

# R<sub>x</sub> Medlon 16

## Methylprednisolone 16 mg

*Keep out of reach of children.*

*Read the directions carefully before use.*

*For prescription only.*

### QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

#### Active ingredient

Methylprednisolone ... 16 mg

**Excipients:** Microcrystalline cellulose M101, lactose monohydrate, dicalcium phosphate, povidone K30, croscopvidone type B, sodium laurilsulfate, talc, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate.

**PHARMACEUTICAL FORM:** Tablet.

#### Product description

A white to off-white, oval tablet with a plain on one side, a cross symbol on the other side, undamaged edges.

### THERAPEUTIC INDICATIONS

Methylprednisolone is indicated for conditions requiring glucocorticoid activity such as:

- Endocrine disorders: Primary and secondary adrenal insufficiency, congenital adrenal hyperplasia.
- Rheumatic disorders: Rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, ankylosing spondylitis.
- Collagen diseases/arteritis: Systemic lupus erythematosus, systemic dermatomyositis (polymyositis), rheumatic fever with severe carditis, giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica.
- Dermatological diseases: Pemphigus vulgaris.
- Allergic states: Severe seasonal and perennial allergic rhinitis, drug hypersensitivity reactions, serum sickness, allergic contact dermatitis, bronchial asthma.
- Ophthalmic diseases: Anterior uveitis (iritis, iridocyclitis), posterior uveitis, optic neuritis.
- Respiratory diseases: Pulmonary sarcoid, fulminating or disseminated tuberculosis (with appropriate anti-tuberculous chemotherapy), aspiration of gastric contents.
- Haematological disorders: Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, haemolytic anaemia (autoimmune).
- Neoplastic diseases: Leukaemia (acute and lymphatic), malignant lymphoma.
- Gastro-intestinal diseases: Ulcerative colitis, Crohn's disease.
- Miscellaneous: Tuberculous meningitis (with appropriate anti-tuberculous chemotherapy), transplantation.

### POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

The dosage recommendations shown below are suggested initial daily doses and are intended as guides. The average total daily dose recommended may be given either as a single dose or in divided doses (excepting in alternate day therapy when the minimum effective daily dose is doubled and given every other day at 8.00 am).

Undesirable effects may be minimised by using the lowest effective dose for the minimum period (see section *Special warnings and precautions for use*).

The initial suppressive dose level may vary depending on the condition being treated. This is continued until a satisfactory clinical response is obtained, a period usually of three to seven days in the case of rheumatic diseases (except for acute rheumatic carditis), allergic conditions affecting the skin or respiratory tract and ophthalmic diseases. If a satisfactory response is not obtained in seven days, re-evaluation of the case to confirm the original diagnosis should be made. As soon as a satisfactory clinical response is obtained, the daily dose should be reduced gradually, either to termination of treatment in the case of acute conditions (e.g. seasonal asthma, exfoliative dermatitis, acute ocular inflammations) or to the minimal effective maintenance dose level in the case of chronic conditions (e.g. rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, bronchial asthma, atopic dermatitis). In chronic conditions, and in rheumatoid arthritis especially, it is important that the reduction in dosage from initial to maintenance dose levels be accomplished as clinically appropriate. Decrements of not more than 2 mg at intervals of 7 - 10 days are suggested. In rheumatoid arthritis, maintenance steroid therapy should be at the lowest possible level.

In alternate-day therapy, the minimum daily corticoid requirement is doubled and administered as a single dose every other day at 8.00 am. Dosage requirements depend on the condition being treated and response of the patient.

**Elderly patients:** Treatment of elderly patients, particularly if long-term, should be planned bearing in mind the more serious consequences of the common side-effects of corticosteroids in old age, particularly osteoporosis, diabetes, hypertension, susceptibility to infection and thinning of skin (see section *Special warnings and precautions for use*).

**Paediatric population:** In general, dosage for children should be based upon clinical response and is at the discretion of the physician. Treatment should be limited to the minimum dosage for the shortest period of time. If possible, treatment should be administered as a single dose on alternate days (see section *Special warnings and precautions for use*).

#### Dosage recommendations

Rheumatoid arthritis

- Severe: 12 - 16 mg

- Moderately severe: 8 - 12 mg

- Moderate: 4 - 8 mg

- Children: 4 - 8 mg

Systemic dermatomyositis: 48 mg

Systemic lupus erythematosus: 20 - 100 mg

Acute rheumatic fever: 48 mg until ESR normal for one week.

Allergic diseases: 12 - 40 mg

Bronchial asthma: up to 64 mg single dose/alternate day up to 100 mg maximum.

Ophthalmic diseases: 12 - 40 mg

Haematological disorders and leukaemias: 16 - 100 mg

Malignant lymphoma: 16 - 100 mg

Ulcerative colitis: 16 - 60 mg

Crohn's disease: up to 48 mg per day in acute episodes

Organ transplantation: up to 3.6 mg/kg/day

Pulmonary sarcoid: 32 - 48 mg on alternate days

Giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: 64 mg

Pemphigus vulgaris: 80 - 360 mg

#### CONTRAINDICATIONS:

Methylprednisolone tablets are contraindicated:

- in patients who have systemic fungal infections

- in patients who have systemic infections unless specific anti-infective therapy is employed

- in patients who have hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in the product.

Administration of live or live, attenuated vaccines is contraindicated in patients receiving immunosuppressive doses of corticosteroids.

#### SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

##### Immunosuppressant effects/increased susceptibility to infections

Corticosteroids may increase susceptibility to infection, may mask some signs of infection, and new infections may appear during their use. Suppression of the inflammatory response and immune function increases the susceptibility to fungal, viral and bacterial infections and their severity. The clinical presentation may often be atypical and may reach an advanced stage before being recognised.

Persons who are on drugs which suppress the immune system are more susceptible to infections than healthy individuals. Chicken pox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in non-immune children or adults on corticosteroids.

Chickenpox is of serious concern since this normally minor illness may be fatal in immunosuppressed patients. Patients (or parents of children) without a definite history of chickenpox should be advised to avoid close personal contact with chickenpox or herpes zoster and if exposed they should seek urgent medical attention. Passive immunization with varicella/zoster immunoglobulin (VZIG) is needed by exposed non-immune patients who are receiving systemic corticosteroids or who have used them within the previous 3 months; this should be given within 10 days of exposure to chickenpox. If a diagnosis of chickenpox is confirmed, the illness warrants special care and urgent treatment. Corticosteroids should not be stopped and the dose may need to be increased.

Exposure to measles should be avoided. Medical advice must be sought immediately if exposure occurs. Prophylaxis with normal intramuscular immunoglobulin may be needed.

Similarly corticosteroids should be used with great care in patients with known or suspected parasitic infections such as Strongyloides (threadworm) infection, which may lead to Strongyloides hyperinfection and dissemination with widespread larval migration, often accompanied by severe enterocolitis and potentially fatal gram-negative septicemia.

Administration of live or live, attenuated vaccines is contraindicated in patients receiving immunosuppressive doses of corticosteroids. The antibody response to other vaccines may be diminished.

The use of corticosteroids in active tuberculosis should be restricted to those cases of fulminating or disseminated tuberculosis in which the corticosteroid is used for the management of the disease in conjunction with an appropriate antituberculous regimen. If corticosteroids are indicated in patients with latent tuberculosis or tuberculin reactivity, close observation is necessary as reactivation of the disease may occur. During prolonged corticosteroid therapy, these patients should receive chemoprophylaxis.

Kaposi's sarcoma has been reported to occur in patients receiving corticosteroid therapy. Discontinuation of corticosteroids may result in clinical remission.

The role of corticosteroids in septic shock has been controversial, with early studies reporting both beneficial and detrimental effects. More recently, supplemental corticosteroids have been suggested to be beneficial in patients with established septic shock who exhibit adrenal insufficiency. However, their routine use in septic shock is not recommended. A systematic review of short-course high-dose corticosteroids did not support their use. However, meta-analyses, and a review have suggested that longer courses (5 - 11 days) of low-dose corticosteroids might reduce mortality.

#### Immune system

Because rare instances of skin reactions and anaphylactic/anaphylactoid reactions have occurred in patients receiving corticosteroid therapy, appropriate precautionary measures should be taken prior to administration, especially when the patient has a history of allergy to any drug.

#### Endocrine effects

In patients on corticosteroid therapy subjected to unusual stress, increased dosage of rapidly acting corticosteroids before, during, and after the stressful situation is indicated.

Adrenal cortical atrophy develops during prolonged therapy and may persist for months after stopping treatment. In patients who have received more than physiological doses of systemic corticosteroids (approximately 6 mg methylprednisolone) for greater than 3 weeks, withdrawal should not be abrupt. How dose reduction should be carried out depends largely on whether the disease is likely to relapse as the dose of systemic corticosteroids is reduced. Clinical assessment of disease activity may be needed during withdrawal. If the disease is unlikely to relapse on withdrawal of systemic corticosteroids, but there is uncertainty about HPA suppression, the dose of systemic corticosteroid may be reduced rapidly to physiological doses. Once a daily dose of 6 mg methylprednisolone is reached, dose reduction should be slower to allow the HPA-axis to recover.

Abrupt withdrawal of systemic corticosteroid treatment, which has continued up to 3 weeks is appropriate if it considered that the disease is unlikely to relapse. Abrupt withdrawal of doses up to 32 mg daily of methylprednisolone for 3 weeks is unlikely to lead to clinically relevant HPA-axis suppression. In the majority of patients. In the following patient groups, gradual withdrawal of systemic corticosteroid therapy should be considered even after courses

lasting 3 weeks or less:

- Patients who have had repeated courses of systemic corticosteroids, particularly if taken for greater than 3 weeks.

- When a short course has been prescribed within one year of cessation of long-term therapy (months or years).

- Patients who may have reasons for adrenocortical insufficiency other than exogenous corticosteroid therapy. In addition, acute adrenal insufficiency leading to a fatal outcome may occur if glucocorticoids are withdrawn abruptly.

- Patients receiving doses of systemic corticosteroid greater than 32 mg daily of methylprednisolone.

- Patients repeatedly taking doses in the evening.

A steroid "withdrawal syndrome" seemingly unrelated to adrenocortical insufficiency, may also occur following abrupt discontinuance of glucocorticoids. This syndrome includes symptoms such as: anorexia, nausea, vomiting, lethargy, headache, fever, joint pain, desquamation, myalgia, weight loss, and/or hypotension. These effects are thought to be due to the sudden change in glucocorticoid concentration rather than to low corticosteroid levels.

Glucocorticoids can produce or aggravate Cushing's syndrome, therefore glucocorticoids should be avoided in patients with Cushing's disease.

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with hypothyroidism and frequent patient monitoring is necessary.

#### Metabolism and nutrition disorders

Corticosteroids, including methylprednisolone, can increase blood glucose, worsen pre-existing diabetes, and predispose those on long-term corticosteroid therapy to diabetes mellitus.

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with diabetes mellitus (or a family history of diabetes) and frequent patient monitoring is necessary.

#### Psychiatric effects

Patients and/or carers should be warned that potentially severe psychiatric adverse reactions may occur with systemic steroids (see section *Undesirable effects*). Symptoms typically emerge within a few days or weeks of starting treatment. Risks may be higher with high doses/systemic exposure (see also section *Interactions*), although dose levels do not allow prediction of the onset, type, severity or duration of reactions. Most reactions recover after either dose reduction or withdrawal, although specific treatment may be necessary.

Patients/carers should be encouraged to seek medical advice if worrying psychological symptoms develop, especially if depressed mood or suicidal ideation is suspected. Patients/carers should be alert to possible psychiatric disturbances that may occur either during or immediately after dose tapering/withdrawal of systemic steroids, although such reactions have been reported infrequently.

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with existing or previous history of severe affective disorders in themselves or in their first degree relatives. These would include depressive or manic-depressive illness and previous steroid psychosis.

#### Nervous system effects

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with seizure disorders and myasthenia gravis (see myopathy statement in *Musculoskeletal effects* section) and frequent patient monitoring is necessary.

There have been reports of epidural lipomatosis in patients taking corticosteroids, typically with long-term use at high doses.

#### Ocular effects

Visual disturbance may be reported with systemic and topical corticosteroid use. If a patient presents with symptoms such as blurred vision or other visual disturbances, the patient should be considered for referral to an ophthalmologist for evaluation of possible causes which may include cataract, glaucoma or rare disorders such as central serous chorioretinopathy (CSR) which have been reported after use of systemic and topical corticosteroids. Central serous chorioretinopathy, may lead to retinal detachment.

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with glaucoma (or a family history of glaucoma) and ocular herpes simplex as there is a fear of corneal perforation, and frequent patient monitoring is necessary.

Prolonged use of corticosteroids may produce posterior subcapsular cataracts and nuclear cataracts (particularly in children), exophthalmos or increased intraocular pressure, which may result in glaucoma with possible damage to the optic nerves.

Secondary fungal and viral infections of the eye may also be enhanced in patients receiving glucocorticoids.

#### Cardiac events

Adverse effects of glucocorticoids on the cardiovascular system, such as dyslipidaemia and hypertension, may predispose treated patients with existing cardiovascular risk factors to additional cardiovascular effects, if high doses and prolonged courses are used. Accordingly, corticosteroids should be employed judiciously in such patients and attention should be paid to risk modification and additional cardiac monitoring if needed. Low dose and alternate day therapy may reduce the incidence of complications in corticosteroid therapy.

Systemic corticosteroids should be used with caution, and only if strictly necessary, in cases of congestive heart failure.

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with recent myocardial infarction (myocardial rupture has been reported) and frequent patient monitoring is necessary.

Care should be taken for patients receiving cardioactive drugs such as digoxin because of steroid induced electrolyte disturbance/potassium loss (see section *Undesirable effects*).

#### Vascular effects

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with the following conditions and frequent patient monitoring is necessary.

Hypertension.

Predisposition to thrombophlebitis.

Thrombosis including venous thromboembolism has been reported to occur with corticosteroids. As a result corticosteroids should be used with caution in patients who have or may be predisposed to thromboembolic disorders.

#### Gastrointestinal effects

High doses of corticosteroids may produce acute pancreatitis.

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with the following conditions and frequent patient monitoring is necessary.

Peptic ulceration.

Fresh intestinal anastomoses.

Abscess or other pyogenic infections.

Ulcerative colitis.

Diverticulitis.

Glucocorticoid therapy may mask peritonitis or other signs or symptoms associated with gastrointestinal disorders such as perforation, obstruction or pancreatitis. In combination with NSAIDs, the risk of developing gastrointestinal ulcers is increased.

#### Hepatobiliary effects

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with liver failure or cirrhosis and frequent patient monitoring is necessary.

Rarely hepatobiliary disorders were reported, in the majority of these cases, they were reversible after withdrawal of therapy. Therefore appropriate monitoring is required.

#### Musculoskeletal effects

An acute myopathy has been reported with the use of high doses of corticosteroids, most often occurring in patients with disorders of neuromuscular transmission (e.g. myasthenia gravis), or in patients receiving concomitant therapy with anticholinergics, such as neuromuscular blocking drugs (e.g. pancuronium). This acute myopathy is generalized, may involve ocular and respiratory muscles, and may result in quadriplegia. Elevations of creatine kinase may occur. Clinical improvement or recovery after stopping corticosteroids may require weeks to years.

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with osteoporosis (post-menopausal females are particularly at risk) and frequent patient monitoring is necessary.

#### Renal and urinary

Caution is required in patients with systemic sclerosis because an increased incidence of scleroderma renal crisis has been observed with corticosteroids, including methylprednisolone. Blood pressure and renal function (s-creatinine) should therefore be routinely checked. When renal crisis is suspected, blood pressure should be carefully controlled.

Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with renal insufficiency and frequent patient monitoring is necessary.

#### Injury, poisoning and procedural complications

Systemic corticosteroids are not indicated for, and therefore should not be used to treat, traumatic brain injury, a multicenter study revealed an increased mortality at 2 weeks and 6 months after injury in patients administered methylprednisolone sodium succinate compared to placebo. A causal association with methylprednisolone sodium succinate treatment has not been established.

#### Other

Undesirable effects may be minimised by using the lowest effective dose for the minimum period, and by administering the daily requirement as a single morning dose or whenever possible as a single morning dose on alternative days. Frequent patient review is required to appropriately titrate the dose against disease activity.

Patients should carry "Steroid treatment" cards which give clear guidance on the precautions to be taken to minimise risk and which provide details of prescriber, drug, dosage and the duration of treatment.

Co-treatment with CYP3A inhibitors, including cobicistat-containing products, is expected to increase the risk of systemic side-effects. The combination should be avoided unless the benefit outweighs the increased risk of systemic corticosteroid side-effects, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid side-effects (see section *Interactions*).

Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory agents should be used cautiously in conjunction with corticosteroids.

Phlebotomy to reduce the risk of thrombocytopenia should be avoided after administration of systemic corticosteroids. Corticosteroids should only be administered to patients with suspected or identified phlebotomy after an appropriate risk/benefit evaluation.

#### Paediatric population

Corticosteroids cause growth retardation in infancy, childhood and adolescence. Growth and development of infants and children on prolonged corticosteroid therapy should be carefully observed. Treatment should be limited to the minimum dosage for the shortest possible time. In order to minimise suppression of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and growth retardation, treatment should be administered where possible as a single dose on alternate days (see section *Posology and Method of administration*).

Infants and children on prolonged corticosteroid therapy are at special risk from raised intracranial pressure.

High doses of corticosteroids may produce pancreatitis in children.

#### Use in the elderly

The common adverse effects of systemic corticosteroids may be associated with more serious consequences in old age, especially osteoporosis, hypertension, hypokalaemia, diabetes, susceptibility to infection and thinning of the skin. Close clinical supervision is required to avoid life-threatening reactions.

#### Excipients

Lactose (monohydrate): Patients with problems of galactose intolerance, the lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially "sodium-free".

#### USE IN PREGNANCY AND LACTATION

**Fertility:** Corticosteroids have been shown to impair fertility in animal studies.

#### Pregnancy

The ability of corticosteroids to cross the placenta varies between individual drugs, however, methylprednisolone does cross the placenta. In humans, the risk of low birth weight appears to be dose related and may be minimized by administering lower corticosteroid doses.

Administration of corticosteroids to pregnant animals can cause abnormalities of foetal development including cleft palate, intra-uterine growth retardation and effects on brain growth and development. There is no evidence that corticosteroids result in an increased incidence of congenital abnormalities, such as cleft palate in man, however, when administered for long periods or repeatedly during pregnancy, corticosteroids may increase the risk of intra-uterine growth retardation. Infants born to mothers, who have received substantial doses of corticosteroids during pregnancy must be carefully observed and

evaluated for signs of adrenal insufficiency. Hypoadrenalism may, in theory, occur in the neonate following prenatal exposure to corticosteroids but usually resolves spontaneously following birth and is rarely clinically important.

Since adequate human reproductive studies have not been done with methylprednisolone, this medicinal product, as with all drugs, should be used during pregnancy only after a careful assessment of the benefit-risk ratio to the mother, embryo, foetus or child. When corticosteroids are essential, however, patients with normal pregnancies may be treated as though they were in the non-gravid state.

Cataracts have been observed in infants born to mothers undergoing long-term treatment with corticosteroids during pregnancy.

#### Breast-feeding

Corticosteroids are excreted in small amounts in breast milk, however, doses of up to 40 mg daily of methylprednisolone are unlikely to cause systemic effects in the infant. Infants of mothers taking higher doses than this may have a degree of adrenal suppression. This medicinal product should be used during breast feeding only after a careful assessment of the benefit-risk ratio to the mother and infant.

#### EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

The effect of corticosteroids on the ability to drive or use machinery has not been systematically evaluated. Undesirable effects, such as dizziness, vertigo, visual disturbances and fatigue are possible after treatment with corticosteroids. If affected, patients should not drive or operate a machinery.

#### INTERACTIONS

Methylprednisolone is a cytochrome P450 enzyme (CYP) substrate and is mainly metabolized by the CYP3A4 enzyme. CYP3A4 is the dominant enzyme of the most abundant CYP subfamily in the liver of adult humans. It catalyses 6β-hydroxylation of steroids, the essential Phase I metabolic step for both endogenous and synthetic corticosteroids. Many other compounds are also substrates of CYP3A4, some of which (as well as other drugs) have been shown to alter glucocorticoid metabolism by induction (upregulation) or inhibition of the CYP3A4 enzyme.

Drug class or type Drug or Substance	Interaction	Effect
Antibiotic, Antitubercular - RIFAMPIN - RIFABUTIN	CYP3A4 Inducer	CYP3A4 inducers - Drugs that induce CYP3A4 activity generally increase hepatic clearance, resulting in decreased plasma concentration of medications that are substrates for CYP3A4. Co-administration may require an increase in methylprednisolone dosage to achieve the desired result.
Anticoagulants - PHENOBARBITAL - PHENYTOIN - PRIMIDONE	CYP3A4 Inducer (and Substrate)	CYP3A4 inducers - see above CYP3A4 substrates - In the presence of another CYP3A4 substrate, the hepatic clearance of methylprednisolone may be affected, with corresponding dosage adjustments required. It is possible that adverse events associated with the use of either drug alone may be more likely to occur with co-administration.
Macrolide Antibacterial - TROLEANDOMYCIN	CYP3A4 Inhibitor	CYP3A4 inhibitors - Drugs that inhibit CYP3A4 activity generally decrease hepatic clearance and increase the plasma concentration of CYP3A4 substrate medications, such as methylprednisolone. In the presence of a CYP3A4 inhibitor, the dose of methylprednisolone may need to be titrated to avoid steroid toxicity.
Calcium Antagonist - MIBEFRADIL	CYP3A4 Inhibitor	CYP3A4 inhibitors - Drugs that inhibit CYP3A4 activity generally decrease hepatic clearance and increase the plasma concentration of CYP3A4 substrate medications, such as methylprednisolone. In the presence of a CYP3A4 inhibitor, the dose of methylprednisolone may need to be titrated to avoid steroid toxicity.
Histamine H <sub>2</sub> receptor Antagonist - CIMETIDINE	CYP3A4 Inhibitor (and Substrate)	In addition, there is a potential effect of methylprednisolone to increase the acetylation rate and clearance of isoniazid.
Antiemetic - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4 Inhibitor (and Substrate)	CYP3A4 inhibitors - see box above CYP3A4 substrates - In the presence of another CYP3A4 substrate, the hepatic clearance of methylprednisolone may be affected, with corresponding dosage adjustments required. It is possible that adverse events associated with the use of either drug alone may be more likely to occur with co-administration.
Antifungal - ITRACONAZOLE - KETOCONAZOLE	CYP3A4 Inhibitor (and Substrate)	(1) Mutual inhibition of metabolism occurs with concurrent use of clotrimsporin and methylprednisolone, which may increase the plasma concentrations of either or both drugs. Therefore, it is possible that adverse events associated with the use of either drug alone may be more likely to occur upon co-administration. (2) Protease inhibitors, such as indinavir and ritonavir, may increase plasma concentrations of corticosteroids. (3) Corticosteroids may induce the metabolism of HIV-protease inhibitors resulting in reduced plasma concentrations.
Calcium Channel Blocker - DILTIAZEM	CYP3A4 Inhibitor (and Substrate)	(1) Mutual inhibition of metabolism occurs with concurrent use of clotrimsporin and methylprednisolone, which may increase the plasma concentrations of either or both drugs. Therefore, it is possible that adverse events associated with the use of either drug alone may be more likely to occur upon co-administration. (2) Protease inhibitors, such as indinavir and ritonavir, may increase plasma concentrations of corticosteroids. (3) Corticosteroids may induce the metabolism of HIV-protease inhibitors resulting in reduced plasma concentrations.
Contraceptives (oral) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRONE	CYP3A4 Inhibitor (and Substrate)	(1) Mutual inhibition of metabolism occurs with concurrent use of clotrimsporin and methylprednisolone, which may increase the plasma concentrations of either or both drugs. Therefore, it is possible that adverse events associated with the use of either drug alone may be more likely to occur upon co-administration. (2) Protease inhibitors, such as indinavir and ritonavir, may increase plasma concentrations of corticosteroids. (3) Corticosteroids may induce the metabolism of HIV-protease inhibitors resulting in reduced plasma concentrations.
Immunosuppressant - CICLOSPORIN (1)	CYP3A4 Substrate	CYP3A4 substrates - In the presence of another CYP3A4 substrate, the hepatic clearance of methylprednisolone may be affected, with corresponding dosage adjustments required. It is possible that adverse events associated with the use of either drug alone may be more likely to occur with co-administration.
Macrolide Antibacterial - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN	CYP3A4 Substrate	CYP3A4 substrates - In the presence of another CYP3A4 substrate, the hepatic clearance of methylprednisolone may be affected, with corresponding dosage adjustments required. It is possible that adverse events associated with the use of either drug alone may be more likely to occur with co-administration.
Antivirals - HIV-PROTEASE INHIBITORS (2) (3)	CYP3A4 Substrate	CYP3A4 substrates - In the presence of another CYP3A4 substrate, the hepatic clearance of methylprednisolone may be affected, with corresponding dosage adjustments required. It is possible that adverse events associated with the use of either drug alone may be more likely to occur with co-administration.
Pharmacokinetic enhancers - COBICISTAT	CYP3A4 Substrate	CYP3A4 substrates - In the presence of another CYP3A4 substrate, the hepatic clearance of methylprednisolone may be affected, with corresponding dosage adjustments required. It is possible that adverse events associated with the use of either drug alone may be more likely to occur with co-administration.
NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) (4) - High-dose ASPIRIN (5) (acetylsalicylic acid)	Non-CYP3A4-mediated effects	(4) There may be increased incidence of gastrointestinal bleeding and ulceration when methylprednisolone are given with NSAIDs. (5) Methylprednisolone may increase the clearance of high-dose aspirin, which can lead to decreased salicylate serum levels. Discontinuation of methylprednisolone treatment can lead to raised salicylate serum levels, which could lead to an increased risk of salicylate toxicity.
Anticholinergics (6) - NEUROMUSCULAR BLOCKERS (7)	Non-CYP3A4-mediated effects	(6) An acute myopathy has been reported with the concomitant use of high doses of corticosteroids and anticholinergics, such as neuromuscular blocking drugs (see section <i>Special warnings and precautions for use - Musculoskeletal</i> , for additional information). (7) Antagonism of the neuromuscular blocking effects of pancuronium and vecuronium has been reported in patients taking corticosteroids. This interaction may be expected with all competitive neuromuscular blockers.
Anticholinesterases	Non-CYP3A4-mediated effects	Steroids may reduce the effects of anticholinesterases in myasthenia gravis.
Anti-diabetics	Non-CYP3A4-mediated effects	Because corticosteroids may increase blood glucose concentrations, dosage adjustments of anti-diabetic agents may be required.
Anticoagulants (oral)	Non-CYP3A4-mediated effects	The efficacy of coumarin anticoagulants may be enhanced by concurrent corticosteroid therapy and close monitoring of the INR or prothrombin time is required to avoid spontaneous bleeding.
Potassium-depleting agents	Non-CYP3A4-mediated effects	When corticosteroids are administered concomitantly with potassium-depleting agents (i.e. diuretics), patients should be observed closely for development of hypokalaemia. There is also an increased risk of hypokalaemia with concurrent use of corticosteroids with amphotericin B, xanthenes, or beta2 agonists.
Aromat		

# Rx Medlon 16

## Methylprednisolon 16 mg

Để va tằm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

**THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

**Thành phần hoạt chất**

Methylprednisolon ... 16mg

**Thành phần tá dược:** Microcrystalline cellulose M101, lactose monohydrat, dicalci phosphat, povidon K30, crospovidone type B, natri lauryl sulfat, talc, coloidal silicon dioxide, magnesi stearat.

**DANG BẢO CHẾ:** Viên nén.

**MÔ tả sản phẩm:** Viên nén màu trắng hoặc trắng ngà, hình bầu dục, một mặt trơn, một mặt có dấu chữ thập, cạnh và thành viền lành lặn.

**CHỈ ĐỊNH**

Chỉ định trong các trường hợp cần hoạt tính glucocorticoid như:

- Rối loạn nội tiết: Thiếu năng và thượng thận nguyên phát và thứ phát, tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh.
- Rối loạn khớp khớp: Viêm khớp dạng thấp, viêm khớp mạn tính ở thiếu niên, viêm cột sống dính khớp.
- Bệnh collagen (bệnh hệ thống tế keo): viêm đa khớp mạch; Lupus ban đỏ hệ thống, viêm cơ máu toàn thân (viêm da cơ), sốt thấp khớp kèm viêm tim nặng, viêm động mạch tế bào khổng lồ đau da cơ do thấp khớp.
- Bệnh da liễu: Bệnh Pemphigus Vulgaris.

- Bệnh dị ứng: Viêm mũi dị ứng nặng theo mùa và quanh năm, phản ứng quá mẫn với thuốc, bệnh huyết thanh, viêm da tiếp xúc dị ứng, hen phế quản.
- Bệnh nhân khoa: Viêm màng bồ đào trước (viêm màng mắt - thể mờ), viêm màng bồ đào sau, viêm thần kinh thị giác.
- Bệnh đường hô hấp: Bệnh Sarcoid phổi, lao phổi thể lan tỏa hoặc bùng phát (đông đồng thời với liệu pháp hóa trị kháng lao tích hợp), viêm phổi hít.
- Rối loạn thần kinh: Xuất huyết não tiểu cầu vô căn ở người lớn, thiếu máu huyết (tự miễn).
- Bệnh ung thư: Bệnh hạch cấu cấp tính và bạch huyết), u lympho ác tính.
- Bệnh đường tiêu hóa: Viêm loét đại tràng, bệnh Crohn.
- Các chỉ định khác: Lao màng não (khi dùng đồng thời hóa trị liệu chống lao tích hợp), cấy ghép tạng.

**LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG**

Các chuyên nghê về liều dùng trong bảng dưới đây được để xuất liệu hàng ngày ban đầu và được xem như là hướng dẫn. Tổng liều trung bình hàng ngày được để nghê có thể được dùng theo liều đơn hoặc chia liều (ngay) trị trong liệu pháp liều các ngày, liều tối thiểu hàng ngày được tăng gấp đôi và được cho cách ngày vào lúc 8 giờ sáng).

Tác dụng không mong muốn có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian ngắn nhất (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Liều khởi đầu có thể thay đổi tùy thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị. Liều này được tiếp tục cho đến khi có đáp ứng lâm sàng đầy đủ, khoảng 7 đến 14 ngày trong trường hợp bệnh khớp (trừ thấp tim cấp), tình trạng dị ứng ảnh hưởng đến da hoặc đường hô hấp và bệnh nhân khoa. Nếu không có đáp ứng lâm sàng đầy đủ trong 7 ngày, cần đánh giá lại tình trạng bệnh để xác định lại chẩn đoán ban đầu. Ngay khi có đáp ứng lâm sàng đầy đủ, nên giảm dần liều hàng ngày, hoặc chấm dứt điều trị trong trường hợp cấp tính (ví dụ hen suyễn thể mãn, viêm da trở cấp, viêm mắt cấp tính) hoặc đến mức liều duy trì hiệu quả tối thiểu trong trường hợp mạn tính (ví dụ viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, hen phế quản, viêm da dị ứng). Trong trường hợp mạn tính và điều trị viêm khớp dạng thấp, điều quan trọng là việc giảm liều từ liều ban đầu đến liều duy trì phải được thực hiện khi thích hợp về mặt lâm sàng. Để nghi giảm không quá 2 mg trong khoảng thời gian 7 - 10 ngày. Trong viêm khớp dạng thấp, điều trị steroid duy trì nên ở mức thấp nhất có thể.

Trong liệu pháp liều cách ngày, nhu cấu corticoid tối thiểu hàng ngày được tăng gấp đôi và dùng một liều duy nhất cách ngày vào lúc 8 giờ sáng. Yêu cầu về liều dùng tùy thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

**Bệnh nhân cao tuổi:** Điều trị cho bệnh nhân cao tuổi, đặc biệt nếu sử dụng liều dài, nên được tăng kế hoạch ghi chú những hậu quả nghiêm trọng hơn của tác dụng phụ phổ biến của corticosteroid ở tuổi già, đặc biệt là loãng xương, đái tháo đường, tăng huyết áp, dễ bị nhiễm trùng và móng da (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

**Trẻ em:** Liều dùng cho trẻ em nên dựa trên đáp ứng lâm sàng và theo chỉ định của bác sĩ. Điều trị nên được giới hạn ở liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất. Nếu có thể, điều trị nên được thực hiện như một liều duy nhất cách ngày (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

**Liều khuyến cáo**

Viêm khớp dạng thấp

- Nặng: 12 - 16 mg.

- Trung bình - nặng: 8 - 12 mg.

- Trung bình: 4 - 8 mg.

- Trẻ em: 4 - 8 mg.

Viêm da cơ toàn thân: 48 mg.

Lupus ban đỏ hệ thống: 20 - 100 mg.

Sốt thấp khớp cấp: 48 mg cho đến khi ESR bình thường trong một tuần.

Bệnh dị ứng: 12 - 40 mg.

Hen phế quản: lên đến 64 mg liều duy nhất / liều cách ngày tối đa 100 mg.

Bệnh nhân khoa: 12 - 40 mg.

Rối loạn huyết học và bệnh bạch cầu: 16 - 100 mg.

U lympho ác tính: 16 - 100 mg.

Viêm loét đại tràng: 16 - 60 mg.

Cấy ghép nội tạng: lên đến 3.6 mg/kg/ ngày.

Sarcoid phổi: 32 - 48 mg cách ngày.

Viêm động mạch tế bào khổng lồ đau da cơ do thấp khớp: 64 mg.

Bệnh Pemphigus Vulgaris: 80 - 360 mg.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Viêm nhiễm khuẩn cấp chỉ định:

- Nhiễm bệnh nhân bị nhiễm toàn thân.

- Nhiễm bệnh nhân bị nhiễm khuẩn toàn thân trị khi sử dụng liệu pháp chống nhiễm khuẩn cụ thể.

- Nhiễm bệnh nhân quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Sử dụng vắc-xin sống hoặc vắc-xin sống giảm độc lực là chống chỉ định ở những bệnh nhân dùng liệu methylprednisolonid ức chế miễn dịch.

**CẢNH BÁO VÀ LƯU TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

**Tác dụng ức chế miễn dịch/Tăng nguy cơ nhiễm khuẩn**

Corticosteroid có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, có thể che lấp một số dấu hiệu nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn mới có thể xuất hiện trong quá trình sử dụng. Use chế phản ứng viêm và chức năng miễn dịch làm tăng tình nguy cảm với nhiễm nấm, virus, vi khuẩn và làm tăng mức độ nghiêm trọng. Hậu quả lâm sàng thường có thể không điển hình và có thể đạt đến giai đoạn nghiêm trọng khi được phát hiện.

Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch dễ bị nhiễm khuẩn hơn người khỏe mạnh khác. Ví dụ, ở trẻ em hay người lớn chưa có miễn dịch, đang dùng corticosteroid, khi mắc thủy đậu hoặc sởi có thể bị nặng hơn và thậm chí tử vong.

Thủy đậu là mối quan tâm đặc biệt vì bệnh này có thể gây tử vong ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch. Bệnh nhân (chưa cha mẹ có thể) không có tiền sử thủy đậu nên được khuyến cáo tránh tiếp xúc với bệnh thủy đậu hoặc *Herpes zoster* virus xác, nên tìm kiếm sự chăm sóc y tế khẩn cấp. Miễn dịch thụ động với varicella / zoster immunoglobulin (VZIG) là cần thiết cho những bệnh nhân không có miễn dịch bị phơi nhiễm và đang sử dụng corticosteroid toàn thân hoặc sử dụng thuốc chống độc sử dụng trong vòng 10 ngày sau khi tiếp xúc với bệnh thủy đậu.

Nếu chẩn đoán thủy đậu được xác nhận, phải đảm bảo chăm sóc chuyên khoa và điều trị khẩn cấp. Corticosteroid không nên ngưng và có thể cần tăng liều.

Liên hệ với bệnh sĩ nên tránh. Tuy vậy y tế phải được thực hiện ngay lập tức nếu tiếp xúc xảy ra. Điều trị dự phòng bằng immunoglobulin tiêm bắp bình thường có thể cần thiết.

Tương tự corticosteroid nên được sử dụng hết số cần thiết ở những bệnh nhân bị nhiễm ký sinh trùng đã biết hoặc nghi ngờ như nhiễm giun tròn (giun kim), có thể dẫn đến nhiễm trùng Strongyloides và phổ biến với nhiễm đũa trùng lan rộng, thường đi kèm với viêm mắt nặng và nhiễm khuẩn gan mật (gan chướng nặng gây tử vong).

Sử dụng vắc-xin sống hoặc vắc-xin sống giảm độc lực là chống chỉ định ở những bệnh nhân dùng liệu methylprednisolonid ức chế miễn dịch. Phản ứng kháng thể với các loại vắc-xin khác có thể bị giảm.

Việc 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 các phác đồ kháng lao tích hợp.

Nếu corticosteroid được chỉ định ở những bệnh nhân lao tiềm ẩn hoặc phản ứng với tuberculin, cần theo dõi chặt chẽ vì 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 Sarcoma Kaposi ở những bệnh nhân đang điều trị bằng corticosteroid. Nguy cơ corticosteroid có thể sẽ suy giảm trên lâm sàng.

Vai trò của corticosteroid trong số nhiễm khuẩn còn chưa rõ ràng, các nghiên cứu ban đầu cho thấy có tác dụng có lợi và bất lợi. Gần đây, việc bổ sung corticosteroid được cho rằng có lợi cho bệnh nhân được xác định là số nhiễm khuẩn và bị thiếu hụt thượng thận. Tuy nhiên, việc sử dụng thường xuyên corticosteroid trong số nhiễm khuẩn không được khuyến nghị và một tổng quan hệ thống đã kết luận rằng dùng corticosteroid toàn cơ trong khoảng thời gian ngắn hạn không mang lại tác dụng. Tuy nhiên, các phản tích tổng hợp và đánh giá cho thấy việc sử dụng corticosteroid liều thấp trong khoảng thời gian dài hơn (5 - 11 ngày) có thể làm giảm tử vong.

**Hội chứng thận**

Vì một số hiệu 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.

**Nội tiết**

Ở những bệnh nhân đang điều trị bằng corticosteroid mà phải chịu những căng thẳng bất thường, cần chỉ định tăng liều corticosteroid tác dụng nhanh trong và sau những tình huống căng thẳng đó.

Suy và thượng thận phát triển trong thời gian điều trị kéo dài và có thể tồn tại trong những tháng sau khi ngừng điều trị. Ở những bệnh nhân sử dụng nhiều hơn liều sinh lý của corticosteroid toàn thân (không > 6 mg methylprednisolon) trong hơn 3 tuần, không nên đột ngột ngừng thuốc. Phương pháp giảm liều nên được thực hiện phụ thuộc phần lớn vào việc bệnh có khả năng tái phát hay không khi giảm liều corticosteroid toàn thân. Đánh giá lâm sàng về hoạt động của bệnh có thể cần thiết trong quá trình ngừng thuốc. Nếu bệnh không có khả năng tái phát khi ngừng sử dụng corticosteroid toàn thân, sau khi không chắc chắn về ức chế trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận (HPA), liều corticosteroid toàn thân có thể giảm nhanh đến liều sinh lý. Nếu chỉ đạt được liều 6 mg methylprednisolon hàng ngày, việc giảm liều sẽ chậm hơn để trục HPA phục hồi.

Việc ngừng điều trị corticosteroid toàn thân, kéo dài đến 3 tuần là phù hợp nếu xét thấy bệnh nhân có khả năng tái phát. Việc ngừng đột ngột liều 32 mg mỗi ngày của methylprednisolon trong 3 tuần không có khả năng dẫn đến ức chế trục HPA có liên quan trên lâm sàng, trong phần lớn các bệnh nhân. Trong các nhóm bệnh nhân sau đây, nên ngưng đột việc điều trị bằng corticosteroid toàn thân ngay cả sau khi việc điều trị kéo dài 3 tuần hoặc ít hơn:

- Bệnh nhân đã lập đi lập lại các đợt điều trị bằng corticosteroid toàn thân, đặc biệt nếu dùng trong hơn 3 tuần.
- Khi liệu trình ngắn được sử dụng trong vòng một năm sau khi ngừng trị liệu dài hạn (những tháng hoặc nhiều năm).

Bệnh nhân có thể có nguy cơ bị suy thượng thận do nguyên nhân khác với điều trị bằng corticosteroid ngoại sinh. Ngoài ra, sự thượng thận cấp dẫn đến hậu quả nghiêm trọng có thể xảy ra theo tuyến nội tiết bị ngừng đột ngột.

Bệnh nhân dùng liệu methylprednisolon toàn thân hơn 32 mg methylprednisolon mỗi ngày.

Bệnh nhân dùng nhiều liều vào buổi tối.

"Hội chứng cai thuốc" steroid không liên quan đến tình trạng suy vỏ thượng thận có thể xuất hiện sau khi ngừng sử dụng glucocorticoid đột ngột. Hội chứng này bao gồm các triệu chứng như chán ăn, buồn nôn, nôn, ì ạch, nhức đầu, sốt, đau khớp, bong da, đau cơ, sụt cân và/hoặc hạ huyết áp. Những ảnh hưởng

glucocorticoid có thể xảy ra hoặc làm nặng thêm hội chứng Cushing, do đó không dùng glucocorticoid cho bệnh nhân bị bệnh Cushing. Cần chăm sóc đặc biệt khi sử dụng corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân suy giáp và phải theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

**Chuyển hóa và dinh dưỡng**

Corticosteroid, bao gồm methylprednisolon, có thể làm tăng đường huyết, làm nặng thêm bệnh đái tháo đường và nếu dùng corticosteroid trong thời gian dài có thể dẫn tới bị bệnh đái tháo đường.

Cần có sự chăm sóc đặc biệt khi sử dụng corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân đái tháo đường (hoặc có tiền sử gia đình mắc bệnh đái tháo đường) và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

**Tâm thần**

Bệnh nhân và/ hoặc người chăm sóc nên được cảnh báo rằng các phản ứng có hại nghiêm trọng về tâm thần có thể xảy ra với steroid toàn thân (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Các triệu chứng thường xuất hiện trong vài ngày hoặc vài tuần sau khi bắt đầu điều trị. Rối ra có thể cao hơn khi dùng liều cao/ liệu toàn thân (xem thêm phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*), mặc dù mức liều không cho phép dự đoán thời gian khởi phát, loại, mức độ nghiêm trọng hoặc thời gian phản ứng. Hầu hết các phản ứng mất đi sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, mặc dù có thể cần đến điều trị đặc biệt. Bệnh nhân/ người chăm sóc nên được khuyến khích tìm tư vấn y tế nếu lo lắng các triệu chứng tâm thần nghiêm trọng, đặc biệt nếu nghi ngờ bệnh nhân bị trầm cảm hoặc có 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 dùng steroid toàn thân, mặc dù các phản ứng như vậy được báo cáo vào tất suất không thường gặp.

Cần có sự chăm sóc đặc biệt khi sử dụng corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn cảm xúc nghiêm trọng hoặc có tiền sử bản thân hoặc gia đình dị một. Bao gồm bệnh trầm cảm hoặc hưng trầm cảm và rối loạn tâm thần do steroid trước đó.

**Hệ thần kinh**

Cần có sự chăm sóc đặc biệt khi sử dụng corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân rối loạn cơ giết và nhức cơ (xem thêm thông tin về bệnh cơ ở phần *Cơ xương*) và phải theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Đã có báo cáo về chứng tích mô ngoài màng cứng ở bệnh nhân dùng corticosteroid, thường là sử dụng liều cao trong thời gian dài.

**Mắt**

Rối loạn thị giác có thể được báo cáo khi sử dụng corticosteroid toàn thân và tại chỗ. Nếu một bệnh nhân có các triệu chứng như mờ mắt hoặc rối loạn thị giác khác, bệnh nhân nên được xem xét chuyển đến bác sĩ nhãn khoa để đánh giá các nguyên nhân có thể bao gồm độc thủy tinh thể, tăng nhãn áp hoặc các bệnh nhiễm mắt như bệnh viêm võng mạc trung tâm thanh dịch (CSGR) sau khi sử dụng corticosteroid toàn thân và tại chỗ, có thể dẫn đến bong võng mạc.

Cần đặc biệt chú ý khi xét nghiệm thị giác trong corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân tăng nhãn áp (hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh tăng nhãn áp) và viêm kết mạc *Herpes simplex* V ngay cả bị từng cục mục và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Sử dụng corticosteroid trong thời gian dài có thể gây độc thủy tinh thể đái tháo bao sau và độc thủy tinh thể ở trung tâm (đặc biệt ở trẻ em), ít mắt hoặc tăng áp lực nội nhãn có thể dẫn đến bệnh tăng nhãn áp có thể gây tổn thương cho các dây thần kinh thị giác.

Những bệnh nhân dùng glucocorticoid có thể tăng nguy cơ bị nhiễm nấm cơ hội xảy ra đặc biệt ở mắt.

**Tím mạch**

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 chú ý thêm 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 đến khi tìm nên cần thiết. Dùng liều thấp và cách ngày có thể làm giảm tỷ lệ biến chứng trong liệu pháp 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 chú ý khi sử dụng corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim gần đây (vỡ cơ tim đã được báo cáo) và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Cần thận trọng cho những bệnh nhân đang dùng thuốc điều trị tim mạch như digoxin vì rối loạn điện giải do steroid gây ra/ mất kali (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

**Mạch máu**

Cần chăm sóc đặc biệt khi sử dụng corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân có các vấn đề sau đây và phải theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Tăng huyết áp.

Có khả năng bị viêm tĩnh mạch huyết khối, bao gồm huyết khối tĩnh mạch xảy ra khi dùng corticosteroid. Do vậy, corticosteroid nên được dùng thận trọng trong những bệnh nhân đang bị hoặc có nguy cơ mắc các rối loạn huyết khối.

**Tuyến tụy**

Liều cao corticosteroid có thể gây viêm tụy cấp.

Cần chăm sóc đặc biệt khi sử dụng corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân có các vấn đề sau đây và phải theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Loét dạ dày.

Có chỗ nội ruột non mới.

Áp xe hoặc nhiễm khuẩn sinh mổ khác.

Viêm loét đại tràng.

Viêm túi thừa.

Liệu pháp glucocorticoid có thể che lấp viêm phúc mạc hoặc các dấu hiệu hoặc triệu chứng khác liên quan đến rối loạn tiêu hóa như tăng, tất đường tiêu hóa hoặc viêm tụy. Ngay cả phát triển loét đường tiêu hóa tăng khi dùng kết hợp với thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

**Gan mật**

Cần có sự chăm sóc đặc biệt khi sử dụng corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân suy gan hoặc xơ gan và phải theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

Hiếm khi rối loạn gan mật đã được báo cáo, trong phần lớn các trường hợp này, có thể hỗ phục sau khi ngừng điều trị. Do đó cần có những biện pháp theo dõi phù hợp.

**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 như bệnh nhược cơ), hoặc ở bệnh nhân đang dùng đồng thời với thuốc kháng cholinergic, chẳng hạn như thuốc ức chế thần kinh cơ (ví dụ pancuronium). Bệnh cơ cấp tính này lan rộng, có thể liên quan đến cơ mắt, cơ hô hấp, và có thể dẫn đến liệt tứ chi. Tình trạng tăng creatinin kinase có thể xảy ra. Để có tiến triển về mặt lâm sàng hay hồi phục, cần ngừng thuốc trong vòng vài tuần đến vài năm.

Cần có sự chăm sóc đặc biệt khi sử dụng corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân loãng xương (phụ nữ sau mãn kinh đặc biệt có nguy cơ) và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

**Thận và tiết niệu**

Cần thận trọng ở những bệnh nhân bị xử cưng hệ thống y tăng tỷ lệ mắc khủng hoảng thận xử cưng đã được quan sát với corticosteroid, bao gồm methylprednisolon. Do đó, huyết áp và chức năng thận (s-creatinin) nên được kiểm tra thường xuyên. Khi nghi ngờ khủng hoảng thận, huyết áp nên được kiểm soát cẩn thận.

**Chấn thương, nhiễm độc và các biến chứng phẫu thuật**

Corticosteroid toàn thân không được chỉ định và do đó không nên dùng để điều trị chấn thương sọ não, một nguyên do da trong lâm cho thấy tỷ lệ tử vong tăng lên tại thời điểm 2 tuần đến 6 tháng sau chấn thương ở bệnh nhân dùng methylprednisolon natri succinat so với giả dược. Mọi quan hệ nhân quả với điều trị bằng methylprednisolon natri succinat chưa được thiết lập.

**Cảnh báo khác**

Tác dụng không mong muốn có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian ngắn nhất và bằng cách sử dụng liều hàng ngày như là liều đơn vào buổi sáng hoặc như một liều đơn vào buổi sáng cách ngày. Cần đánh giá bệnh nhân thường xuyên để điều chỉnh liều thích hợp.

Bệnh nhân nên mang theo thẻ "Điều trị bằng steroid" hướng dẫn rõ ràng về các biện pháp phòng ngừa cần thực hiện để giảm thiểu rủi ro và cung cấp các yêu về bác sĩ kê toa, thuốc, liều dùng và thời gian điều trị.

Điều trị phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4, bao gồm các sản phẩm có chứa cobicistat, khả năng sẽ làm tăng nguy cơ tác dụng phụ toàn thân. Nên tránh phối hợp trị khi lợi ích vượt trội hơn nguy cơ tác dụng phụ của corticosteroid toàn thân, trong trường hợp đó bệnh nhân cần được theo dõi thêm. Dùng trên các corticosteroid toàn thân (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Aspirin và các chất chống viêm không steroid nên được sử dụng thận trọng kết hợp với corticosteroid.

Bệnh u tế bào u crôm có thể gây tử vong đã được báo cáo sau khi sử dụng corticosteroid toàn thân. Với bệnh nhân có nghi ngờ hoặc đã xác định là mắc bệnh u tế bào u crôm, chỉ nên sử dụng các corticosteroid sau khi đã tiến hành đánh giá lợi ích/ nguy cơ phù hợp.

**Trẻ em**

Corticosteroid gây chậm phát triển ở trẻ nhỏ, trẻ em và thanh thiếu niên. Nên theo dõi cẩn thận sự phát triển và tăng trưởng của trẻ khi sử dụng liều pháp corticosteroid kéo dài. Điều trị nên được giới hạn ở liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất. Để giảm thiểu sự ức chế trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận và chậm phát triển, nếu có thể việc điều trị nên sử dụng liều đơn trong liệu pháp cách ngày (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Trẻ sơ sinh và trẻ em phải điều trị lâu dài bằng corticosteroid có nguy cơ đặc biệt về tăng áp lực nội sọ.

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

**Người cao tuổi**

Các tác dụng phụ phổ biến của corticosteroid toàn thân có thể dẫn đến tăng nguy nghiêm trọng hơn ở người cao tuổi, đặc biệt là loãng xương, tăng huyết áp, hạ kali máu, đái tháo đường, dễ bị nhiễm khuẩn và móng da. Giám sát lâm sàng chặt chẽ là cần thiết để tránh các phản ứng đe dọa tính mạng.

**Liên quan đến tá dược**

Lactose (monohydrat): không nên sử dụng ở bệnh nhân có vấn đề về dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase hoặc bị rối loạn hấp thu glucose - galactose.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, có nghĩa là "không có natri".

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

**Khả năng sinh sản**

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

**Phụ nữ có thai**

Khả năng corticosteroid vượt qua nhau thai khác nhau giữa các loại thuốc, tuy nhiên, methylprednisolon qua được nhau thai. Ở người, nguy cơ nhẹ cần khi sinh dùng như liên quan đến liều và có thể được giảm thiểu bằng cách dùng liều corticosteroid thấp. Sử dụng corticosteroid cho đồng vợ mang thai có thể gây ra những bất thường về sự phát triển của thai nhi bao gồm sốt mũi, chậm phát triển trong tử cung và ảnh hưởng đến sự phát triển của não. Không có bằng chứng cho thấy corticosteroid dẫn đến tăng tỷ lệ bất thường bẩm sinh, chẳng hạn như hội võm miệng ở nam giới, tay nhiên, khi dùng trong thời gian dài hoặc lặp đi lặp lại trong thai kỳ, corticosteroid có thể làm tăng nguy cơ chậm phát triển trong tử cung. Trẻ sơ sinh được sinh ra từ các bà mẹ, những người đã nhận được liều corticosteroid đáng kể trong thai kỳ phải được theo dõi và đánh giá cẩn thận về các dấu hiệu suy võ thượng thận. Theo lý thuyết, thiếu năng tuyến thượng thận có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh sau khi sử dụng corticosteroid trong thai kỳ nhưng thường thì khỏi sau khi sinh và hiếm khi có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Vì chưa thực hiện đủ nghiên cứu về sinh sản ở người với methylprednisolon, nên ngừng như các thuốc khác, methylprednisolon chỉ nên được sử dụng trong thai kỳ sau khi cân nhắc trong việc về mặt lợi ích - nguy cơ của người mẹ và thai nhi. Tuy nhiên, khi corticosteroid là cần thiết, bệnh nhân có thai có thể được điều trị bình thường như thường hợp không có thai.

Độc thủy tinh thể đã được quan sát thấy ở trẻ sơ sinh khi bà mẹ được điều trị kéo dài bằng corticosteroid trong khi mang thai.

**Phụ nữ cho con bú**

Corticosteroid hầu hết về một lượng nhỏ trong sữa mẹ, tuy nhiên, methylprednisolon lên đến 40 mg mỗi ngày không có khả năng gây ra tác dụng toàn thân ở trẻ. Trẻ sơ sinh của các bà mẹ dùng liều cao hơn mức này có thể có một mức độ ức chế tuyến thượng thận. Sản phẩm thuốc này chỉ nên được sử dụng trong thời gian cho con bú sau khi đánh giá cẩn thận về tỷ lệ rủi ro và lợi ích cho mẹ và trẻ sơ sinh.

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

Tác dụng của corticosteroid đối với khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc chưa được đánh giá một cách có hệ thống. Tác dụng không mong muốn, ví dụ như chóng mặt, rối loạn thị giác và mệt mỏi là có thể xảy ra sau khi điều trị bằng corticosteroid. Nếu bị ảnh hưởng, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

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 phản họ CYP trong gan của người trưởng thành. Nó xúc tác cho quá trình ep- hydroxyl hóa steroid, giai đoạn 1 thiết yếu trong quá trình chuyển hóa cho cả corticosteroid nội sinh và tổng hợp. Cũng có rất nhiều chất ức chế 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) hoặc ức chế enzym CYP3A4.

Phân loại thuốc		
Thuốc hoặc hoạt chất		
Kháng sinh, kháng lao <ul style="list-style-type: none"><li>RIFAMPIN</li> <li>RIFABUTIN</li></ul>	Chất cảm ứng CYP3A4	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 của 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.
Thuốc chống co giật <ul style="list-style-type: none"><li>PHENYBARBITAL</li> <li>PHENYTOIN</li> <li>PRIMIDON</li></ul>		
Thuốc chống co giật <ul style="list-style-type: none"><li>CARBAMAZEPIN</li></ul>	Chất cảm ứng CYP3A4 (và là cơ chất)	Chất cảm ứng CYP3A4: xem nội dung ở trên. Các chất là cơ chất của CYP3A4 - Nếu có các chất là cơ chất của CYP3A4, quá trình thanh thải qua gan của methylprednisolon có thể bị ảnh hưởng, do đó cần có sự 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.
Kháng sinh nhóm macrolid <ul style="list-style-type: none"><li>TROLEANDOMYCIN</li></ul>	Chất ức chế CYP3A4	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.
<ul style="list-style-type: none"><li>NƯỚC ÉP BƯỒI CHÙM</li></ul>		
Chất đối kháng calci <ul style="list-style-type: none"><li>MIBEFRADIL</li></ul>		
Thuốc kháng histamin H2 <ul style="list-style-type: none"><li>CIMETIDIN</li></ul>		
Kháng khuẩn <ul style="list-style-type: none"><li>ISONIAZID</li></ul>		Ngoài ra, methylprednisolon có thể làm tăng tốc độ acetyl hóa và độ thanh thải của isoniazid.
Thuốc chống nôn <ul style="list-style-type: none"><li>APREPITANT</li> <li>FO SAPREPITANT</li></ul>	Chất ức chế CYP3A4 (và là cơ chất)	Chất ức chế CYP3A4: xem nội dung ở trên. Các chất là cơ chất của CYP3A4 - Nếu có các chất là cơ chất của CYP3A4, quá trình thanh thải qua gan của methylprednisolon có thể bị ảnh hưởng, do đó cần có sự 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.
Thuốc kháng nấm <ul style="list-style-type: none"><li>ITRACONAZOL</li> <li>KETOCONAZOL</li></ul>		(1) Khi dùng đồng thời ciclosporin với methylprednisolon thì xuất hiện sự ức chế chuyển hóa lẫn nhau, có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của một hoặc cả hai loại 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.
Thuốc chẹn kênh calci <ul style="list-style-type: none"><li>DILTIAZEM</li></ul>		(2) Các chất ức chế protease, như indinavir và ritonavir, có thể làm tăng nồng độ corticosteroid trong huyết tương.
Thuốc tránh thai (dường uống) <ul style="list-style-type: none"><li>ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON</li></ul>	Chất ức chế CYP3A4 (và là cơ chất)	(3) Corticosteroid có thể làm tăng sự chuyển hóa của các thuốc ức chế