thư.

Rối loạn thấp khớp (điều trị hỗ trợ ngắn hạn để kiểm soát giai đoạn cấp tính hoặc đợt kịch phát):

- Viêm xương khớp sau chấn thương
- Viêm màng hoạt dịch trong viêm xương khớp
- Viêm khớp dạng thấp, kể cả viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên
- Viêm bao hoạt dịch cấp và bán cấp
- Viêm môm lõi cầu xương
- Viêm bao gân cấp không đặc hiệu
- Viêm khớp cấp tính do gút
- Viêm khớp vẩy nến
- Viêm cột sống dính khớp.

Bệnh hệ thống tạo keo và bệnh phức hợp miễn dịch (trong đợt kịch phát hoặc điều trị duy trì trong các trường hợp chọn lọc)

- Lupus ban đỏ hệ thống (và viêm thận lupus)
- Viêm tim cấp do thấp
- Viêm da cơ toàn thân (viêm đa cơ)
- Viêm đa động mạch nút
- Hội chứng Goodpasture.

Bệnh về da:

- Bệnh Pemphigus (bệnh bong nước tự miễn trên da và niêm mạc)
- Hồng ban đa dạng thể nặng (hội chứng Stevens-Johnson)
- Viêm da tróc vảy
- Vẩy nến thể nặng
- Viêm da bong nước dạng Herpes
- Viêm da tăng tiết bã nhờn thể nặng
- U sùi dạng nấm.

Tình trạng dị ứng (dùng để kiểm soát các tình trạng dị ứng nặng hoặc khó chữa khi đã thất bại với các cách điều trị thông thường):

- Hen phế quản
- Viêm da tiếp xúc
- Viêm da dị ứng
- Bệnh huyết thanh
- Viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm
- Các phản ứng quá mẫn với thuốc
- Phản ứng mề đay khi truyền thuốc
- Phù thanh quản cấp không nhiễm khuẩn.

Các bệnh về mắt (các quá trình viêm và dị ứng mạn tính và cấp tính nghiêm trọng ở mắt):

- Nhiễm trùng giác mạc do Herpes zoster
- Viêm mống mắt, viêm mống mắt – thể mi
- Viêm màng mạch- võng mạc
- Viêm màng mạch nhỏ khuếch tán phía sau và viêm màng mạch
- Viêm thần kinh thị giác
- Nhân viêm giao cảm
- Viêm tiền phòng
- Viêm kết mạc dị ứng
- Viêm loét kết mạc do dị ứng
- Viêm giác mạc.

Bệnh tiêu hóa (giúp đưa bệnh nhân qua khỏi cơn nguy kịch của bệnh)

- Viêm loét đại tràng
- Viêm đoạn ruột non.

Bệnh hô hấp:

- Bệnh sarcoid có triệu chứng
- Ngộ độc beryll
- Trong lao phổi lan tỏa hoặc bùng phát cấp tính (khi dùng đồng thời hóa trị liệu kháng lao thích hợp)
- Hội chứng Loeffler không thể kiểm soát được bằng các phương pháp khác
- Viêm phổi hít
- Viêm phổi từ trung bình tới nghiêm trọng do *Pneumocystis jirovecii* ở bệnh nhân AIDS (như điều trị hỗ trợ khi dùng trong 72 giờ đầu tiên của liệu pháp khởi đầu chống *Pneumocystis*)
- Các đợt kịch phát của bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD).

Rối loạn về máu:

- Thiếu máu tan máu mắc phải (tự miễn)
- Xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn ở người lớn (chỉ tiêm tĩnh mạch, chống chỉ định tiêm bắp)
- Giảm tiểu cầu thứ phát ở người lớn
- Chứng giảm nguyên hồng cầu (thiếu máu hồng cầu)
- Thiếu máu giảm sản bẩm sinh (dòng hồng cầu).

Các bệnh ung thư (điều trị tạm thời):

- Bệnh bạch cầu và u lymphô ở người lớn
- Bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em
- Để cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối.

Tình trạng phụ:

Để giúp bài niệu hoặc giảm protein niệu trong hội chứng thận hư mà không kèm theo urê-huyết thuộc tủy phát hoặc do lupus ban đỏ.

Hệ thần kinh:

- Phù não từ khối u nguyên phát hoặc di căn, hoặc do phẫu thuật hoặc xạ trị.
- Đợt kịch phát cấp tính của bệnh đa xơ cứng.
- Chấn thương tủy sống cấp tính. Cần bắt đầu điều trị trong vòng 8 giờ từ khi bắt đầu tổn thương.

Các chỉ định khác:

- Lao màng não có tắc nghẽn khoang dưới nhện hoặc dọa tắc khi dùng đồng thời hóa trị liệu kháng lao thích hợp.
- Bệnh giun xoắn liên quan đến thần kinh hoặc cơ tim.
- Cấy ghép nội tạng.
- Ngăn ngừa buồn nôn và nôn khi dùng hóa trị liệu chống ung thư.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Lyo-Drol có thể được tiêm hoặc truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Phương pháp được ưu tiên lựa chọn cho cấp cứu ban đầu là tiêm tĩnh mạch. Xem bảng 1 về các liều lượng khuyến cáo. Có thể giảm liều cho trẻ sơ sinh và trẻ em, nhưng cần chọn lựa dựa vào mức độ nghiêm trọng của bệnh và đáp ứng của bệnh nhân hơn là dựa vào tuổi và thể trọng của bệnh nhân. Liều lượng cho trẻ em không nên thấp hơn 0,5 mg/kg mỗi 24 giờ.

Bảng 1: Liều khuyến cáo đối với Methylprednisolone hydrogen succinate

Chỉ định	Liều lượng
Điều trị hỗ trợ cho các trường hợp đe dọa tính mạng	Tiêm tĩnh mạch 30 mg/kg trong thời gian ít nhất 30 phút. Có thể nhắc lại liều này 4-6 giờ mỗi lần cho tới 48 giờ.
Rối loạn thấp khớp không đáp ứng với phác đồ điều trị chuẩn (hoặc trong giai đoạn kịch phát)	Tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 30 phút. Có thể lặp lại chế độ liều này nếu không có cải thiện sau 1 tuần điều trị, hoặc do tình trạng của bệnh nhân yêu cầu: 1 g/ngày, trong 1-4 ngày, <u>hoặc</u> 1 g/tháng, trong 6 tháng
Lupus ban đỏ hệ thống không đáp ứng với phác đồ điều trị chuẩn (hoặc trong giai đoạn kịch phát)	Tiêm tĩnh mạch 1 g/ngày trong 3 ngày trong ít nhất 30 phút. Có thể lặp lại chế độ liều này nếu không có cải thiện sau 1 tuần điều trị, hoặc do tình trạng của bệnh nhân yêu cầu.
Đa xơ cứng không đáp ứng với phác đồ điều trị chuẩn (hoặc trong giai đoạn kịch phát)	Tiêm tĩnh mạch 1g/ngày, trong 3 hoặc 5 ngày trong thời gian ít nhất 30 phút. Có thể lặp lại chế độ liều này nếu không có cải thiện sau 1 tuần điều trị, hoặc do tình trạng của bệnh nhân yêu cầu.
Trạng thái phù như viêm cầu thận hoặc viêm thận do lupus không đáp ứng với phác đồ điều trị chuẩn (hoặc trong giai đoạn kịch phát)	Tiêm tĩnh mạch trong thời gian ít nhất 30 phút. Có thể lặp lại chế độ liều này nếu không có cải thiện sau 1 tuần điều trị, hoặc do tình trạng của bệnh nhân yêu cầu 30 mg/kg cách nhật, dùng trong 4 ngày <u>hoặc</u> 1 g/ngày trong 3,5 hoặc 7 ngày.
Ung thư giai đoạn cuối (để cải thiện chất lượng cuộc sống)	Tiêm tĩnh mạch 125 mg/ngày trong tối đa 8 tuần
Ngăn ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị liệu về ung thư	Hóa trị liệu gây nôn nhẹ và trung bình: Tiêm tĩnh mạch 250 mg trong ít nhất 5 phút vào 1 giờ trước hóa trị liệu. Nhắc lại liều methylprednisolone khi bắt đầu hóa trị liệu và vào lúc ngừng dùng hóa trị liệu. Cũng có thể phối hợp với dẫn xuất clo của phenothiazin khi dùng liều đầu tiên của methylprednisolone để tăng hiệu lực chống nôn.

	Hóa trị liệu gây nôn nghiêm trọng: Tiêm tĩnh mạch 250 mg trong ít nhất 5 phút, phối hợp với liều thích hợp metoclopramid hoặc 1 butyrophenon 1 giờ trước hóa trị liệu, sau đó nhắc lại liều methylprednisolone lúc khởi đầu hóa trị liệu và vào lúc ngừng hóa trị liệu.
Tổn thương tủy sống cấp tính	Điều trị nên bắt đầu trong vòng 8 giờ sau khi tổn thương Với bệnh nhân bắt đầu điều trị trong vòng 3 giờ sau khi tổn thương: Tiêm tĩnh mạch 30 mg/kg trong thời gian 15 phút rồi nghỉ 45 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với liều 5,4 mg/kg/giờ trong 23 giờ. Với bệnh nhân khởi đầu điều trị trong vòng 3-8 giờ sau khi tổn thương: tiêm tĩnh mạch 30 mg/kg trong thời gian 15 phút rồi nghỉ 45 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với liều 5,4 mg/kg/giờ, trong 47 giờ. Cần dành riêng một đường tĩnh mạch để bơm truyền.
Viêm phổi do <i>Pneumocystis jiroveci</i> ở bệnh nhân AIDS	Liều trình điều trị nên bắt đầu trong vòng 72 giờ trong điều trị khởi đầu chống <i>Pneumocystis</i>. Một chế độ có thể thực hiện là tiêm tĩnh mạch 40 mg, 6-12 giờ mỗi lần cho đến tối đa là 21 ngày hoặc cho đến khi kết thúc quá trình điều trị <i>Pneumocystis</i> . Do có tăng tốc độ hoạt hóa lại bệnh lao ở bệnh nhân AIDS, cần suy xét nên sử dụng các thuốc chống lao mỗi khi dùng corticosteroid cho các đối tượng có nguy cơ cao này. Cũng cần theo dõi bệnh nhân về khả năng mắc các nhiễm khuẩn tiềm tàng khác.
Các đợt kịch phát của bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD)	Đã nghiên cứu 2 chế độ liều: Tiêm tĩnh mạch 0,5 mg/kg 6 giờ mỗi lần, dùng trong 72 giờ, hoặc Tiêm tĩnh mạch 125 mg 6 giờ mỗi lần, dùng trong 72 giờ, rồi chuyển sang dạng corticosteroid uống và với liều giảm dần. Tổng thời gian điều trị nên ít nhất là 2 tuần.
Điều trị hỗ trợ cho các chỉ định khác	Liều khởi đầu có thể thay đổi từ 10 mg tới 500 mg tiêm tĩnh mạch, tùy thuộc vào điều kiện lâm sàng. Có thể cần đến liều cao hơn để điều trị ngăn ngừa các tình trạng cấp tính và nghiêm trọng. Các liều khởi đầu lên tới 250 mg cần tiêm tĩnh mạch trong thời gian ít nhất 5 phút, còn nếu dùng liều cao hơn thì tiêm trong thời gian ít nhất là 30 phút. Các liều tiếp theo có thể tiêm bắp hoặc tĩnh mạch theo các khoảng cách tùy theo đáp ứng của bệnh nhân và theo tình trạng lâm sàng.

Để tránh các vấn đề khi phối hợp thuốc và bảo đảm độ ổn định của thuốc, nên tiêm Methylprednisolone hydrogen succinate ở những vị trí riêng biệt với vị trí tiêm các thuốc khác nếu được. Có thể tiêm theo các kiểu: bơm thuốc đường tĩnh mạch, qua buồng tiêm (chamber) hoặc dùng dung dịch tiêm tĩnh mạch theo kỹ thuật 'piggy-back'.

Cách dùng

Hướng dẫn pha thuốc

Trước khi tiêm tĩnh mạch (hoặc tiêm bắp), sản phẩm cần được hoàn nguyên theo đúng hướng dẫn. Không khuyến khích sử dụng các dụng cụ môi khác không phải là dụng cụ đi kèm.

Sử dụng dung dịch đã hoàn nguyên với nước cất pha tiêm ngay lập tức và loại bỏ dung dịch thuốc còn dư chưa sử dụng.

Khi cần thiết, tùy theo phác đồ điều trị có thể thực hiện pha loãng bằng cách trộn lẫn dung dịch đã hoàn nguyên với các dung môi như dextrose 5% trong nước, NaCl 0,9% hoặc dung dịch dextrose 5% trong NaCl 0,45% hoặc 0,9%.

Dung dịch tiêm cần được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện có tiểu phân lạ hoặc sự biến đổi màu sắc trước khi sử dụng hay không.



Hướng dẫn thao tác

1. Sử dụng kim 21 G hoặc có đường kính nhỏ hơn. Rút dung môi bằng ống tiêm và bơm vào lọ bột.
2. Lắc nhẹ để pha dung dịch.
3. Đâm kim vào lọ cho đến khi trông thấy đầu kim. Đốc ngược lọ và rút hết thuốc bằng ống tiêm.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Lyo-Drol chống chỉ định trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân bị nhiễm nấm toàn thân trừ khi đang được dùng các thuốc điều trị đặc hiệu và trong trường hợp phù não do sốt rét.
- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với methylprednisolone hoặc với bất kỳ thành phần nào khác trong chế phẩm.

Chống chỉ định tiêm vắc-xin sống hoặc vaccin sống, giảm độc lực ở bệnh nhân dùng corticosteroid liều ức chế miễn dịch.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI DÙNG THUỐC

Tác dụng ức chế miễn dịch/ tăng nguy cơ nhiễm khuẩn

Corticosteroid có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, che lấp một số dấu hiệu nhiễm khuẩn và một số nhiễm khuẩn mới có thể xảy ra khi đang dùng corticosteroid. Có thể có hiện tượng giảm sức đề kháng và mất khả năng khu trú nhiễm khuẩn tại chỗ khi sử dụng corticosteroid. Nhiễm vi sinh vật gây bệnh bao gồm: nhiễm virus, vi khuẩn, nấm, đơn bào hoặc giun sán ở bất kỳ vị trí nào của cơ thể có thể liên quan tới việc sử dụng corticosteroid dùng riêng rẽ hoặc phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác mà có tác động tới miễn dịch tế bào hoặc miễn dịch thể dịch hoặc tới chức năng của bạch cầu trung tính. Những nhiễm khuẩn này có thể nhẹ, nhưng cũng có thể nghiêm trọng và có khi gây tử vong. Khi tăng liều corticosteroid, tỷ lệ mắc các biến chứng nhiễm khuẩn cũng tăng lên.

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch dễ bị nhiễm khuẩn hơn những người khỏe mạnh khác. Ví dụ ở trẻ em hay người lớn chưa có miễn dịch đang dùng corticosteroid, khi mắc thủy đậu và sởi có thể bị nặng hơn và thậm chí tử vong. Bệnh nhân chưa có tiền sử mắc bệnh thủy đậu nên tránh tiếp xúc gần với người mắc bệnh thủy đậu hoặc bệnh zona. Nếu đã bị phơi nhiễm, cần can thiệp y tế ngay lập tức. Nên tiêm chủng thụ động bằng immunoglobulin thủy đậu/zoster (VZIG) cho những bệnh nhân chưa có miễn dịch tiếp xúc, đang dùng corticosteroid toàn thân hoặc đã sử dụng corticosteroid trong vòng 3 tháng trước đó; nên tiêm trong vòng 10 ngày sau khi tiếp xúc với bệnh thủy đậu. Nếu được chẩn đoán mắc bệnh thủy đậu, bệnh nhân cần được chăm sóc chuyên khoa và điều trị khẩn cấp. Không nên ngừng sử dụng corticosteroid và có thể cần phải tăng liều.

Chống chỉ định dùng vắc-xin sống hoặc vắc-xin sống đã giảm độc lực ở bệnh nhân đang dùng các liều corticosteroid ức chế miễn dịch. Có thể dùng vắc-xin chết hoặc vắc-xin bất hoạt cho bệnh nhân đang dùng liều corticosteroid ức chế miễn dịch; tuy nhiên, đáp ứng của bệnh nhân với các loại vắc-xin này có thể giảm đi. Có thể chỉ định tiêm chủng cho bệnh nhân đang dùng các liều corticosteroid không gây ức chế miễn dịch.

Sử dụng corticosteroid trong bệnh lao hoạt động cần giới hạn chỉ trong các trường hợp lao phổi lan tỏa hoặc thể bùng phát cấp tính mà trong đó corticosteroid được dùng để kiểm soát bệnh phối hợp với phác đồ kháng lao thích hợp.

Nếu corticosteroid được chỉ định ở người bệnh lao tiềm tàng hoặc phản ứng với tuberculin, cần theo dõi chặt chẽ vì bệnh có thể tái phát. Nếu dùng corticosteroid dài ngày, bệnh nhân cần được điều trị dự phòng bằng các thuốc kháng lao.

U Sarcom Kaposi (Kaposi's sarcoma) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng corticosteroid. Ngừng sử dụng corticosteroid có thể sẽ thuyên giảm triệu chứng trên lâm sàng.

Vai trò của các corticosteroid trong sốc nhiễm khuẩn vẫn còn đang được tranh luận, các nghiên cứu gần đây cho thấy có cả tác dụng có lợi cũng như các ảnh hưởng bất lợi. Gần đây, việc dùng corticosteroid bổ sung đã cho thấy là có lợi cho bệnh nhân được xác định là sốc nhiễm khuẩn và có suy giảm chức năng tuyến thượng thận. Tuy nhiên, không nên sử dụng thường xuyên liệu pháp này trong sốc nhiễm khuẩn. Một tổng quan hệ thống đã kết luận rằng điều trị các corticosteroid liều cao trong thời gian ngắn không mang lại tác dụng. Tuy nhiên, các phân tích gộp và một tổng

quan đã cho thấy sử dụng corticosteroid liều thấp trong khoảng thời gian dài hơn (5 – 11 ngày) có thể làm giảm tỉ lệ tử vong, nhất là ở bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn phải dùng thuốc co mạch.

Corticosteroid có thể làm trầm trọng thêm tình trạng nhiễm nấm toàn thân, do đó không nên sử dụng corticosteroid khi xuất hiện nhiễm nấm. Đã có báo cáo về các trường hợp sung tím và suy tim sung huyết khi sử dụng đồng thời thuốc kháng nấm amphotericin B và hydrocortisone.

Corticosteroid có thể kích hoạt bệnh amip tiềm ẩn. Do đó, nên loại trừ khả năng nhiễm amip tiềm ẩn hoặc amip đang hoạt động ở bệnh nhân bị tiêu chảy không rõ nguyên nhân trước khi bắt đầu điều trị bằng corticosteroid.

Tác dụng trên hệ miễn dịch

Có thể xảy ra các phản ứng dị ứng. Vì một số hiếm các trường hợp dị ứng trên da và phản ứng phản vệ đã xảy ra ở bệnh nhân dùng corticosteroid, nên cần có những biện pháp phòng ngừa thích hợp trước khi dùng corticosteroid, đặc biệt khi bệnh nhân có tiền sử dị ứng với bất kỳ loại thuốc nào.

Tác dụng trên nội tiết

Bệnh nhân đang sử dụng corticosteroid mà phải chịu những căng thẳng bất thường, cần chỉ định dùng corticosteroid tác dụng nhanh với liều cao hơn trước, trong và sau khi bị stress.

Sử dụng corticosteroid ở liều có tác dụng được lý trong thời gian kéo dài có thể dẫn tới ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (HPA) (suy vỏ thượng thận thứ phát). Mức độ và thời gian suy vỏ thượng thận thứ phát khác nhau giữa các bệnh nhân và phụ thuộc vào liều, tần suất, thời điểm dùng thuốc và khoảng thời gian điều trị bằng glucocorticoid. Có thể giảm thiểu tác dụng này bằng liệu pháp điều trị cách nhật.

Ngoài ra, suy vỏ thượng thận cấp còn dẫn đến tử vong nếu dùng glucocorticoid đột ngột.

Do đó, có thể giảm thiểu nguy cơ suy vỏ thượng thận thứ phát do thuốc bằng cách giảm liều từ từ. Kiểu suy vỏ thượng thận này có thể tồn tại nhiều tháng sau khi ngừng điều trị, do đó trong thời gian này, nếu xảy ra bất kỳ trường hợp stress nào, nên bắt đầu sử dụng lại liệu pháp hormon.

"Hội chứng cai thuốc" steroid, không liên quan đến tình trạng suy vỏ thượng thận, có thể gặp sau khi ngừng đột ngột glucocorticoid. Hội chứng này gồm các triệu chứng như: chán ăn, buồn nôn, nôn, hôn mê, đau đầu, sốt, đau khớp, bong da, đau cơ, giảm cân và/hoặc hạ huyết áp. Những ảnh hưởng này được cho là do thay đổi đột ngột nồng độ glucocorticoid hơn là do nồng độ corticosteroid thấp.

Vì glucocorticoid có thể gây ra hoặc làm nặng thêm hội chứng Cushing, nên tránh sử dụng glucocorticoid trên những bệnh nhân Cushing.

Tác dụng của corticosteroid tăng lên trên những bệnh nhân thiếu năng tuyến giáp.

Tác dụng trên chuyển hóa và dinh dưỡng

Các corticosteroid, bao gồm methylprednisolone, có thể làm tăng đường huyết, làm nặng hơn tình trạng tiểu đường sẵn có, và có thể dẫn đến tiểu đường trên những đối tượng sử dụng corticosteroid kéo dài.

Tác dụng trên tâm thần

Các xáo trộn về tâm thần có thể xuất hiện khi dùng corticosteroid, từ sảng khoái, mất ngủ, thay đổi tâm trạng, tình khí thất thường và trầm cảm nặng cho đến những biểu hiện tâm thần thực sự. Ngoài ra, sự bất ổn cảm xúc hoặc khuynh hướng tâm thần có thể nặng hơn do corticosteroid.

Khả năng gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về tâm thần có thể xảy ra khi dùng steroid theo đường toàn thân. Các triệu chứng thường xuất hiện trong một vài ngày hoặc vài tuần từ khi bắt đầu điều trị. Hầu hết các triệu chứng mất đi sau khi giảm hoặc dùng corticosteroid, mặc dù có thể cần phải điều trị đặc biệt. Các tác dụng về tâm thần đã được báo cáo khi ngừng corticosteroid, tuy nhiên chưa biết rõ tần suất. Bệnh nhân/ người chăm sóc nên lưu ý nếu các triệu chứng tâm thần tiến triển ở bệnh nhân, đặc biệt nếu nghi ngờ bệnh nhân bị trầm cảm hay có ý định tự tử. Bệnh nhân/ người chăm sóc nên được cảnh báo về những rối loạn tâm thần có thể xuất hiện trong khi điều trị hoặc ngay sau khi giảm liều/ ngừng dùng steroid toàn thân.

3184-C
GTY
IHH
IQC
ĐAN
HỒ CHÍ

Tác dụng trên hệ thần kinh

Nên thận trọng khi dùng corticosteroid trên những bệnh nhân động kinh.

Nên thận trọng khi dùng corticosteroid trên những bệnh nhân nhược cơ nặng (Xem thêm về bệnh cơ trong Tác dụng trên hệ cơ xương).

Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng đã cho thấy corticosteroid có tác dụng giảm nhanh mức độ trầm trọng cấp tính trong đợt cấp của bệnh đa xơ cứng, nhưng những thử nghiệm đó không chứng tỏ được rằng corticosteroid có ảnh hưởng đến kết quả điều trị cuối cùng hoặc diễn biến tự nhiên của bệnh. Các nghiên cứu cho thấy rằng cần dùng liều corticosteroid tương đối cao mới có tác dụng đáng kể.

Các biến cố y khoa nặng đã được báo cáo là có liên quan đến đường dùng nội tủy/ngoài màng cứng (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Đã có các báo cáo về hiện tượng tích mỡ ngoài màng cứng ở những bệnh nhân dùng corticosteroid, điển hình là khi sử dụng liều cao kéo dài.

Tác dụng trên mắt

Cần dùng thận trọng corticosteroid ở bệnh nhân nhiễm Herpes simplex ở mắt vì có thể gây thủng giác mạc.

Dùng corticosteroid kéo dài có thể làm đục thủy tinh thể dưới bao sau và đục thủy tinh thể ở trung tâm (đặc biệt ở trẻ em), lồi mắt hoặc tăng áp lực nội nhãn, có thể dẫn đến bệnh tăng nhãn áp đi kèm tổn thương thần kinh thị giác. Có thể tăng nguy cơ nhiễm nấm và virus thứ phát trên mắt ở bệnh nhân sử dụng glucocorticoid.

Liệu pháp corticosteroid đã từng được xác định có liên quan đến bệnh hắc vông mạc trung tâm thanh dịch, một chứng bệnh có thể dẫn đến bong võng mạc.

Tác dụng trên tim

Tác dụng không mong muốn của glucocorticoid trên hệ tim mạch, như rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, có thể khiến các bệnh nhân đã có sẵn nguy cơ về tim mạch phải chịu thêm các ảnh hưởng tim mạch khác, nếu dùng liều cao và kéo dài. Vì vậy, corticosteroid nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân này, cần theo dõi sự thay đổi của các yếu tố nguy cơ và theo dõi chức năng tim thêm nếu cần thiết. Các biến chứng trong điều trị bằng corticosteroid có thể giảm khi sử dụng liệu pháp điều trị cách nhật và dùng liều thấp.

Sau khi tiêm nhanh các liều cao methylprednisolone (hơn 0,5 gam trong thời gian dưới 10 phút), đã có báo cáo về rối loạn nhịp tim và/hoặc trụy mạch và/hoặc ngừng tim. Chậm nhịp tim đã được báo cáo trong hoặc sau khi dùng liều cao methylprednisolone, và có thể không liên quan tới tốc độ và thời gian tiêm truyền.

Nên thận trọng khi dùng các corticosteroid toàn thân, và chỉ dùng khi thực sự cần thiết, trong trường hợp suy tim sung huyết.

Đã có báo cáo cho thấy mối tương quan rõ ràng giữa việc sử dụng corticosteroid và vỡ thành tự do thất trái do trì hoãn quá trình hình thành sẹo cơ tim trong giai đoạn sau nhồi máu cơ tim. Vì vậy, cần hết sức thận trọng khi sử dụng corticosteroid ở những bệnh nhân này.

Tác dụng trên mạch

Huyết khối, bao gồm thrombotic huyết khối tĩnh mạch, đã được báo cáo xảy ra khi dùng corticosteroid. Do đó, corticosteroid cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân đang bị hoặc có thể có nguy cơ bị các rối loạn về huyết khối.

Cần thận trọng khi dùng corticosteroid ở những bệnh nhân cao huyết áp.

Tác dụng lên ống tiêu hóa

Liều cao corticosteroid có thể gây viêm tụy cấp.

Không có quan điểm thống nhất nào về việc có phải chính corticosteroid gây nên tình trạng loét đường tiêu hóa trong quá trình điều trị hay không, tuy nhiên, dùng glucocorticoid có thể che lấp những triệu chứng của loét đường tiêu hóa, gây nên tình trạng thủng hoặc xuất huyết tiêu hóa mà không kèm đau đớn rõ rệt. Nguy cơ bị loét đường tiêu hóa tăng lên khi kết hợp với các thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Trị liệu bằng glucocorticoid có thể che giấu tình trạng viêm phúc mạc hoặc các dấu hiệu hay triệu chứng khác liên quan đến rối loạn ống tiêu hóa như thủng, tắc ruột hoặc viêm tụy.

Thận trọng khi dùng corticosteroid trong viêm loét đại tràng không đặc hiệu nếu có dọa thủng, áp-xe hay nhiễm khuẩn sinh mủ khác; viêm túi thừa, có chỗ nối ruột non mới, đang bị hay có tiền sử bị loét đường tiêu hóa.

Tác dụng lên gan mật

Tổn thương gan do thuốc, như viêm gan cấp tính, có thể xảy ra do truyền methylprednisolone qua đường tĩnh mạch theo chu kỳ (thường với liều 1g/ngày). Thời gian phát bệnh viêm gan cấp tính có thể là nhiều tuần hoặc lâu hơn. Đã quan sát thấy các biến cố này biến mất sau khi ngưng điều trị.

Tác dụng trên hệ cơ xương

Đã có báo cáo về bệnh cơ cấp tính khi sử dụng corticosteroid liều cao, thường xảy ra ở bệnh nhân bị các rối loạn dẫn truyền thần kinh cơ (ví dụ nhược cơ nặng) hay trên bệnh nhân đang dùng các thuốc kháng cholinergic như thuốc ức chế thần kinh cơ (ví dụ pancuronium). Bệnh cơ cấp tính này lan rộng, có thể liên quan đến các cơ mắt, cơ hô hấp và có thể dẫn tới liệt chi. Tình trạng tăng creatinin kinase có thể xảy ra. Để có tiến triển về mặt lâm sàng hay hồi phục, cần dùng thuốc trong vòng vài tuần đến vài năm.

Loãng xương là tác dụng không mong muốn phổ biến, nhưng ít được phát hiện khi dùng glucocorticoid liều cao và kéo dài.

Rối loạn thận và tiết niệu

Nên thận trọng khi dùng corticosteroid trên những bệnh nhân suy thận.

Nghiên cứu

Liều trung bình hoặc cao của hydrocortisone hoặc cortisone có thể gây tăng huyết áp, giữ muối và nước và tăng thải trừ kali. Những tác dụng này ít gặp hơn với các dẫn xuất tổng hợp trừ khi dùng liều cao. Chế độ ăn hạn chế muối và bổ sung kali có thể cần thiết. Tất cả các corticosteroid đều làm tăng thải trừ calci.

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng phẫu thuật

Corticosteroid dùng toàn thân không được chỉ định, và do đó không nên dùng để điều trị chấn thương sọ não. Một nghiên cứu đa trung tâm cho thấy tăng tỉ lệ tử vong tại thời điểm 2 tuần và 6 tháng sau chấn thương ở những bệnh nhân dùng Methylprednisolone hydrogen succinate so với những bệnh nhân dùng giả dược. Mối quan hệ nhân quả với việc điều trị bằng Methylprednisolone hydrogen succinate chưa được thiết lập.

Cảnh báo khác

Do các biến chứng khi dùng glucocorticoid phụ thuộc vào liều lượng và thời gian điều trị, cần cân nhắc lợi ích/nguy cơ trên từng bệnh nhân về liều lượng và thời gian điều trị theo liều hàng ngày hay dùng cách nhật.

Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả của corticosteroid để kiểm soát tình hình điều trị và khi có thể giảm liều, nên giảm từ từ.

Cần thận trọng khi sử dụng aspirin và các thuốc chống viêm không steroid phối hợp với corticosteroid.

Bệnh u tế bào ưa crôm có thể gây tử vong đã được báo cáo sau khi sử dụng corticosteroid toàn thân. Với bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã xác định là mắc bệnh u tế bào ưa crôm, chỉ nên sử dụng corticosteroid sau khi đã tiến hành đánh giá lợi ích/nguy cơ phù hợp. Trong một số trường hợp hiếm hoi, việc giảm hoặc ngừng sử dụng corticosteroid đường uống có thể tiết lộ các bệnh nền liên quan đến tăng bạch cầu ái toan (ví dụ: hội chứng Churg Strauss) ở bệnh nhân hen suyễn.

Dùng ở trẻ em

Cần theo dõi chặt chẽ sự tăng trưởng và phát triển của trẻ sơ sinh và trẻ em sử dụng corticosteroid kéo dài.

Chậm tăng trưởng có thể gặp trên trẻ em sử dụng glucocorticoid kéo dài, hàng ngày, với liều chia nhỏ và việc sử dụng liệu pháp này nên hạn chế, chỉ nên dùng với các chỉ định khẩn cấp nhất. Liệu pháp glucocorticoid dùng cách nhật có thể tránh và giảm thiểu tác dụng không mong muốn này.

Trẻ sơ sinh và trẻ em sử dụng corticosteroid kéo dài có nguy cơ đặc biệt về tăng áp lực nội sọ.

Liều cao corticosteroid có thể gây viêm tụy ở trẻ em.

Người già

Thận trọng khi dùng corticosteroid kéo dài cho người cao tuổi vì có thể làm tăng nguy cơ loãng xương và tăng nguy cơ giữ nước dẫn đến tăng huyết áp.

Cảnh báo đặc biệt về tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi lọ, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

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

Khả năng sinh sản

Corticosteroid đã được chứng minh làm giảm khả năng sinh sản trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật cho thấy corticosteroid khi dùng liều cao cho mẹ có thể gây dị dạng cho thai. Tuy nhiên, corticosteroid có vẻ như không gây dị tật bẩm sinh khi dùng cho phụ nữ có thai. Do những nghiên cứu về sinh sản ở người chưa được tiến hành đầy đủ với Methylprednisolone hydrogen succinate, thuốc này chỉ nên được dùng trong thời kỳ mang thai sau khi đã cân nhắc thận trọng về mặt lợi ích-nguy cơ cho mẹ và thai nhi.

Một vài corticosteroid qua được hàng rào nhau thai. Một nghiên cứu dạng hồi cứu cho thấy có sự gia tăng tỷ lệ trẻ sơ sinh thiếu cân sinh ra từ những người mẹ dùng corticosteroid. Ở người, nguy cơ trẻ sinh ra bị nhẹ cân dường như liên quan đến liều dùng và có thể được giảm thiểu bằng cách dùng liều corticosteroid thấp hơn. Trẻ sơ sinh từ những người mẹ đã dùng liều corticosteroid đáng kể trong quá trình mang thai cần được theo dõi và đánh giá cẩn thận về các dấu hiệu suy giảm chức năng tuyến thượng thận, mặc dù trẻ sơ sinh tiếp xúc với corticosteroid trong tử cung dường như không thường xuyên bị suy vô thượng thận.

Các trường hợp đục thủy tinh thể đã được quan sát thấy ở trẻ sơ sinh có mẹ đã điều trị corticosteroid lâu dài trong thai kỳ.

Chưa có ảnh hưởng nào được biết của corticosteroid trong suốt thai kỳ và tại thời điểm sinh con.

Thời kỳ cho con bú

Corticoid được bài tiết qua sữa mẹ. Corticosteroid phân bố trong sữa mẹ có thể ngăn cản sự tăng trưởng và cản trở sự sản xuất glucocorticoid nội sinh ở trẻ bú mẹ.

Sản phẩm này chỉ nên được dùng trong thời kỳ cho con bú sau khi đã đánh giá cẩn thận về lợi ích-nguy cơ cho người mẹ và trẻ sơ sinh.

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

Ảnh hưởng của corticosteroid lên khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc chưa được đánh giá một cách hệ thống. Có thể có các tác dụng không mong muốn như hoa mắt, chóng mặt, rối loạn thị giác và mệt mỏi sau khi điều trị bằng corticosteroid. Nếu bị ảnh hưởng, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Methylprednisolone là cơ chất của enzyme cytochrom P450 (CYP) và chủ yếu được chuyển hóa bởi enzyme CYP3A4. CYP3A4 là enzyme chính của hầu hết các phân họ CYP trong gan của người trưởng thành. Nó xúc tác cho quá trình 6 β hydroxyl hóa steroid, giai đoạn I thiết yếu trong quá trình chuyển hóa cho cả corticosteroid nội sinh và tổng hợp. Cũng có rất nhiều chất khác cũng là cơ chất của CYP3A4, một số chất này (cũng như các thuốc khác) làm thay đổi sự chuyển hóa glucocorticoid bằng cách gây cảm ứng (điều hòa tăng) hoặc ức chế enzyme CYP3A4.

Các chất ức chế CYP3A4 – Những thuốc ức chế hoạt tính CYP3A4 nhìn chung làm giảm độ thanh thải của gan và tăng nồng độ của các thuốc là cơ chất của CYP3A4 như methylprednisolone trong huyết tương. Nếu có các chất ức chế CYP3A4, liều methylprednisolone cần được điều chỉnh từ từ để tránh bị ngộ độc steroid.

Các chất cảm ứng CYP3A4 – Những thuốc gây cảm ứng CYP3A4 nhìn chung làm tăng độ thanh thải của gan, dẫn tới làm giảm nồng

độ các thuốc là cơ chất của CYP3A4. Có thể cần tăng liều methylprednisolone khi dùng cùng các thuốc này để đạt được kết quả điều trị như mong muốn.

Các chất là cơ chất của CYP3A4 – Khi có mặt một cơ chất khác của CYP3A4, quá trình thanh thải qua gan của methylprednisolone có thể bị ảnh hưởng, do đó cần điều chỉnh liều dùng tương ứng của methylprednisolone. Có thể các tác dụng không mong muốn khi dùng riêng mỗi thuốc sẽ dễ xảy ra hơn khi dùng đồng thời các thuốc với nhau.

Những thuốc không có hiệu ứng qua trung gian CYP3A4 – Các tương tác và ảnh hưởng khác xảy ra với methylprednisolone được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2 bao gồm những tương tác thuốc phổ biến hoặc quan trọng về mặt lâm sàng với methylprednisolone.

Bảng 2: Những tương tác/ ảnh hưởng quan trọng của các thuốc hoặc hoạt chất với methylprednisolone.

Phân loại thuốc – thuốc hoặc hoạt chất	Tương tác / Ảnh hưởng
Kháng sinh - ISONIAZID	Chất ức chế CYP3A4. Ngoài ra, methylprednisolone có khả năng tăng tốc độ acetyl hóa và độ thanh thải của isoniazid.
Kháng sinh, Thuốc kháng lao - RIFAMPIN	Chất cảm ứng CYP3A4
Thuốc chống đông (đường uống)	Tác dụng của methylprednisolone trên thuốc chống đông đường uống có thể thay đổi tùy trường hợp. Đã có nhiều báo cáo về việc tăng cũng như giảm tác dụng của thuốc chống đông khi dùng chung với corticosteroid. Chính vì vậy, phải kiểm tra các chỉ số đông máu để duy trì tác dụng chống đông mong muốn.
Thuốc chống co giật - CARBAMAZEPIN	Chất cảm ứng CYP3A4 (và là cơ chất)
Thuốc chống co giật - PHENOBARBITAL - PHENYTOIN	Chất cảm ứng CYP3A4
Thuốc kháng cholinergic - THUỐC CHEN THẦN KINH CƠ	Các corticosteroid có thể làm ảnh hưởng đến tác dụng của các thuốc kháng cholinergic 1. Đã có báo cáo về bệnh cơ cấp tính khi sử dụng liều cao các corticosteroid đồng thời với các thuốc kháng cholinergic, như là các thuốc chẹn thần kinh cơ (Xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc – Tác dụng trên hệ cơ xương, để có thêm thông tin). 2. Đã có báo cáo về tính đối kháng trên tác dụng ức chế thần kinh cơ của pancuronium và vecuronium trên bệnh nhân dùng corticosteroid. Tương tác này có thể xảy ra với tất cả các chất chẹn thần kinh cơ có tính cạnh tranh.
Thuốc kháng cholinesterase	Các steroid có thể làm giảm tác dụng của các thuốc kháng cholinesterase dùng trong điều trị bệnh nhược cơ.
Thuốc điều trị đái tháo đường	Vì corticosteroid có thể làm tăng nồng độ glucose trong máu, nên có thể cần điều chỉnh liều dùng của các thuốc trị đái tháo đường.
Thuốc chống nôn - APREPITANT - FOSAPREPITANT	Chất ức chế CYP3A4 (và là cơ chất)
Thuốc kháng nấm - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	Chất ức chế CYP3A4 (và là cơ chất)
Thuốc kháng virus - Các thuốc ức chế HIV-protease	Chất ức chế CYP3A4 (và là cơ chất) 1) Các chất ức chế protease như Indinavir và ritonavir có thể làm tăng nồng độ corticosteroid trong huyết

	tương. 2) Corticosteroid có thể cản ứng quá trình chuyển hóa của các thuốc ức chế HIV protease dẫn đến giảm nồng độ của các thuốc này trong huyết tương.
Thuốc ức chế men Aromatase - AMINOGLUTETHIMID	Aminoglutethimid gây ức chế tuyến thượng thận, có thể làm trầm trọng thêm các thay đổi về nội tiết do dùng glucocorticoid kéo dài.
Thuốc chẹn kênh Calci - DILTIAZEM	Chất ức chế CYP3A4 (và là cơ chất)
Thuốc tránh thai (đường uống) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON	Chất ức chế CYP3A4 (và là cơ chất)
Nước ép bưởi	Chất ức chế CYP3A4
Thuốc ức chế miễn dịch - CYCLOSPORIN	Chất ức chế CYP3A4 (và là cơ chất) 1/ Khi dùng đồng thời cyclosporin với methylprednisolone thì xuất hiện sự ức chế chuyển hoá lẫn nhau, và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của 1 trong 2 thuốc hoặc cả 2 thuốc; vì vậy, các tác dụng không mong muốn khi dùng riêng mỗi thuốc có thể sẽ dễ xảy ra hơn khi dùng đồng thời. 2/ Đã có báo cáo về hiện tượng co giật khi dùng đồng thời methylprednisolone và cyclosporin.
Thuốc ức chế miễn dịch - CYCLOPHOSPHAMID - TACROLIMUS	Cơ chất của CYP3A4
Thuốc kháng sinh họ macrolid - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN	Chất ức chế CYP3A4 (và là cơ chất)
Thuốc kháng sinh họ macrolid - TROLEANDOMYCIN	Chất ức chế CYP3A4
NSAID (thuốc chống viêm không steroid) - ASPIRIN (acid acetylsalicylic) liều cao	1/ Tỷ lệ xuất huyết và loét đường tiêu hóa có thể tăng khi dùng methylprednisolone cùng với các thuốc NSAID. 2/ Methylprednisolone có thể làm tăng độ thanh thải của aspirin liều cao, có thể dẫn đến giảm nồng độ salicylat trong huyết thanh. Dùng điều trị bằng methylprednisolone có thể dẫn đến tăng lượng salicylat trong huyết thanh, điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ ngộ độc salicylat.
Các thuốc làm tăng thải kali	Khi dùng corticosteroid cùng với các thuốc làm tăng thải kali (ví dụ thuốc lợi tiểu), nên theo dõi chặt chẽ hiện tượng hạ kali máu ở bệnh nhân. Việc dùng chung corticosteroid với amphotericin B, các xanthin hay thuốc chẹn beta 2 cũng làm tăng nguy cơ hạ kali máu.

Tương kỵ: Để tránh vấn đề khi phối hợp thuốc và bảo đảm tính ổn định của thuốc, Lyo-Drol được khuyến cáo nên dùng đường tĩnh mạch riêng rẽ với các thuốc hoặc các chất khác dùng đường tĩnh mạch. Các thuốc không tương hợp về mặt vật lý với Methylprednisolone hydrogen succinate trong dung dịch bao gồm, nhưng không giới hạn ở: allopurinol natri, doxapram hydroclorid, tigecyclin, diltiazem hydroclorid, calci gluconat, vecuronium bromid, rocuronium bromid, cisatracurium besylat, glycopyrolat, propofol. (Xem phần Tương kỵ để biết thêm thông tin).
Trong tiêm tĩnh mạch, tính tương thích và độ ổn định của hỗn hợp Methylprednisolone hydrogen succinate với các thuốc khác phụ thuộc vào pH của hỗn hợp, nồng độ, thời gian, nhiệt độ và khả

năng hòa tan của methylprednisolone. Để tránh các vấn đề về tương kỵ và độ ổn định của các thuốc khác, methylprednisolone nên được sử dụng riêng biệt khi có thể.
Các tương tác khác: Hiệu quả của glucocorticosteroid bị ức chế bởi ephedrin. Tác dụng gây loét của chúng được tăng cường bởi rượu.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)
Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với các đường dùng bị chống chỉ định sau: Nội tủy /Ngoài màng cứng: Viêm màng nhện, rối loạn chức năng đường tiêu hóa/rối loạn chức năng bàng quang, đau đầu, viêm màng não, liệt nhẹ hai chi dưới/liệt hai chân, động kinh và rối loạn cảm giác. Không rõ tần suất xuất hiện của các tác dụng không mong muốn này.
Trong trường hợp bình thường, methylprednisolone được coi là liệu pháp ngắn hạn. Tuy nhiên, cần nhận biết khả năng gặp phải các tác dụng không mong muốn khi sử dụng corticosteroid, đặc biệt là ở liều cao.

Bảng 3 - Bảng các tác dụng không mong muốn và tần suất được liệt kê theo mỗi hệ cơ quan

Phân loại theo hệ cơ quan MedDRA	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng (bao gồm tăng khả năng mắc bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh nhiễm trùng kèm theo việc ức chế các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng); Nhiễm trùng cơ hội; Tái phát bệnh lao tiềm ẩn; Viêm phúc mạc*	Không rõ
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	Bệnh u Kaposi được báo cáo là xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị bằng corticosteroid. Việc ngừng dùng corticosteroid có thể giúp thuyên giảm trên lâm sàng.	Không rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu	Không rõ
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn với thuốc (Phản ứng phản vệ; Phản ứng kiểu phản vệ)	Không rõ
Rối loạn nội tiết	Hội chứng Cushing; Suy tuyến yên; Hội chứng cai thuốc steroid (gồm sốt, đau cơ, đau khớp, viêm mũi, viêm kết mạc, các nốt sần ngứa đau trên da và sụt cân)	Không rõ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Nhiễm toan chuyển hóa; Ứ natri; Ứ dịch; Giảm dung nạp glucose; Giảm kiểm chuyển hóa do hạ kali máu; Rối loạn mỡ máu; Tăng nhu cầu insulin (hoặc các thuốc hạ đường huyết đường uống ở bệnh nhân đái tháo đường); Bệnh u mỡ; Tăng cảm giác thèm ăn (có thể dẫn đến tăng cân); U mỡ ngoài màng cứng.	Không rõ
Rối loạn tâm thần	Rối loạn cảm xúc (bao gồm tâm trạng cáu kỉnh, hưng phấn, chán nản, cảm xúc không ổn định, phụ thuộc thuốc, và có ý định tự tử). Rối loạn tâm thần (bao gồm hưng cảm, hoang tưởng, ảo giác và tâm thần phân liệt); Rối loạn hành vi; Tính khí thất thường, cáu kỉnh, lo âu; Mất ngủ; Rối loạn giấc ngủ và rối loạn chức năng nhận thức bao gồm lú lẫn và mất trí nhớ đã được báo cáo đối với tất cả các loại corticosteroid. Phản ứng có thể xảy ra ở cả người lớn và trẻ em. Ở người lớn, tần suất xảy ra phản ứng nghiêm trọng ước tính là 5%-6%. Các tác động về mặt tâm lý đã được báo cáo khi ngừng sử dụng corticosteroid.	Không rõ

Rối loạn hệ thần kinh	Tăng áp lực nội sọ kèm phù gai thị [Tăng áp lực nội sọ lành tính]; Động kinh; Chứng hay quên; Rối loạn nhận thức; Chóng mặt; Đau đầu	Không rõ
Rối loạn mắt	Nhìn mờ Đục thủy tinh thể dưới bao sau; Tăng nhãn áp; Lồi mắt; Phù gai thị có thể gây tổn thương thần kinh thị giác; Mờ giác mạc hoặc củng mạc; Làm trầm trọng thêm các bệnh về mắt do virus hoặc nấm; Bệnh lý võng mạc.	Hiếm gặp Không rõ
Rối loạn tai và tiền đình	Chóng mặt	Không rõ
Rối loạn tim	Suy tim sung huyết (ở bệnh nhân nhạy cảm); Loạn nhịp tim	Không rõ
Rối loạn mạch máu	Huyết khối; Tăng huyết áp; Hạ huyết áp; Đột biến mạch.	Không rõ
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Nghẽn mạch phổi; Nắc cụt	Không rõ
Rối loạn tiêu hóa	Loét đường tiêu hóa (có thể thủng đường tiêu hóa và xuất huyết do loét đường tiêu hóa); Xuất huyết dạ dày; Thủng ruột; Viêm tụy; Viêm loét thực quản; Viêm thực quản; Bệnh nấm <i>Candida</i> thực quản; Chướng bụng; Đau bụng; Tiêu chảy; Khó tiêu; Buồn nôn; Nôn; Đắng miệng	Không rõ
Rối loạn gan mật	Viêm gan***; Tăng men gan (ví dụ tăng alanin aminotransferase (ALT, SGPT), tăng aspartate aminotransferase (AST, SGOT)).	Không rõ
Rối loạn da và các mô dưới da	Xuất huyết dưới da; Teo da (da mỏng và dễ tổn thương); Mụn trứng cá; Phù mạch; Đốm xuất huyết; Rạn da; Giãn mạch; Giảm hoặc tăng sắc tố da; Chẩn rậm lông; Phát ban; Ban đỏ; Ngứa; Mề đay; Tăng tiết mồ hôi.	Không rõ
Rối loạn cơ xương và các mô liên kết	Chậm tăng trưởng; Loãng xương; Yếu cơ; Hoại tử xương; Gãy xương bệnh lý; Teo cơ; Bệnh cơ; Tiêu cơ vân; Bệnh lý thần kinh khớp; Đau khớp; Đau nhức cơ.	Không rõ
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Kinh nguyệt không đều; Vô kinh	Không rõ
Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm	Vết thương lâu lành, Phù ngoại biên; Mệt mỏi; Khó chịu; Phản ứng tại chỗ tiêm; Triệu chứng cai thuốc: giảm liều corticosteroid quá nhanh sau thời gian điều trị kéo dài có thể dẫn đến suy thượng thận cấp, hạ huyết áp và tử vong. Tuy nhiên, điều này áp dụng nhiều hơn đối với corticosteroid có chỉ định điều trị liên tục.	Không rõ
Các chỉ số xét nghiệm/kiểm tra	Tăng nhãn áp; Giảm dung nạp carbohydrat; Giảm kali máu; Tăng canxi nước tiểu; Tăng alanin aminotransferase; Tăng aspartat aminotransferase; Tăng phosphatase kiềm máu; Tăng urê máu; Giảm phản ứng với các xét nghiệm trên da***	Không rõ
Các biến chứng do thủ thuật, chấn thương và ngộ độc	Gãy xương cột sống do chèn ép; Đứt gân (đặc biệt là gân Achilles).	Không rõ

+ Thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$); Ít gặp ($1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$); Hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1.000$); Không rõ (không thể ước tính tần suất từ dữ liệu sẵn có).

* Viêm phúc mạc có thể là dấu hiệu hoặc triệu chứng chính của rối loạn đường tiêu hóa như thủng ruột, tắc ruột hoặc viêm tụy (Xem mục **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc**).

** Viêm gan đã được báo cáo khi dùng đường tĩnh mạch (Xem mục **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc**).

*** Không phải là một Thuật ngữ ưu tiên (PT) của MedDRA.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ do thuốc

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo mọi phản ứng bất lợi nghi ngờ qua hệ thống báo cáo quốc gia: canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/ADROnline.aspx

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

TƯƠNG KÝ

Sự tương hợp và độ ổn định khi tiêm tĩnh mạch dung dịch Methylprednisolone hydrogen succinate và khi trộn lẫn với các dung dịch tiêm tĩnh mạch khác phụ thuộc vào pH của dung dịch trộn lẫn, nồng độ, thời gian, nhiệt độ và khả năng hòa tan của methylprednisolone. Như vậy, để tránh các vấn đề tương kỵ và độ ổn định, nếu có thể được thì nên tiêm dung dịch Methylprednisolone hydrogen succinate riêng rẽ, không trộn lẫn với các thuốc khác (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác** để biết thêm thông tin).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa gặp các hội chứng lâm sàng về quá liều cấp tính với corticosteroid.

Các báo cáo về ngộ độc cấp tính và/hoặc tử vong sau khi dùng quá liều corticosteroid là rất hiếm.

Trong trường hợp quá liều, không có thuốc giải độc cụ thể. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Methylprednisolone được loại bỏ bằng thẩm tách máu. Sau khi dùng quá liều mãn tính, khả năng ức chế tuyến thượng thận nên được đề phòng bằng cách giảm dần mức liều trong một khoảng thời gian.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm điều trị: Thuốc glucocorticoid tổng hợp.

Mã ATC: H02AB04

Methylprednisolone là steroid chống viêm có hiệu lực chống viêm mạnh hơn prednisolone. Đồng thời, ít gây giữ nước và natri hơn prednisolone.

Methylprednisolone hydrogen succinate có cùng tác dụng chuyển hóa và chống viêm như methylprednisolone. Khi dùng đường tiêm và với lượng đồng mol, thì cả 2 chất này đều tương đương về hoạt tính sinh học. Tiềm lực tương đối khi so sánh Methylprednisolone sodium succinate với hydrocortisone sodium succinate về tác dụng làm giảm lượng bạch cầu ái toan sau khi cùng tiêm tĩnh mạch, là ít nhất 4/1. Điều này cũng trùng khớp với tiềm lực tương đối khi so sánh hai chế phẩm này theo đường uống.

Đặc tính dược động học

Đặc tính dược động học của methylprednisolone tuyến tính, không phụ thuộc vào đường dùng.

Hấp thu

Sau khi tiêm bắp 40 mg methylprednisolone cho 14 người tình nguyện nam trưởng thành khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trung bình là 454 nanogram/ml đạt được sau 1 giờ. Đến giờ thứ 12, thấy nồng độ methylprednisolone trong huyết tương giảm xuống 31,9 nanogram/ml. Sau khi tiêm 18 giờ, không còn tìm thấy methylprednisolone. Dựa vào diện tích dưới đường cong (AUC), biểu hiện của tổng lượng thuốc được hấp thu, thì tiêm bắp Methylprednisolone hydrogen succinate tương đương với cùng liều tiêm tĩnh mạch.

Những kết quả của một nghiên cứu đã chứng minh rằng ester natri succinat của methylprednisolone được chuyển đổi nhanh và mạnh

thành methylprednisolone có hoạt tính sau khi dùng theo mọi đường dùng. Mức độ hấp thu của methylprednisolone tự do sau khi tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp là tương đương và lớn hơn rõ rệt so với mức độ hấp thu sau khi uống methylprednisolone dạng dung dịch và dạng viên nén. Vì lượng methylprednisolone được hấp thu sau khi tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch là tương đương, dù đã có lượng lớn hơn của ester hydro succinat vào được tuần hoàn chung sau khi tiêm tĩnh mạch, có thể cho rằng ester đã được chuyển hóa trong mô sau khi tiêm bắp và sau đó được hấp thu dưới dạng methylprednisolone tự do.

Phân bố

Methylprednisolone được phân bố rộng rãi vào các mô, qua hàng rào máu não, và bài tiết qua sữa mẹ. Thể tích phân bố biểu kiến của thuốc là khoảng 1,4 L/kg. Khả năng gắn với protein huyết tương ở người là xấp xỉ 77%.

Chuyển hóa

Methylprednisolone liên kết chặt chẽ với protein huyết tương, chủ yếu là với globulin và ít hơn với albumin. Chỉ có corticosteroid không liên kết mới có tác dụng dược lý hoặc được chuyển hóa.

Ở người, methylprednisolone được chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa không hoạt tính: hầu hết thành 20 α -hydroxymethylprednisolone và 20 β -hydroxymethylprednisolone và ở mức độ thấp hơn ở thận.

Chuyển hóa ở gan chủ yếu thông qua CYP3A4 (Để biết danh sách các tương tác thuốc dựa trên chuyển hóa trung gian qua CYP3A4, xem mục **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Methylprednisolone, cũng như nhiều cơ chất của CYP3A4, cũng có thể là một cơ chất của protein vận chuyển p-glycoprotein gắn ATP (ATP-binding cassette, ABC), ảnh hưởng đến sự phân bố trong mô và tương tác với các thuốc khác.

Thải trừ

Các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu.

Thời gian bán thải trung bình của methylprednisolone từ 1,8 đến 5,2 giờ. Độ thanh thải toàn phần xấp xỉ 5-6 ml/phút/kg. Thời gian bán thải trung bình dao động từ 2,4 đến 3,5 giờ ở người lớn khỏe mạnh bình thường và có vẻ như không phụ thuộc vào đường dùng thuốc.

Độ thanh thải toàn cơ thể sau khi tiêm methylprednisolone tĩnh mạch hoặc tiêm bắp cho những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh là khoảng 15-16 L/giờ. Nồng độ methylprednisolone đỉnh trong huyết tương là 33,67 microgam/100 ml đạt được sau 2 giờ sau khi tiêm bắp 40 mg liều duy nhất cho 22 tình nguyện viên nam trưởng thành.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dựa trên các nghiên cứu quy ước về tính an toàn dược lý và độc tính của liều lặp lại, không nhận thấy có tác dụng không mong muốn ngoài dự đoán nào. Độc tính quan sát được trong các nghiên cứu liều lặp lại phù hợp với kết quả dự tính do phơi nhiễm liên tục với steroid vô thượng thận ngoại sinh.

Khả năng gây ung thư

Methylprednisolone chưa được đánh giá chính thức trong các nghiên cứu về khả năng gây ung thư ở loài gặm nhấm. Tuy nhiên, đã thu được nhiều kết quả khác nhau khi thử nghiệm khả năng gây ung thư ở chuột nhắt và chuột cống với các glucocorticoid khác. Dữ liệu đã công bố cho thấy một số glucocorticoid liên quan bao gồm budesonide, prednisolone và triamcinolone acetonide có thể làm tăng tỷ lệ mắc u tuyến và ung thư biểu mô tế bào gan sau khi cho thuốc vào nước uống của chuột cống đực. Các tác dụng hình thành khối u này gặp ở liều thấp hơn liều lâm sàng thường dùng tính theo mg/m². Tính liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được biết rõ.

Các nghiên cứu dài hạn trên động vật chưa được thực hiện để đánh giá khả năng gây ung thư tiềm tàng.

Khả năng gây đột biến

Methylprednisolone chưa được đánh giá chính thức về độc tính di truyền. Tuy nhiên, các nghiên cứu sử dụng các chất có cấu trúc tương tự methylprednisolone không cho thấy bằng chứng về đột biến gen và nhiễm sắc thể tiềm tàng khi được thử nghiệm trên tế bào vi khuẩn và động vật có vú.

Methylprednisolone sulfonat, có cấu trúc tương tự như methylprednisolone, không gây đột biến gen bất kể có được kích

hoạt trao đổi chất hay không ở *Salmonella typhimurium* từ 250 đến 2.000 μ g/đĩa, hoặc trong thử nghiệm đột biến gen tế bào động vật có vú sử dụng tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc từ 2.000 đến 10.000 μ g/ml. Methylprednisolone sulfonat không gây tổng hợp ADN đột xuất trong tế bào gan chuột cống đầu tiên từ 5 đến 1.000 μ g/ml. Hơn nữa, xem xét dữ liệu đã công bố cho thấy prednisolonefarnesylat (PNF), có cấu trúc tương tự như methylprednisolone, không gây đột biến gen bất kể có được kích hoạt trao đổi chất hay không ở các chủng *Salmonella typhimurium* và *Escherichia coli* từ 312 đến 5.000 μ g/đĩa. Trong một dòng tế bào nguyên bào sợi của chuột đồng Trung Quốc, PNF làm tăng nhẹ về tỷ lệ sai hình nhiễm sắc thể cấu trúc với kích hoạt trao đổi chất ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm là 1.500 μ g/ml.

Độc tính trên hệ sinh sản

Methylprednisolone chưa được đánh giá về độc tính sinh sản trên động vật. Tuy nhiên, corticosteroid đã được chứng minh làm giảm khả năng sinh sản ở chuột cống. Chuột cống đực được cho dùng corticosterone với các liều 0, 10, và 25 mg/kg/ngày qua đường tiêm dưới da 1 lần/ngày trong 6 tuần và giao phối với con cái không dùng thuốc. Liều cao được giảm xuống 20 mg/kg/ngày sau ngày thứ 15. Quan sát thấy giảm số nút giao cấu, tình trạng này có thể là do giảm trọng lượng và những thay đổi vi mô ở tuyến tiền liệt và túi tinh. Số điểm trứng làm tổ và số bào thai sống cũng giảm.

Ảnh hưởng của corticosterone lên khả năng sinh sản ở chuột đực có thể được phục hồi, những tác động này không còn khi giao phối vào cuối thời gian phục hồi.

Corticosteroid cũng gây quái thai ở nhiều loài khi dùng liều tương đương với liều điều trị bằng đường uống ở người. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, các glucocorticoid như methylprednisolone đã cho thấy làm tăng tỉ lệ dị tật (hở hàm ếch, dị tật tật xương), chết phôi thai (ví dụ tiêu thai), và làm bào thai chậm phát triển trong tử cung.

Tăng tỷ lệ khuyết tật tim mạch và giảm trọng lượng đã được quan sát thấy ở con của những chuột mẹ mang thai được cho dùng methylprednisolone với liều lượng tương tự như liều dùng đường uống ở người nhưng gây độc cho mẹ. Ngược lại, không có tác dụng gây quái thai nào được ghi nhận ở chuột với liều lượng <1-18 lần liều lượng thường dùng để điều trị bằng đường uống ở người trong một nghiên cứu khác. Tỷ lệ chết thai cao và nhiều dị tật trên hệ thần kinh trung ương và xương đã được báo cáo ở con của thỏ mẹ mang thai được cho dùng methylprednisolone với liều lượng thấp hơn liều dùng ở người.

Tuy nhiên, sự liên quan của những phát hiện này với nguy cơ dị tật ở trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị bằng methylprednisolone trong thời kỳ mang thai vẫn chưa được biết rõ. Hiện vẫn chưa có báo cáo về biên độ an toàn của các tác dụng gây quái thai.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 lọ bột đông khô 40 mg và 1 ống nước pha tiêm 1 ml
Hộp 1 lọ bột đông khô 125 mg và 1 ống nước pha tiêm 2 ml

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, trong bao bì gốc.
Dung dịch đã pha từ lọ bột 40 mg với 1 ml nước cất pha tiêm (40mg/lq) hoặc 125 mg với 2ml nước cất pha tiêm (125 mg/lq) cần được sử dụng ngay.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT:

- Cơ sở sản xuất: Vianex S.A.- Plant C
Địa chỉ: 16th km Marathonos Ave, Pallini Attiki 15651, Hy Lạp.
- Cơ sở đóng gói và xuất lô: Vianex S.A.- Plant A
Địa chỉ: 12 km National Road Attikon-Lamias, Metamorfosi Attiki, 14451, Hy Lạp.

