Pfizer SOLU-MEDROL®

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.
Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
Không dùng quá liều đã được chỉ định.
Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN THUỐC

SOLU-MEDROL®

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Hoạt chất: Methylprednisolon hemisuccinat (chuyển đổi thành Methylprednisolon natri succinat trong quá trình sản xuất) tương đương với 125 mg Methylprednisolon.

Methylprednisolon natri succinat được chỉ định tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp dưới dạng:

Hệ thống Act-O-Vial (Lọ liều đơn):

125 mg/2 mL chứa Methylprednisolon hemisuccinat (chuyển đổi thành Methylprednisolon natri succinat trong quá trình sản xuất) tương đương với 125 mg methylprednisolon.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Bột vô khuẩn pha tiêm và dung môi pha tiêm.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị:

Methylprednisolon natri succinat 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).
- 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 bổ 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 mỏm lồi cầu xương
- Viêm bao gân cấp không đặc hiệu
- Viêm khớp cấp tính do gút
- Viêm khớp vảy 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 bọng nước tự miễn trên da và niêm mạc)
- Hồng ban đa dạng thể nặng (hội chứng Stevens-Johnson)
- Viêm da tróc vảy
- Vảy nến thể nặng
- Viêm da bọng 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 mày 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 nho khuếch tán phía sau và viêm màng mạch
- Viêm thần kinh thị giác
- Nhãn 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 berylii
- Trong lao phổi lan tỏa hoặc bùng phát cấp tính (khi dùng đồng thời với 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 jiroveci* ở bệnh nhân AIDS (như điều trị bổ 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 phù:
- Để giúp bài niệu hoặc giảm protein niệu trong hội chứng thận hư mà không kèm theo urê-huyết thuộc týp tự 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.

4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng:

Methylprednisolon natri succinat có thể 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 methylprednisolon natri succinat

Chỉ định	Liều dùng
Điều trị bổ 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/ 1 ngày, trong 1-4 ngày, **hoặc** 1 g/ 1 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/1 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 1 g/1 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 **hoặc** 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 methylprednisolon 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 methylprednisolon 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 methylprednisolon 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 *Pneumocystis jiroveci* ở bệnh nhân AIDS	**Liệu trình điều trị nên bắt đầu trong vòng 72 giờ trong điều trị khởi đầu chống *Pneumocystis*.** 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 *Pneumocystis*. 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 ngắn ngày 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 methylprednisolon natri succinat 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' (Xem phần **6.6. Lưu ý đặc biệt khi sử dụng và các thao tác khác**).

4.3. Chống chỉ định

Chống chỉ định methylprednisolon natri succinat trong những trường hợp sau:
- Bệnh nhân có nhiễm nấm toàn thân.
- Bệnh nhân quá mẫn với methylprednisolon natri succinat và các thành phần khác trong chế phẩm.
- Dùng theo đường nội tủy.
- Dùng theo đường ngoài màng cứng.

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

4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

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 kì 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.

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.

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 dược 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 dừng 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 thiểu năng tuyến giáp.

Tác dụng trên chuyển hóa và dinh dưỡng

Các corticosteroid, bao gồm methylprednisolon, 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, tính 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 dừng 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.

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 phần **4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng, 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 phần **4.8. 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 võng 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 methylprednisolon natri succinat (hơn 0,5 gam trong thời gian dưới 10 phút), đã có báo cáo về rối loạn nhịp tim và/hoặc truy mạch và/hoặc ngừng tim. Chậm nhịp tim đã được báo cáo trong hoặc sau khi dùng liều cao methylprednisolon natri succinat 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.

Tác dụng trên mạch

Huyết khối, bao gồm thuyên tắc 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 dùng thận trọng corticosteroid ở những bệnh nhân cao huyết áp.

Tác dụng lên ống tiêu hóa

Không có quan điểm thống nhất nào về việc chính corticoteroid 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).

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

Liều cao corticosteroid có thể gây viêm tụy cấp.

Tổn thương gan do thuốc, như viêm gan cấp tính, có thể xảy ra do truyền methylprednisolon 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 dừng 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 hydrocortison hoặc cortison 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 methylprednisolon natri succinat so với những bệnh nhân dùng giả dược. Mối quan hệ nhân quả với việc điều trị bằng methylprednisolon natri succinat 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.

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.

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Methylprednisolon 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 6β - 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 cùng là cơ chất của CYP3A4, một số chất này (cùng 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 methylprednisolon trong huyết tương. Nếu có các chất ức chế CYP3A4, nên chuẩn liều methylprednisolon 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 methylprednisolon 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 methylprednisolon có thể bị ảnh hưởng, do đó cần điều chỉnh tương ứng liều dùng của methylprednisolon. 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 methylprednisolon được trình bày trong bảng 2.

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

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

Phân loại thuốc – Thuốc hoặc hoạt chất	Tương tác/ Ảnh hưởng
Kháng sinh - ISONIAZID	Chất ức chế CYP3A4. Ngoài ra, methylprednisolon 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 methylprednisolon 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 - CHẸN 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 **4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**, **Tác dụng lên 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 tiểu đường	Vì corticosteroid có thể làm tăng nồng độ glucose máu nên có thể phải điều chỉnh liều dùng của thuốc điều trị tiểu 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 cảm 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 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 (dạng 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 methylprednisolon 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 methylprednisolon 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 methylprednisolon cùng với các thuốc NSAID. 2/ Methylprednisolon có thể làm tăng độ thanh thải của aspirin liều cao, có thể dẫn đến giảm nồng độ salicylat trong huyết thanh. Dừng điều trị bằng methylprednisolon 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 xanthen 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, methylprednisolon natri succinat được khuyến cáo nên dùng đường tĩnh mạch riêng rẽ với các thuốc hoặc các chất khác đường tĩnh mạch. Các thuốc không tương hợp về mặt vật lý với methylprednisolon natri succinat 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, glycopyrrolat, propofol. (Xem phần **6.2. Tương kỵ** để biết thêm thông tin).

4.6. Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy là corticosteroid làm suy giảm khả năng sinh sản (xem phần **5.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**).

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. Mặc dù có các kết quả như vậy, nhưng vì những nghiên cứu trên người không thể loại trừ khả năng rủi ro, nên chỉ dùng methylprednisolon natri succinat trong thai kì khi thật sự cần thiết.

Một vài corticosteroid qua được hàng rào nhau thai. Một nghiên cứu dạng hồi cứu cho thấy có tăng tỷ lệ trẻ sơ sinh thiểu cân sinh ra từ những người mẹ dùng corticosteroid. Trẻ sơ sinh của những bà mẹ đã dùng liều corticosteroid đáng kể trong quá trình mang thai phải được theo dõi và đánh giá cẩn thận về các dấu hiệu suy giảm chức năng tuyến thượng thận, mặc dù hiếm gặp các trường hợp suy vỏ thượng thận ở trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm với corticosteroid trong tử cung.

Chưa biết tác dụng của corticosteroid với quá trình chuyển dạ và sinh con.

Đục thủy tinh thể được quan sát thấy ở những trẻ sơ sinh mà mẹ sử dụng corticosteroid kéo dài trong quá trình mang thai.

Thời kì cho con bú

Corticosteroid bài tiết được qua sữa mẹ.

Corticosteroid bài tiết qua sữa mẹ có thể ức chế sự tăng trưởng và ảnh hưởng đến sản xuất glucocorticoid nội sinh ở trẻ sơ sinh bú mẹ. Do chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người, chỉ nên dùng corticosteroid cho người mẹ đang nuôi con bú khi lợi ích mang lại cho mẹ vượt trội so với nguy cơ có thể gặp đối với con.

4.7. Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

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

4.8. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn dưới đây đã được báo cáo với các đường dùng bị chống chỉ định sau: Nội tủy mạc/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, co giật, rối loạn cảm giác. Không rõ tần suất xuất hiện của các tác dụng không mong muốn này.

Bảng 3. Bảng các tác dụng không mong muốn

Phân loại theo hệ cơ quan (MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities v. 16.0)	Không rõ tần suất (Không thể ước lượng từ dữ liệu có sẵn)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng cơ hội; Nhiễm trùng
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Tăng bạch cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng quá mẫn với thuốc (bao gồm phản ứng phản vệ và phản ứng dạng phản vệ).
Rối loạn nội tiết	Hội chứng dạng Cushing; Chứng suy giảm chức năng tuyến yên; Hội chứng cai thuốc steroid
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chứng tích mỡ; Giữ natri; Giữ nước; Giảm kiếm chuyển hóa do hạ kali máu; Rối loạn mỡ máu; Giảm dung nạp glucose; Tăng nhu cầu sử dụng insulin (hoặc các thuốc hạ đường huyết dạng uống ở bệnh nhân tiểu đường); Cân bằng nitơ âm (do dị hoá đạm); Tăng urê máu; Tăng cảm giác thèm ăn (có thể dẫn đến tăng cân)
Rối loạn tâm thần	Rối loạn cảm xúc (bao gồm tâm trạng trầm uất, tâm trạng phấn khích, cảm xúc không ổn định, phụ thuộc thuốc, ý định tự tử); Rối loạn hành vi (bao gồm hưng cảm, hoang tưởng hệ thống, ảo giác, tâm thần phân liệt); Rối loạn tâm thần; Thay đổi tính cách; Trạng thái lú lẫn; Lo âu; Thay đổi tâm tính thất thường; Hành vi bất thường, Mất ngủ; Dễ kích động
Rối loạn hệ thần kinh	Chứng tích mỡ ngoài màng cứng; Tăng áp lực nội sọ (kèm 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	Bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch; Bệnh đục thủy tinh thể; Bệnh tăng nhãn áp; Lồi mắt
Rối loạn tai và tai trong	Chóng mặt
Rối loạn tim	Suy tim sung huyết (ở bệnh nhân nhạy cảm); Rối loạn nhịp tim
Rối loạn mạch máu	Huyết khối; Tăng huyết áp; Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Tắc mạch phổi; Nấc cụt
Rối loạn tiêu hóa	Loét đường tiêu hoá (có thể thủng do loét đường tiêu hoá và xuất huyết do loét đường tiêu hoá); Thủng ruột; Xuất huyết dạ dày; Viêm tụy; Viêm màng bụng; Viêm thực quản gây loét; Viêm thực quản; Trướng bụng; Đau bụng; Tiêu chảy; Khó tiêu; Buồn nôn
Rối loạn gan mật	Viêm gan†
Rối loạn da và mô dưới da	Phù mạch; Phù ngoại vi; Chứng rậm lông; Đốm xuất huyết; Bầm máu; Teo da; Sung huyết; Tăng tiết mồ hôi; Da nổi vằn; Phát ban; Ngứa; Nổi mày đay; Nổi mụn; Mất sắc tố da
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Yếu cơ; Đau cơ; Bệnh cơ; Teo cơ; Loãng xương; Hoại tử xương; Gãy xương do bệnh lý; Bệnh khớp do thần kinh; Đau khớp; Chậm tăng trưởng
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Kinh nguyệt không đều
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ tiêm	Khó lành vết thương; Mệt mỏi; Khó chịu; Phản ứng tại chỗ tiêm
Ảnh hưởng đến các xét nghiệm	Tăng calci niệu; Hạ kali máu; Giảm dung nạp carbohydrat; Tăng nhãn áp; Tăng enzym Alanin aminotransferase; Tăng enzym Aspartat aminotransferase; Tăng phosphatase kiềm máu; Giảm phản ứng khi xét nghiệm trên da*
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng do thủ thuật	Gãy xương cột sống do chèn ép; Đứt gân

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

† Đã có báo cáo bị viêm gan khi truyền thuốc qua đường tĩnh mạch (xem phần **4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**)

4.9. Quá liều:

Chưa gặp các hội chứng lâm sàng về quá liều cấp tính với corticosteroid. Báo cáo về độc tính cấp và/hoặc tử vong sau khi quá liều corticosteroid rất hiếm. Trong trường hợp quá liều, không có thuốc giải độc đặc hiệu mà chỉ điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Methylprednisolon có thể thẩm tách được.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1. Các đặc tính dược lực học

Methylprednisolon là steroid chống viêm có hiệu lực chống viêm lớn hơn prednisolon và cũng ít gây giữ nước và natri hơn prednisolon.

Methylprednisolon natri succinat có cùng tác dụng chuyển hóa và chống viêm như methylprednisolon. 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 methylprednisolon natri succinat với hydrocortison natri succinat 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.

5.2. Các đặc tính dược động học

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

Hấp thu:

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

Những kết quả của một nghiên cứu đã chứng minh rằng ester natri succinat của methylprednisolon được chuyển đổi nhanh và mạnh thành methylprednisolon có hoạt tính sau khi dùng theo mọi đường dùng. Mức độ hấp thu của methylprednisolon 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 methylprednisolon dạng dung dịch và dạng viên nén. Vì lượng methylprednisolon được hấp thu sau khi tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch là tương đương dù đã có lượng lớn hơn của ester hemisuccinat 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 methylprednisolon tự do.

Phân bố:

Methylprednisolon 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:

Ở người, methylprednisolon được chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa không hoạt tính: hầu hết thành 20α-hydroxymethylprednisolon và 20β-hydroxymethylprednisolon.

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 phần **4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Methylprednisolon, 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:

Thời gian bán thải trung bình của methylprednisolon từ 1,8 đến 5,2 giờ. Độ thanh thải toàn phần xấp xỉ 5-6 mL/phút/kg.

5.3. Các 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 ngoại sinh của vỏ thượng thận.

Khả năng gây ung thư:

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

Khả năng đột biến gen:

Không có bằng chứng về đột biến gen và nhiễm sắc thể tiềm tàng khi được thử nghiệm trong một số ít các nghiên cứu thực hiện trên tế bào vi khuẩn và động vật có vú.

Độc tính trên hệ sinh sản:

Corticosteroid đã được quan sát thấy làm giảm khả năng sinh sản khi dùng trên chuột cống.

Đã có quan sát cho thấy các corticosteroid gây quái thai ở nhiều loài khi dùng liều tương đương với liều ở người. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, các glucocorticoid như methylprednisolon đã cho thấy gây dị tật (hở hàm ếch, dị tật xương) và làm bào thai chậm phát triển trong tử cung.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tá dược

Monobasic natri phosphat khan, Dibasic natri phosphat khan, dung dịch Natri hydroxid 10%, nước cất pha tiêm.

6.2. Tương kỵ

Sự tương hợp và độ ổn định khi tiêm tĩnh mạch dung dịch methylprednisolon natri succinat 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 methylprednisolon. Như vậy, để tránh các vấn đề tương kỵ và độ ổn định, nếu có thể được thì nên tiêm dung dịch methylprednisolon natri succinat riêng rẽ, không trộn lẫn với các thuốc khác (xem phần **4.5. Tương tác với các thuốc và các dạng tương tác khác** để biết thêm thông tin).

6.3. Thời hạn sử dụng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4. Những lưu ý đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản sản phẩm chưa pha chế ở nhiệt độ phòng có kiểm soát từ 15ºC-30ºC.

Bảo quản dung dịch đã pha chế ở nhiệt độ phòng có kiểm soát (dưới 25°C). Sử dụng dung dịch đã pha trong vòng 48 giờ sau khi trộn lẫn.

6.5. Quy cách đóng gói

Hộp 25 lọ Act-O-Vial 2mL (bột vô khuẩn ở khoang dưới và dung môi ở khoang trên).

6.6. Lưu ý đặc biệt khi sử dụng và các thao tác khác

Chuẩn bị các dung dịch

Để chuẩn bị dung dịch tiêm tĩnh mạch, trước hết pha chế lại dung dịch methylprednisolon natri succinat như hướng dẫn. Có thể bắt đầu điều trị bằng tiêm tĩnh mạch Methylprednisolon natri succinat trong thời gian ít nhất 5 phút (ví dụ với các liều lên tới 250 mg) cho tới ít nhất 30 phút (ví dụ với các liều 250 mg hoặc cao hơn). Các liều tiếp theo có thể được lấy và dùng tương tự. Khi thấy cần, có thể pha loãng để dùng bằng cách trộn lẫn với các dung môi như dextrose 5% trong nước, NaCl 0,9 %, dextrose 5% trong NaCl 0,45 % hoặc 0,9%. Dung dịch sau khi pha sẽ ổn định về hóa học và lí học trong 48 giờ.

Hướng dẫn sử dụng lọ Act-O-Vial- Lọ 2 khoang

1. Bỏ nắp bảo vệ ra, vặn quanh 1/4 nút pit tông và ấn để đẩy dung môi vào khoang dưới.
2. Lắc nhẹ để có dung dịch. Sử dụng dung dịch trong vòng 48 giờ.
3. Tiệt khuẩn nắp của nút pittông bằng chất tiệt khuẩn thích hợp.
4. Đâm kim tiêm vào giữa nút pittông cho đến khi trông thấy đầu kim. Dốc ngược lọ thuốc và rút hết thuốc.

Các thuốc tiêm cần được kiểm tra bằng mắt thường mỗi khi có thể để xem có vật lạ hoặc có đổi màu trước khi tiêm hay không.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

Nhà sản xuất:

Pharmacia & Upjohn Company, 7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, Mỹ.

* Trademark: Nhãn hiệu đã đăng ký

LPD Date: 26 May, 2015.
Reference CDS Date: 08 December, 2014.
Reference Belgium SPC Date: August, 2012

PAA064455