



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

METROL 4-LTF

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Methylprednisolone 4 mg

Thành phần tá dược: Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose sodium, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, Maltitol

2. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén hình trụ tròn màu trắng, cạnh và thành viên lằn lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

METROL 4-LTF được sử dụng điều trị trong các trường hợp cần đến tác dụng chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch.

Rối loạn nội tiết

- Thiếu năng vỏ thượng thận nguyên phát hay thứ phát (hydrocortison hay cortison là thuốc được ưu tiên sử dụng; những hoạt chất tổng hợp tương tự có thể được dùng cùng với mineralocorticoid khi cần thiết; ở trẻ em, việc cung cấp bổ sung mineralocorticoid là rất quan trọng).

- Tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh

- Viêm tuyến giáp không sinh mù

- Calci máu cao liên quan đến ung thư

Những rối loạn không phải do nội tiết

Rối loạn do thấp khớp: Là liệu pháp điều trị hỗ trợ đối với chỉ định ngắn hạn (để đưa bệnh nhân qua khỏi giai đoạn cấp hay trầm trọng) trong:

- Viêm khớp do vảy nến
- Viêm khớp dạng thấp, kể cả viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên (một số trường hợp đặc biệt có thể đòi hỏi liệu pháp duy trì liều thấp)
- Viêm khớp cấp tính do gút
- Viêm xương khớp sau chấn thương
- Viêm cột sống dính khớp
- Viêm bao hoạt dịch cấp và bán cấp
- Viêm bao gân cấp tính không đặc hiệu
- Viêm màng hoạt dịch trong chứng thoái hóa khớp
- Viêm mủm lồi cầu xương



Bệnh hệ thống tạo keo: Dùng trong giai đoạn trầm trọng hoặc để điều trị duy trì trong những trường hợp chọn lọc của:

- Lupus ban đỏ hệ thống
- Viêm đa cơ toàn thân (viêm đa cơ)
- Đau đa cơ do thấp khớp
- Viêm động mạch tế bào khổng lồ
- Thấp tim cấp

Bệnh thuộc về da

- Bệnh Pemphigus
- Viêm da bọng nước dạng Herpes
- Hồng ban đa dạng thể nặng (hội chứng Stevens-Johnson)
- Viêm da tróc vảy
- U sùi dạng nấm
- Vảy nến thể nặng
- Viêm da tiết bã nhờn thể nặng

Bệnh dị ứng: Kiểm soát các tình trạng dị ứng nặng hoặc khó điều trị đã thất bại với các cách điều trị thông thường:

- Viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm.
- Bệnh huyết thanh
- Các phản ứng quá mẫn với thuốc
- Viêm da tiếp xúc, viêm da dị ứng
- Hen phế quản

Bệnh về mắt: Các quá trình viêm và dị ứng mạn tính và cấp tính nghiêm trọng ở mắt và các phần phụ của mắt như:

- Viêm loét kết mạc do dị ứng
- Nhiễm trùng giác mạc do Herpes Zoster
- Viêm tiền phòng
- Viêm màng mạch bồ đào và viêm màng mạch
- Nhãn viêm giao cảm
- Viêm da dị ứng
- Viêm kết mạc dị ứng
- Viêm giác mạc
- Viêm màng mạch - võng mạc
- Viêm thần kinh thị giác, viêm mống mắt và viêm mống mắt-thể mi

Bệnh ở đường hô hấp

- Bệnh sarcoid có triệu chứng

- ### Rối loạn về huyết học

- Liều khởi đầu của methylprednisolone có thể thay đổi tùy thuộc vào bệnh đặc hiệu cần điều trị. Các khuyến cáo về liều dùng trong bảng bên dưới là liều hàng ngày khởi đầu được đề nghị và mang tính chất định hướng. Nếu bệnh ít nghiêm trọng, các liều thấp hơn thường là đủ, trong khi ở một số bệnh nhân có thể cần dùng liều khởi đầu cao hơn. Các bệnh cần dùng liều cao bao gồm đa xơ cứng (200 mg/ngày), phù não (200 - 1.000 mg/ngày). Nếu sau một khoảng thời gian hợp lý mà chưa có đáp ứng lâm sàng đầy đủ, thì phải ngừng thuốc và chuyển sang liệu pháp điều trị



thích hợp hơn cho bệnh nhân. Nếu sau khi điều trị dài ngày mà muốn ngừng thuốc thì phải ngừng từ từ, không được ngừng đột ngột.

Sau khi thấy có đáp ứng thuận lợi, cần xác định liều duy trì bằng cách giảm liều khởi đầu theo từng mức nhỏ, với các khoảng cách thời gian thích hợp cho tới liều thấp nhất mà vẫn giữ vững được đáp ứng lâm sàng đầy đủ. Cần luôn nhớ là phải theo dõi liên tục để đánh giá về mức liều sử dụng. Những trường hợp cần điều chỉnh liều là những trường hợp có thay đổi về tình trạng lâm sàng thứ phát như là các đợt thuyên giảm hoặc các đợt kịch phát của bệnh, đáp ứng với thuốc của từng cá thể bệnh nhân và ảnh hưởng của các trạng thái stress không liên quan trực tiếp tới bệnh đang điều trị. Trong tình huống sau cùng (trạng thái stress không liên quan trực tiếp tới bệnh đang điều trị), có thể cần tăng liều methylprednisolone trong một khoảng thời gian phù hợp với điều kiện của bệnh nhân.

Cần nhấn mạnh là yêu cầu về liều có thể thay đổi và cần phải cá thể hóa theo bệnh lý đang điều trị cũng như đáp ứng điều trị của bệnh nhân.

ADT (điều trị cách nhật)

Điều trị cách nhật là chế độ liều corticosteroid trong đó dùng 2 lần liều hàng ngày của corticosteroid vào mỗi buổi sáng cách nhật (một ngày uống - một ngày nghỉ). Mục đích của cách điều trị này là giúp cung cấp cho bệnh nhân một mức liều dược lý dài ngày mà vẫn đạt được những tác dụng có lợi của corticosteroid trong khi hạn chế đến mức tối thiểu các tác dụng không mong muốn, bao gồm ức chế trục tuyến yên - thượng thận, trạng thái giả Cushing, hội chứng cai thuốc và ức chế sự phát triển của trẻ em.

Bệnh nhân cao tuổi: Điều trị cho bệnh nhân cao tuổi, đặc biệt là điều trị dài hạn, nên dự tính đến những hậu quả nghiêm trọng hơn với các tác dụng không mong muốn thường gặp của corticosteroid trên người cao tuổi. Đặc biệt là bệnh loãng xương, đái tháo đường, tăng huyết áp, nguy cơ nhiễm khuẩn và làm mỏng da.

Bệnh nhân nhi: Nói chung, liều cho trẻ em nên dựa trên đáp ứng lâm sàng và theo ý kiến của bác sĩ. Nên chỉ điều trị ở liều tối thiểu trong thời gian ngắn nhất. Nếu có thể nên điều trị bằng liều duy nhất cách nhật.

Liều dùng ban đầu khuyến cáo xem bảng dưới đây:

Chỉ định	Liều hàng ngày khởi đầu được khuyến nghị
Viêm khớp dạng thấp	
- Nặng	12 - 16 mg
- Nặng vừa	8 - 12 mg
- Vừa, trẻ em	4 - 8 mg
Viêm đa cơ toàn thân	48 mg
Lupus ban đỏ hệ thống	20 - 100 mg
Thấp khớp cấp	48 mg đến khi xét nghiệm tốc độ máu lắng bình thường trong một tuần
Bệnh dị ứng	12 - 40 mg
Hen phế quản	Tối đa 64 mg, dùng liều duy nhất/tối đa 100 mg, cách nhật.
Bệnh về mắt	12 - 40 mg
Rối loạn về máu và bệnh bạch cầu	16 - 100 mg
U lympho ác tính	16 - 100 mg
Viêm loét đại tràng	16 - 60 mg
Bệnh Crohn	Tối đa 48 mg/ngày trong giai đoạn cấp tính.
Cấy ghép cơ quan	Tối đa 3,6 mg/kg/ngày
Bệnh Sarcoid phổi	32 - 48 mg cách nhật



Viêm động mạch tế bào khổng lồ/dau đa cơ do thấp khớp	64 mg
Bệnh pemphigus thường	80 - 360 mg

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Nhiễm trùng, nhiễm nấm toàn thân trừ khi đang điều trị bằng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu.

Dùng vắc xin sống hoặc vắc xin giảm độc lực (với bệnh nhân sử dụng liều methylprednisolone ức chế miễn dịch).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG 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, làm trầm trọng thêm các bệnh nhiễm trùng hiện có, làm tăng nguy cơ tái phát hoặc làm trầm trọng thêm các bệnh nhiễm trùng tiềm ẩn và có thể xuất hiện các nhiễm trùng mới trong quá trình sử dụng thuốc. Việc ức chế phản ứng viêm và chức năng miễn dịch làm tăng khả năng nhiễm trùng do nấm, vi-rút và vi khuẩn cũng như mức độ nghiêm trọng của chúng. Biểu hiện lâm sàng thường không điển hình và có thể tiến triển đến giai đoạn muộn trước khi được nhận biết.

Theo dõi sự phát triển của nhiễm khuẩn và cân nhắc ngừng sử dụng corticosteroid hoặc giảm liều nếu cần.

Những người dùng thuốc ức chế hệ miễn dịch dễ bị nhiễm khuẩn hơn những người khỏe mạnh. Ví dụ, bệnh thủy đậu và bệnh sởi có thể có diễn biến nghiêm trọng hơn hoặc thậm chí tử vong ở trẻ em hoặc người lớn không có miễn dịch đang dùng corticosteroid.

Thủy đậu là mối quan ngại nghiêm trọng vì căn bệnh vốn dĩ nhẹ này có thể gây tử vong ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân (hoặc cha mẹ của trẻ em) không có tiền sử mắc bệnh thủy đậu nên được khuyên tránh tiếp xúc gần với bệnh thủy đậu hoặc bệnh zona và nếu có tiếp xúc, nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế khẩn cấp. Tiêm ngừa thụ động bằng globulin miễn dịch varicella/zoster (VZIG) là cần thiết cho những bệnh nhân không có miễn dịch đã tiếp xúc và đang sử dụng corticosteroid toàn thân hoặc đã sử dụng trong vòng 3 tháng trước đó; nên tiêm trong vòng 10 ngày kể từ khi tiếp xúc với nguồn bệnh thủy đậu. Nếu được chẩn đoán mắc thủy đậu, người bệnh cần được chăm sóc chuyên khoa và điều trị khẩn cấp.

Corticosteroid không nên bị ngừng đột ngột và có thể cần tăng liều.

Cần tránh tiếp xúc với bệnh sởi. Cần tìm kiếm lời khuyên y tế ngay lập tức nếu tiếp xúc. Có thể cần phải dự phòng bằng immunoglobulin thông thường tiêm bắp.

Tương tự, corticosteroid phải được sử dụng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ nhiễm ký sinh trùng như nhiễm *Strongyloides* (giun lươn), có thể dẫn đến nhiễm trùng *Strongyloides* quá mức và phát tán với sự di cư của ấu trùng trên diện rộng, thường kèm theo viêm ruột kết nặng và nhiễm trùng huyết do vi khuẩn gram âm có khả năng gây tử vong.

Chống chỉ định dùng vắc-xin sống hoặc vắc-xin sống giảm độc lực ở những bệnh nhân đang dùng corticosteroid với liều ức chế miễn dịch. Đáp ứng kháng thể đối với các vắc-xin khác cũng có thể bị giảm.

Sử dụng corticosteroid trong bệnh lao hoạt động cần giới hạn ở các trường hợp lao phổi lan tỏa hoặc thể bùng phát cấp tính, trong đó corticosteroid được dùng để kiểm soát bệnh, kết hợp với phác đồ kháng lao thích hợp. Khi corticosteroid được chỉ định ở bệnh nhân lao tiềm tàng hoặc phản ứng với tuberculin, cần theo dõi chặt chẽ vì bệnh có thể tái phát. Nếu dùng corticosteroid kéo dài trên những bệnh nhân này, cần dự phòng các thuốc kháng lao.



Đã có báo cáo về u Sarcoma Kaposi ở bệnh nhân dùng liều pháp corticosteroid. Khi ngừng corticosteroid có thể sẽ thuyên giảm trên lâm sàng.

Hiệu quả của corticosteroid trong sốc nhiễm khuẩn còn chưa rõ ràng, các nghiên cứu ban đầu cho thấy cả các tác dụng có lợi cũng như các ảnh hưởng bất lợi. Gần đây, việc bổ sung corticosteroid được cho rằng có lợi cho bệnh nhân được xác định là sốc nhiễm khuẩn và bị thiếu năng thượng thận. Tuy nhiên, việc sử dụng thường xuyên corticosteroid trong sốc nhiễm khuẩn không được khuyến nghị và một đánh giá có hệ thống đã kết luận rằng dùng corticosteroid liều cao trong khoảng thời gian ngắn không mang lại tác dụng. Tuy nhiên, qua phân tích tổng hợp và đánh giá cho thấy sử dụng corticosteroid liều thấp trong khoảng thời gian dài hơn (5 - 11 ngày) có thể làm giảm tử vong, đặc biệt ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn phải dùng thuốc co mạch.

Hệ miễn dịch

Vì một số hiếm các trường hợp dị ứng trên da và phản ứng phản vệ/dạng phản vệ xảy ra ở bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp corticosteroid, cần thực hiện các biện pháp phòng ngừa thích hợp trước khi bắt đầu điều trị, đặc biệt là đối với những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với bất kỳ loại thuốc nào.

Thuốc này có chứa lactose được sản xuất từ sữa bò. Cần thận trọng khi dùng ở những bệnh nhân có tiền sử hoặc nghi ngờ quá mẫn với sữa bò hoặc các thành phần của sữa bò hoặc các sản phẩm từ sữa khác vì thuốc có thể chứa một lượng nhỏ thành phần từ sữa.

Tác dụng lên hệ nội tiết

Ở bệnh nhân đang trong thời gian điều trị corticosteroid mà gặp phải những căng thẳng bất thường, cần tăng liều corticosteroid có tác dụng nhanh trước, trong và sau những tình huống căng thẳng đó.

Teo vỏ thượng thận xảy ra trong quá trình điều trị kéo dài và có thể kéo dài trong nhiều tháng sau khi ngừng điều trị. Ở những bệnh nhân đã dùng liều corticosteroid toàn thân cao hơn liều sinh lý (khoảng 6 mg methylprednisolone) trong thời gian trên 3 tuần, không nên ngừng thuốc đột ngột. Cách giảm liều phụ thuộc phần lớn vào khả năng tái phát của bệnh khi giảm liều corticosteroid toàn thân hay không. Đánh giá lâm sàng về mức độ hoạt động của bệnh có thể cần thiết trong quá trình giảm liều. Nếu bệnh ít có khả năng tái phát khi cai thuốc corticosteroid toàn thân, nhưng không chắc chắn về việc ức chế trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận (HPA), liều corticosteroid toàn thân có thể được giảm nhanh xuống mức liều sinh lý. Khi đạt được liều hàng ngày là 6 mg methylprednisolone, nên giảm liều chậm hơn để trục HPA có thể phục hồi.

Việc ngừng đột ngột điều trị bằng corticosteroid toàn thân kéo dài đến 3 tuần, có thể chấp nhận được nếu xét thấy bệnh không có khả năng tái phát. Việc ngừng đột ngột methylprednisolone với liều dùng lên đến 32 mg mỗi ngày trong 3 tuần không có khả năng gây ức chế trục HPA có ý nghĩa về mặt lâm sàng ở phần lớn bệnh nhân. Ở các nhóm bệnh nhân sau, nên cân nhắc giảm liều từ từ corticosteroid toàn thân ngay cả khi thời gian điều trị chỉ kéo dài 3 tuần hoặc ít hơn:

- Bệnh nhân đã dùng nhiều đợt corticosteroid toàn thân, đặc biệt nếu dùng trong hơn 3 tuần.
- Khi một đợt điều trị ngắn được kê đơn trong vòng một năm sau khi ngừng điều trị dài hạn (kéo dài trong nhiều tháng hoặc nhiều năm).
- Bệnh nhân có thể có nguyên nhân khác gây suy vỏ thượng thận ngoài việc điều trị bằng corticosteroid ngoại sinh. Ngoài ra, suy thượng thận cấp tính dẫn đến tử vong có thể xảy ra nếu ngừng đột ngột glucocorticoid.
- Bệnh nhân dùng corticosteroid toàn thân với liều cao hơn 32 mg methylprednisolone mỗi ngày.
- Bệnh nhân thường xuyên uống thuốc vào buổi tối.

Hội chứng cai steroid, dường như không liên quan đến suy vỏ thượng thận, cũng có thể xảy ra sau khi ngừng đột ngột glucocorticoid. Hội chứng này bao gồm các triệu chứng như: chán ăn,



buồn nôn, nôn, lờ đờ, đau đầu, sốt, đau khớp, bong tróc da, đau cơ, sụt cân và/hoặc hạ huyết áp. Những tác dụng này được cho là do sự thay đổi đột ngột nồng độ glucocorticoid chứ không phải do nồng độ corticosteroid thấp.

Glucocorticoid có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm hội chứng Cushing, do đó nên tránh dùng glucocorticoid ở những bệnh nhân mắc hội chứng Cushing.

Cần đặc biệt thận trọng khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho bệnh nhân suy giáp và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Liệt chu kỳ do nhiễm độc giáp (TPP) có thể xảy ra ở những bệnh nhân cường giáp và bị hạ kali máu do methylprednisolone.

Cần nghi ngờ TPP ở những bệnh nhân được điều trị bằng methylprednisolone có dấu hiệu hoặc triệu chứng yếu cơ, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị cường giáp.

Nếu nghi ngờ mắc TPP, cần theo dõi ngay nồng độ kali trong máu và xử trí thích hợp để đảm bảo nồng độ kali trong máu trở lại bình thường.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Các corticosteroid bao gồm methylprednisolone có thể làm tăng glucose huyết, làm trầm trọng thêm tình trạng đái tháo đường sẵn có và nếu dùng corticosteroid trong thời gian dài có thể dẫn tới bị bệnh đái tháo đường.

Cần đặc biệt cẩn thận khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường (hoặc có tiền sử gia đình mắc bệnh đái tháo đường) và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Tác động tâm thần

Bệnh nhân và/hoặc người chăm sóc cần được cảnh báo rằng các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về tâm thần có thể xảy ra khi sử dụng steroid toàn thân. Các triệu chứng thường xuất hiện trong vòng vài ngày hoặc vài tuần sau khi bắt đầu điều trị. Nguy cơ có thể cao hơn khi dùng liều cao/tiếp xúc toàn thân với corticosteroid, mặc dù mức liều không dự đoán được thời điểm khởi phát, loại, mức độ nghiêm trọng hoặc thời gian kéo dài của các tác dụng không mong muốn. Hầu hết các tác dụng không mong muốn đều hồi phục sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, mặc dù có thể cần điều trị đặc hiệu.

Bệnh nhân/người chăm sóc nên được khuyến khích tìm kiếm tư vấn y tế nếu các triệu chứng tâm lý đáng lo ngại xuất hiện, đặc biệt là nếu nghi ngờ có tâm trạng chán nản hoặc ý định tự tử. Bệnh nhân/người chăm sóc nên cảnh giác với các rối loạn tâm thần có thể xảy ra trong hoặc ngay sau khi giảm liều/ ngừng steroid toàn thân, mặc dù các phản ứng như vậy đã được báo cáo không thường xuyên.

Cần đặc biệt cẩn thận khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân ở những bệnh nhân có tiền sử hoặc hiện tại mắc các rối loạn cảm xúc ở bản thân hoặc gia đình (bậc 1) của họ. Những bệnh này bao gồm bệnh trầm cảm hoặc hưng cảm và loạn thần do steroid trước đó.

Tác động lên hệ thần kinh

Cần đặc biệt thận trọng khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho những bệnh nhân bị rối loạn co giật và nhược cơ và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Đã có báo cáo về tình trạng u mỡ ngoài màng cứng ở những bệnh nhân dùng corticosteroid, thường là sử dụng lâu dài với liều cao.

Tác động lên mắt

Rối loạn thị giác có thể được báo cáo khi sử dụng corticosteroid toàn thân và tại chỗ. Nếu bệnh nhân có các triệu chứng như mờ mắt hoặc các rối loạn thị giác khác, nên cân nhắc chuyển bệnh nhân đến bác sĩ nhãn khoa để đánh giá các nguyên nhân tiềm ẩn bao gồm đục thủy tinh thể, bệnh



tăng nhãn áp hoặc các bệnh hiểm gấp như bệnh lý hắc võng mạc trung tâm thanh dịch (CSCR) đã được báo cáo sau khi sử dụng corticosteroid toàn thân và tại chỗ. Bệnh lý hắc võng mạc trung tâm thanh dịch (CSCR) có thể dẫn đến bong võng mạc.

Cần đặc biệt cẩn thận khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho những bệnh nhân bị bệnh tăng nhãn áp (hoặc có tiền sử gia đình bị tăng nhãn áp) và bệnh herpes simplex ở mắt vì có nguy cơ thủng giác mạc và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Sử dụng corticosteroid trong thời gian dài có thể gây đục thủy tinh thể dưới bao sau và đục thủy tinh thể nhân (đặc biệt ở trẻ em), lồi mắt hoặc tăng áp lực nội nhãn, có thể dẫn đến bệnh tăng nhãn áp có thể gây tổn thương dây thần kinh thị giác.

Nhiễm trùng thứ phát do nấm và vi-rút ở mắt cũng có thể gia tăng ở những bệnh nhân dùng glucocorticoid.

Biến cố tim mạch

Các tác dụng bất lợi của glucocorticoid đối với hệ tim mạch, như rối loạn lipid máu và tăng huyết áp, có thể làm những bệnh nhân đã có sẵn nguy cơ tim mạch phải chịu các ảnh hưởng tim mạch khác, nếu điều trị bằng liều cao và kéo dài. Vì vậy, cần sử dụng corticosteroid thận trọng ở những bệnh nhân này và cần chú ý thực hiện các biện pháp điều chỉnh nguy cơ và theo dõi thêm cho tim nếu cần thiết. Dùng liều thấp và cách nhật có thể làm giảm tỷ lệ biến chứng trong điều trị với corticosteroid.

Trong trường hợp bị suy tim sung huyết, nên thận trọng khi sử dụng corticosteroid toàn thân và chỉ sử dụng khi đặc biệt cần thiết.

Cần đặc biệt cẩn thận khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim (đã có báo cáo về tình trạng vỡ cơ tim) và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Cần thận trọng đối với những bệnh nhân đang dùng thuốc tim mạch như digoxin vì steroid gây rối loạn điện giải/mất kali.

Tác dụng lên mạch máu

Cần đặc biệt cẩn thận khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho những bệnh nhân mắc các tình trạng sau và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

- Tăng huyết áp
- Khuynh hướng mắc bệnh huyết khối tĩnh mạch.

Huyết khối bao gồm huyết khối tắc mạch tĩnh mạch đã được báo cáo xảy ra với corticosteroid. Do đó, corticosteroid nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có hoặc có thể có khuynh hướng mắc các rối loạn huyết khối tắc mạch.

Tác dụng tiêu hóa

Liều cao corticosteroid có thể gây viêm tụy cấp tính.

Cần đặc biệt thận trọng khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho những bệnh nhân mắc các tình trạng sau và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

- Loét dạ dày - tá tràng.
- Miệng nổi ruột mới.
- Áp xe hoặc các nhiễm trùng sinh mủ khác.
- Viêm loét đại tràng.
- Viêm túi thừa.



Điều trị bằng glucocorticoid có thể che giấu viêm phúc mạc hoặc các dấu hiệu hoặc triệu chứng khác liên quan đến rối loạn tiêu hóa như thủng, tắc nghẽn hoặc viêm tụy. Khi kết hợp với NSAID, nguy cơ loét đường tiêu hóa tăng lên.

Tác dụng trên gan mật

Cần đặc biệt cẩn thận khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho bệnh nhân suy gan hoặc xơ gan và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Rối loạn gan mật hiếm khi được báo cáo, trong phần lớn các trường hợp này, các rối loạn này có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị. Do đó, cần theo dõi thích hợp.

Tác dụng trên cơ xương

Bệnh cơ cấp tính đã được báo cáo khi sử dụng liều cao corticosteroid, thường xảy ra ở những bệnh nhân bị rối loạn dẫn truyền thần kinh cơ (ví dụ: nhược cơ), hoặc ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc kháng cholinergic, chẳng hạn như thuốc chẹn thần kinh cơ (ví dụ: pancuronium). Bệnh cơ cấp tính này là bệnh toàn thân, có thể liên quan đến cơ mắt và hô hấp, và có thể dẫn đến liệt tứ chi. Có thể xảy ra tình trạng tăng creatine kinase.

Có thể mất nhiều tuần đến nhiều năm để cải thiện hoặc phục hồi về mặt lâm sàng sau khi ngừng dùng corticosteroid.

Cần đặc biệt cẩn thận khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho bệnh nhân loãng xương (phụ nữ sau mãn kinh có nguy cơ cao hơn) và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Tác dụng trên thận và tiết niệu

Cần thận trọng ở những bệnh nhân bị xơ bì cứng hệ thống vì đã quan sát thấy tỷ lệ mắc cơn suy thận do xơ cứng bì tăng lên khi dùng corticosteroid, bao gồm methylprednisolone. Do đó, nên kiểm tra huyết áp và chức năng thận (creatinine huyết thanh) thường xuyên. Khi nghi ngờ bị suy thận, cần kiểm soát huyết áp cẩn thận.

Cần đặc biệt thận trọng khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho bệnh nhân suy thận và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Chấn thương, nhiễm 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 tỷ lệ tử vong tăng lên tại thời điểm 2 tuần và 6 tháng sau chấn thương ở bệnh nhân điều trị bằng methylprednisolone sodium succinate so với giả dược. Mối quan hệ nhân quả với việc điều trị bằng methylprednisolone sodium succinate chưa được thiết lập.

Cảnh báo khác

Có thể giảm thiểu tác dụng không mong muốn bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể và bằng cách dùng liều cần thiết hàng ngày dưới dạng một liều duy nhất vào buổi sáng hoặc nếu có thể, dùng một liều duy nhất vào buổi sáng cách ngày.

Cần phải thường xuyên đánh giá tình trạng bệnh nhân để điều chỉnh liều lượng phù hợp với tình trạng bệnh.

Bệnh nhân phải mang theo sổ theo dõi điều trị/ hồ sơ bệnh án hoặc các giấy tờ y tế có hướng dẫn rõ ràng về các biện pháp phòng ngừa cần thực hiện để giảm thiểu rủi ro và cung cấp thông tin chi tiết về người kê đơn, loại thuốc, liều lượng và thời gian điều trị.

Điều trị đồng thời với thuốc ức chế CYP3A, bao gồm các sản phẩm có chứa cobicistat, được dự đoán sẽ làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn toàn thân. Nên tránh phối hợp trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn toàn thân của corticosteroid, trong trường hợp đó, bệnh nhân cần được theo dõi tác dụng không mong muốn toàn thân của corticosteroid.

Con kích phát do u tủy thượng thận, có thể gây tử vong, đã được báo cáo sau khi dùng corticosteroid toàn thân.

Trong kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, hội chứng tiêu khối u (TLS) đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc bệnh ác tính, bao gồm bệnh ác tính về huyết học và khối u đặc, sau khi sử dụng corticosteroid toàn thân đơn lẻ hoặc kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác. Những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc TLS, chẳng hạn như những bệnh nhân có khối u phát triển nhanh, khối lượng u lớn và độ nhạy cao với các tác nhân gây độc tế bào, cần được theo dõi chặt chẽ và cần thực hiện các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Corticosteroid gây chậm phát triển thể chất ở trẻ sơ sinh, trẻ em và thanh thiếu niên. Cần theo dõi chặt chẽ sự phát triển và tăng trưởng của trẻ sơ sinh và trẻ em khi điều trị bằng corticosteroid kéo dài. Điều trị nên được giới hạn ở liều lượng thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Để giảm thiểu nguy cơ ức chế trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận và chậm phát triển, nên dùng thuốc điều trị dưới dạng liều duy nhất cách ngày khi có thể.

Corticosteroid liều cao có thể dẫn đến chứng viêm tụy ở trẻ em.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp của corticosteroid toàn thân có thể liên quan đến các hậu quả nghiêm trọng hơn ở người cao tuổi, đặc biệt là bệnh loãng xương, tăng huyết áp, hạ kali huyết, đái tháo đường, nguy cơ nhiễm khuẩn và làm mỏng da. Cần giám sát chặt chẽ về mặt lâm sàng để tránh các phản ứng đe dọa đến tính mạng.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi viên, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”.

Khả năng sinh sản

Corticosteroid đã được chứng minh là làm suy giảm khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật.

Khả năng corticosteroid qua nhau thai khác nhau giữa từng loại thuốc, tuy nhiên, methylprednisolone có qua nhau thai. Ở người, nguy cơ sinh con nhẹ cân dường như liên quan đến liều dùng và có thể giảm thiểu bằng cách dùng liều corticosteroid thấp hơn.

Việc sử dụng corticosteroid cho động vật mang thai có thể gây ra những bất thường trong quá trình phát triển của thai nhi bao gồm hở hàm ếch, chậm phát triển trong tử cung và ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và phát triển của não. Hiện chưa có bằng chứng nào cho thấy corticosteroid làm tăng tỷ lệ mắc các bất thường bẩm sinh, chẳng hạn như hở hàm ếch ở người, tuy nhiên, khi sử dụng trong thời gian dài hoặc lặp lại trong thời kỳ mang thai, corticosteroid có thể làm tăng nguy cơ chậm phát triển trong tử cung. Trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ đã dùng liệu corticosteroid đáng kể trong thời kỳ mang thai phải được theo dõi và đánh giá cẩn thận các dấu



hiện suy tuyến thượng thận. Về mặt lý thuyết, tình trạng suy tuyến thượng thận có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh do tiếp xúc với corticosteroid trước sinh nhưng thường tự khỏi sau khi sinh và hiếm khi có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Vì chưa có nghiên cứu đầy đủ về khả năng sinh sản của con người với methylprednisolone, nên thuốc này, cũng như tất cả các loại thuốc khác, chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai sau khi đánh giá cẩn thận tỷ lệ lợi ích-nguy cơ đối với mẹ, phôi thai, thai nhi hoặc trẻ nhỏ. Tuy nhiên, khi corticosteroid là cần thiết, những bệnh nhân có thai kỳ bình thường có thể được điều trị như người không mang thai.

Bệnh đục thủy tinh thể đã được quan sát thấy ở trẻ sơ sinh có mẹ dùng corticosteroid trong thời gian dài khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Corticosteroid được bài tiết với lượng nhỏ vào sữa mẹ, tuy nhiên, liều dùng methylprednisolone lên đến 40 mg mỗi ngày không có khả năng gây ra tác dụng toàn thân ở trẻ bú mẹ. Trẻ sơ sinh của những bà mẹ dùng liều cao hơn liều này có thể bị ức chế tuyến thượng thận ở một mức độ nào đó. Chỉ nên sử dụng thuốc này trong thời kỳ cho con bú sau khi đánh giá cẩn thận tỷ lệ lợi ích-nguy cơ đối với mẹ và trẻ.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Các tác dụng không mong muốn như choáng váng, chóng mặt, rối loạn thị giác và mệt mỏi có thể xảy ra sau khi điều trị bằng corticosteroid. Nếu bị ảnh hưởng, bệnh nhân không nên lái xe hay vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Methylprednisolone là cơ chất của enzym cytochrom P450 (CYP) và chủ yếu được chuyển hóa bởi enzym CYP3A4. CYP3A4 là enzym 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 enzym 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, nên chuẩn liều methylprednisolone 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 phải 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 - Nếu có các chất là cơ chất của CYP3A4, quá trình thanh thải qua gan của methylprednisolone có thể bị ảnh hưởng, do đó cần có sự điều chỉnh tương ứng liều dùng 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 tác dụng khác xảy ra với methylprednisolone được trình bày trong bảng dưới đây – bao gồm những tương tác phổ biến hoặc quan trọng về mặt lâm sàng với methylprednisolone.



Phân loại thuốc hoặc hoạt chất	Tương tác/Ảnh hưởng
Kháng khuẩn: 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 (dạng uống)	Tác dụng của methylprednisolone trên thuốc chống đông đường uống có thể thay đổi. Đã có nhiều báo cáo về việc tăng hay 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 mong muốn của thuốc chống đông.
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: - CHẸN THẦN KINH CƠ	Các corticosteroid có thể làm ảnh hưởng đến tác dụng của các thuốc kháng cholinergic - Đã có báo cáo về bệnh cơ cấp tính khi sử dụng liều cao các corticosteroid đồng thời với các thuốc kháng cholinergic như các thuốc chẹn thần kinh cơ. - Đã có báo cáo về tính đối kháng của 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 ức chế enzym cholinesterase	Steroid có thể làm giảm các tác dụng của thuốc ức chế enzym cholinesterase dùng trong điều trị chứng nhược cơ.
Thuốc chống đái tháo đường	Vì corticosteroid có thể làm tăng nồng độ glucose trong máu, cần điều chỉnh liều lượng thuốc chống đái tháo đường.
Thuốc chống nôn: - APREPITANT - EOSAPREPITANT	Ức chế CYP3A4 (và là cơ chất).
Thuốc kháng nấm: - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	Ức chế CYP3A4 (và là cơ chất).
Thuốc kháng virus: - Các thuốc ức chế HIV protease	Ức chế CYP3A4 (và là cơ chất). - Các thuốc ức chế protease, như indinavir và ritonavir, có thể làm tăng nồng độ corticosteroid trong huyết tương. - Corticosteroid có thể làm tăng sự chuyển hóa các thuốc ức chế HIV - protease dẫn đến giảm nồng độ trong huyết tương.
Thuốc ức chế aromatase: - AMINOGLUTETHIMID	Ức chế thượng thận do aminoglutethimid có thể làm trầm trọng thêm những thay đổi về nội tiết phát sinh từ liệu pháp glucocorticoid kéo dài.
Thuốc chẹn kênh calci: - DILTIAZEM	Ức chế CYP3A4 (và là cơ chất).



Thuốc tránh thai (dạng uống): ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON	Ức chế CYP3A4 (và là cơ chất).
Nước ép bưởi	Ức chế CYP3A4.
Thuốc ức chế miễn dịch: - CYCLOSPORIN	Ức chế CYP3A4 (và là cơ chất). - Khi dùng đồng thời cyclosporin với methylprednisolone thì xuất hiện sự ức chế chuyển hóa lẫn nhau; vì vậy, các tác dụng không mong muốn khi dùng riêng mỗi thuốc có thể sẽ dễ xảy ra hơn khi dùng đồng thời. - Đã có báo cáo về hiện tượng co giật xảy ra 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	Ức chế CYP3A4 (và là cơ chất).
Thuốc kháng sinh họ macrolid: - TROLEANDOMYCIN	Ức chế CYP3A4.
Các NSAID (thuốc chống viêm không steroid): - ASPIRIN (acetylsalicylic) liều cao	Tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa và loét dạ dày có thể tăng khi dùng methylprednisolone cùng với các thuốc NSAID. Methylprednisolone có thể làm tăng độ thanh thải của aspirin liều cao, dẫn đến giảm nồng độ salicylat huyết thanh. Ngừng điều trị bằng methylprednisolone có thể làm tăng nồng độ salicylat trong huyết thanh dẫn đến tăng nguy cơ ngộ độc salicylat.
Thuốc làm giảm kali	Khi sử dụng corticosteroid đồng thời với các loại thuốc làm giảm kali (như là thuốc lợi tiểu thiazid hoặc thuốc lợi tiểu quai), bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ sự xuất hiện của chứng hạ kali huyết. Nguy cơ hạ kali huyết cũng tăng khi sử dụng đồng thời corticosteroid với amphotericin B, các xanthin hoặc thuốc chủ vận β_2 .

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm trùng (bao gồm cả tăng khả năng mắc và mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng do ức chế các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng)
	Không rõ	Nhiễm trùng cơ hội; tái phát lao tiềm ẩn, viêm phúc mạc†
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Không rõ	Tăng bạch cầu



Rối loạn hệ miễn dịch	Không rõ	Quá mẫn với thuốc Phản ứng phản vệ Phản ứng kiểu phản vệ
Rối loạn nội tiết	Thường gặp	Hội chứng Cushing
	Không rõ	Ức chế trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	Không rõ	Sarcoma Kaposi (Đây là một loại ung thư mô liên kết hiếm gặp, thường liên quan đến nhiễm virus herpes ở người loại 8 (HHV-8), phổ biến ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch như HIV/AIDS).
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Giữ natri; Giữ dịch
	Không rõ	Nhiễm toan chuyển hóa; Nhiễm kiềm hạ kali máu; Rối loạn lipid máu; Giảm dung nạp glucose; Tăng nhu cầu insulin (hoặc thuốc hạ đường huyết đường uống ở bệnh nhân đái tháo đường); Chứng loạn sản mỡ; Tăng cảm giác thèm ăn (có thể dẫn đến tăng cân); Tăng sinh mỡ vùng ngoài màng cứng
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Rối loạn cảm xúc (bao gồm Tâm trạng trầm cảm và Tâm trạng hưng phấn)
	Không rõ	Rối loạn loạn thần (bao gồm hưng cảm, hoang tưởng, ảo giác và tâm thần phân liệt, hành vi loạn thần, rối loạn cảm xúc [bao gồm tính khí không ổn định, sự lệ thuộc tâm lý, ý tưởng tự sát], rối loạn tâm thần, thay đổi nhân cách, trạng thái lú lẫn, lo âu, thay đổi tâm trạng hành vi bất thường, mất ngủ, cáu gắt)
Rối loạn hệ thần kinh	Không rõ	Tăng áp lực nội sọ (kèm theo phù gai thị [tăng áp lực nội sọ lành tính]), co giật, mất trí nhớ, rối loạn nhận thức, chóng mặt, đau đầu
Rối loạn mắt	Hiếm gặp	Nhìn mờ
	Thường gặp	Đục thủy tinh thể
	Không rõ	Tăng nhãn áp, lồi mắt, màng giác mạc, màng củng mạc, bệnh lý hắc võng mạc
Rối loạn tai và mê đạo	Không rõ	Chóng mặt



Rối loạn tim mạch	Không rõ	Suy tim sung huyết (ở những bệnh nhân có nguy cơ); Vỡ cơ tim sau nhồi máu cơ tim
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Tăng huyết áp
	Không rõ	Hạ huyết áp quá mức, thuyên tắc động mạch, biến cố do huyết khối, bốc hỏa
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Không rõ	Thuyên tắc phổi, tắc cụt
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Loét dạ dày – tá tràng (có thể kèm theo thủng loét dạ dày – tá tràng và xuất huyết do loét dạ dày – tá tràng)
	Không rõ	Thủng ruột, xuất huyết dạ dày, viêm tụy, viêm thực quản loét, viêm thực quản, chướng bụng, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn
Rối loạn gan mật	Không rõ	Tăng men gan (ví dụ: tăng alanine aminotransferase (ALT), tăng aspartate aminotransferase (AST))
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Teo da, mụn trứng cá
	Không rõ	Phù mạch, rậm lông, xuất huyết điểm, bầm máu dưới da, ban đỏ, đồ mồ hôi nhiều, rạn da, phát ban, ngứa, mày đay, giãn mao mạch
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Yếu cơ, chậm phát triển thể chất
	Không rõ	Đau cơ, bệnh lý cơ, teo cơ, loãng xương, hoại tử xương, gãy xương bệnh lý, bệnh khớp do thần kinh, đau khớp
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Không rõ	Rối loạn kinh nguyệt
Các rối loạn toàn thân và tại chỗ	Thường gặp	Chậm lành vết thương
	Không rõ	Phù ngoại biên, mệt mỏi, cảm giác khó chịu toàn thân, triệu chứng cai thuốc
Các xét nghiệm cận lâm sàng	Thường gặp	Hạ kali máu
	Không rõ	Tăng áp lực bên trong mắt, giảm dung nạp carbohydrat, tăng calci niệu, tăng phosphatase



		kiểm huyết, tăng urê huyết, ức chế phản ứng với các xét nghiệm da*
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng do thủ thuật	Không rõ	Đứt gân (đặc biệt là gân gót - gân Achilles), gãy xẹp đốt sống

* Không nằm trong danh mục thuật ngữ chính thức của MedDRA

† Viêm phúc mạc có thể là dấu hiệu hoặc triệu chứng chính của rối loạn tiêu hóa như thủng, tắc nghẽn hoặc viêm tụy.

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); Không rõ (tần suất không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Tỷ lệ tác dụng phụ không mong muốn có thể dự đoán được khi sử dụng corticosteroid, bao gồm ức chế trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận, có mối tương quan với hiệu lực tương đối của thuốc, liều lượng, thời điểm dùng thuốc và thời gian điều trị.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Hiếm gặp các báo cáo về độc tính cấp tính và/hoặc tử vong sau khi quá liều corticosteroid. Trường hợp quá liều, không có thuốc giải độc đặc hiệu, chỉ điều trị hỗ trợ và triệu chứng.

Biện pháp chủ yếu là rửa dạ dày hoặc gây nôn ngay lập tức với đường uống, sau đó điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Methylprednisolone có thể loại trừ bằng thẩm tách

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Corticosteroid dùng toàn thân; thuốc glucocorticoid tổng hợp.

Mã ATC: H02AB04

Methylprednisolone là một glucocorticoid tổng hợp, dẫn xuất methyl của prednisolone. Thuốc chủ yếu được dùng để chống viêm hoặc ức chế miễn dịch. Tác dụng chống viêm của methylprednisolone mạnh gấp 5 lần hydrocortisone và có hoạt tính mineralocorticoid thấp. Khi vào trong cơ thể, thuốc khuếch tán thụ động qua màng tế bào, gắn với các receptor glucocorticoid nhân. Phức hợp này tương tác với các vị trí đặc hiệu của DNA, kết quả tăng cường hoặc ức chế việc sao chép các gen đặc biệt. Phức hợp methylprednisolone - receptor glucocorticoid gắn và ức chế các vị trí khởi động cho các gen tiền viêm, tăng biểu hiện các gen chống viêm và ức chế tổng hợp các cytokin, chủ yếu thông qua ức chế chức năng các yếu tố sao chép như NF-kB (Yếu tố nhân kappa B - Nuclear Factor-kappa B)

Methylprednisolone cũng ức chế tổng hợp COX-2, giảm sản xuất các prostaglandin viêm trong các mô tổn thương. Bằng việc đảo ngược tính thấm của mao mạch, thuốc cũng ức chế sự xâm nhập các nguyên bào sợi và các bạch cầu đa nhân, kiểm soát tốc độ tổng hợp protein, ổn định màng lysosom, methylprednisolone có thể kiểm soát và ngăn ngừa đáp ứng viêm thông qua các phản ứng này. Methylprednisolone cũng ức chế chức năng miễn dịch qua trung gian tế bào, đặc biệt các chức năng phụ thuộc tế bào lympho. Thuốc cũng giảm khả năng gắn của bạch cầu với nội mạc mạch máu và giảm khả năng thoát mạch. Glucocorticoid làm suy giảm nhiều chức năng khác nhau tế bào lympho T, gây chết theo chu trình tế bào lympho T trong khi vẫn duy trì chức năng lympho B và sản xuất kháng thể.



13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

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

Hấp thu:

Methylprednisolone được hấp thu nhanh và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1,5 tới 2,3 giờ ở mọi liều lượng sau khi uống ở người lớn khỏe mạnh bình thường. Sinh khả dụng tuyệt đối của methylprednisolone trên người bình thường, khỏe mạnh nhìn chung cao (82 % đến 89 %) sau khi uống.

Phân bố:

Methylprednisolone phân bố rộng trong các mô, qua được hàng rào máu não và tiết vào trong sữa. Thể tích phân bố biểu kiến của thuốc là khoảng 1,4 L/kg. Methylprednisolone gắn với protein huyết tương người với tỷ lệ khoảng 77 %.

Chuyển hóa:

Ở người, methylprednisolone được chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa bất hoạt, các chất chuyển hóa chủ yếu là 20 α -hydroxymethylprednisolone và 20 β - hydroxymethylprednisolone. Quá trình chuyển hóa ở gan chủ yếu qua enzym CYP3A4.

Giống như nhiều loại cơ chất của CYP3A4, methylprednisolone có thể là cơ chất cho protein vận chuyển p-glycoprotein phân họ ABC gắn ATP, ảnh hưởng đến sự phân bố trong mô và tương tác với các loại thuốc khác.

Thải trừ:

Nửa đời bán thải trung bình của methylprednisolone vào khoảng 1,8 đến 5,2 giờ. Tốc độ bán thải tổng thể là khoảng 5 đến 6 mL/phút/kg.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các dữ liệu tiền lâm sàng cùng với các bằng chứng về tính an toàn thu thập được trong nhiều năm qua khi sử dụng trên lâm sàng và những báo cáo sau lưu hành cho thấy methylprednisolone an toàn khi dùng như một chất kháng viêm cho các bệnh viêm trong thời gian ngắn.

Dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý học an toàn, độc tính liều lặp lại ở chuột nhắt, chuột cống, thỏ và chó khi dùng qua đường tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da, bắp và qua đường uống, không xác định được nguy cơ không lường trước nào. Các độc tính thấy trong các nghiên cứu liều lặp lại là độc tính dự kiến sẽ xảy ra khi phơi nhiễm liên tục với steroid vỏ 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 động vật gặm nhấm. Đã thu được các kết quả khác nhau với các glucocorticoid khác được kiểm tra về khả năng gây ung thư ở chuột nhắt và chuột cống. Tuy nhiên dữ liệu được công bố cho thấy một vài glucocorticoid liên quan bao gồm budesonide, prednisolone, và triamcinolone acetate có thể làm tăng tỷ lệ mắc u tuyến tế bào gan và ung thư sau khi cho dùng qua đường uống trong nước uống ở chuột cống đực. Các tác dụng về khối u này xảy ra ở các liều ít hơn các liều lâm sàng điển hình trên cơ sở mg/m².

Khả năng gây đột biến:

Methylprednisolone chưa được đánh giá chính thức về khả năng gây đột biến. Tuy nhiên, methylprednisolone sulfonate, có cấu trúc tương tự như methylprednisolone, không gây đột biến bất kể có kích hoạt trao đổi chất hay không ở salmonella typhimurium ở mức 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 của chuột đồng Trung Quốc ở mức 2.000 đến 10.000 μ g/mL.



Methylprednisolone sultanat không gây ra sự tổng hợp AND đột xuất trong tế bào gan của chuột cống, đầu tiên ở mức 5 đến 1.000 $\mu\text{g/mL}$. Hơn nữa, việc xem xét lại dữ liệu đã công bố cho thấy prednisolone farnesylate (PNF) có cấu trúc tương tự như methylprednisolone, không gây đột biến bất kể có kích hoạt trao đổi chất hay không ở *salmonella typhimurium* và các chủng *escherichia coli* ở mức 312 đến 5.000 $\mu\text{g/đĩa}$.

Trong một dòng tế bào nguyên bào sợi của chuột đồng Trung Quốc, PNF gây ra sự tăng nhẹ về tỷ lệ sai lệch nhiễm sắc thể cấu trúc có kích hoạt trao đổi chất ở nồng độ cao nhất được kiểm tra là 1.500 $\mu\text{g/mL}$.

Độc tính sinh sản:

Corticosteroid đã được nhận thấy có làm giảm khả năng sinh sản khi dùng trên chuột cống. Chuột cống đực được cho dùng corticosterone với các liều 0, 10, và 25 mg/kg/ngày bằng phương pháp tiêm dưới da một lần hàng ngày trong 6 tuần và giao phối với con cái không dùng thuốc. Liều cao được giảm xuống 20 mg/kg/ngày sau ngày 15. Đã quan sát thấy giảm số lượng nút giao cấu, đây có thể là do giảm trọng lượng của cơ quan phụ. Số điểm trứng làm tổ và số bào thai sống giảm xuống.

Corticosteroid đã được chứng minh là gây quái thai ở nhiều loài động vật khi cho liều tương đương với liều ở người. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, các loại glucocorticoid như methylprednisolone đã được chứng minh là tăng tỷ lệ dị tật (hở hàm ếch, dị tật xương), tử vong phôi bào thai nhi (ví dụ tăng tỷ lệ tái hấp thu) và chậm tăng trưởng trong tử cung.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ Alu/PVC x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 6 vỉ Alu/PVC x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vỉ Alu/PVC x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: USP.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.