



Medrol 16 mg,

Comprimé sécable ®, boîte de 20

Méthylprednisolone

Date : 25/12/2015. Version n°0.00

France

Tunisia
(Specific Pack)

« Mention Légale Longue »

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MEDROL 16 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthylprednisolone 16 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipients : Lactose, saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Celle de la corticothérapie orale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Equivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 4 mg de méthylprednisolone.

Les comprimés seront avalés avec un peu d'eau au cours du repas.

RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT DE PLUS DE 6 ANS.

MEDROL 16 mg est plus particulièrement adapté aux traitements d'attaque ou aux traitements de courte durée nécessitant des doses moyennes ou fortes.

En traitement d'entretien, il existe des dosages plus appropriés.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.

Adultes

La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.

Traitement d'attaque : de 0,3 mg à 1,0 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,35 mg à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 1 à 4 comprimés chez un adulte de 60 kg.

Au cours des maladies inflammatoires graves, la posologie varie de 0,60 à 1,00 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,75 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 2 à 4 comprimés par jour pour un adulte de 60 kg.

Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.

Enfants de plus de 6 ans (en raison de la forme pharmaceutique)

La posologie doit être adaptée à l'affection et au poids de l'enfant.

Traitement d'attaque : de 0,4 mg à 1,6 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,5 mg à 2 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 0,5 à 2 comprimés chez un enfant de 25 kg.

La prescription de la corticothérapie à jour alterné (un jour sans corticoïde et le deuxième jour avec une posologie double de la posologie quotidienne qui aurait été requise) s'utilise chez l'enfant pour

tenter de limiter le retard de croissance. Ce schéma à jour alterné ne peut s'envisager qu'après le contrôle de la maladie inflammatoire par les fortes doses de corticoïdes, et lorsqu'au cours de la décroissance aucun rebond n'est observé.

En général

Le traitement «à la dose d'attaque» doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. La décroissance doit être lente. L'obtention d'un sevrage est le but recherché. Le maintien d'une dose d'entretien (dose minimale efficace) est un compromis parfois nécessaire.

Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique de préférence le matin au cours du repas.

Arrêt du traitement

Le rythme de sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.

Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Lors du sevrage, l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.

Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance.

Lors de la décroissance des doses (cure prolongée) : à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisonne lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope. Si une corticothérapie doit être maintenue à une dose inférieure à 5 mg d'équivalent prednisonne par jour, il est possible d'y adjoindre une petite dose d'hydrocortisone pour atteindre un équivalent d'hydrocortisone de 20 à 30 mg par jour. Lorsque le patient est seulement sous hydrocortisone, il est possible de tester l'axe corticotrope par des tests endocriniens. Ces tests n'éliminent pas à eux seuls, la possibilité de survenue d'insuffisance surrénale au cours d'un stress.

Sous hydrocortisone ou même à distance de l'arrêt, le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter la posologie habituelle ou de reprendre un traitement substitutif (par exemple 100 mg d'hydrocortisone en intramusculaire toutes les 6 à 8 heures) en cas de stress : intervention chirurgicale, traumatisme, infection.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes : (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale).

- Tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiées (voir rubrique 4.1) non contrôlé par un traitement spécifique,
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatite, herpès, varicelle, zona).
- Etats psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé. En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.
- La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures, des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systémique

avant la corticothérapie. Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écartier toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses. En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

- L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.
- Ce médicament est déconseillé en association avec le sultopride, l'acide acétylsalicylique (pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou un vaccin vivant atténué (voir rubrique 4.5).
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase

Précautions d'emploi

- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles. La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.
- Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.
- L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.
- Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments hypokaliémiants

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Associations déconseillées

(voir rubrique 4.4)

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Vaccins vivants atténués

Risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Acide acétylsalicylique

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) : Majoration du risque hémorragique.

+ Anticoagulants oraux

Avec les glucocorticoïdes utilisés par voie générale et rectale :

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8^{ème} jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

+ Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV, tétracosactide)

Risque majoré d'hypokaliémie.

Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants

Augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes.

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

+ Isoniazide

Décrit pour la prednisolone : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide.

Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes.

Surveillance clinique et biologique.

+ Médicaments donnant des torsades de pointes sauf sultopride (voir associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol),

bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes.

Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone)

Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes.

Prendre les topiques gastro-intestinaux, antiacides ou le charbon à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou $< 3g$ par jour) :

Majoration du risque hémorragique.

+ Antihypertenseurs

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro- intestinale.

+ Fluoroquinolones

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques, nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né. En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

• **Désordres hydro-électrolytiques** :

Hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.

• **Troubles endocriniens et métaboliques** :

Syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie cortico-surrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète sucré latent, arrêt de la croissance chez l'enfant parfois, irrégularités menstruelles.

• **Troubles musculosquelettiques** :

Atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protéidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.

• **Troubles digestifs** :

Ulcères gastro-duodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestive, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.

• **Troubles cutanés** :

Erythème, acné, purpura, ecchymoses, hypertrichose, retard de cicatrisation.

• **Troubles neuropsychiques** :

○ fréquemment : euphorie, insomnie, excitation ;

○ rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (voie générale ou intrathécale) ;

○ état dépressif à l'arrêt du traitement.

• **Troubles oculaires** :

Certaines formes de glaucome et de cataracte.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

GLUCOCORTICOÏDE - USAGE SYSTEMIQUE (H: Hormones non sexuelles)

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques incluant la méthyprednisolone sont utilisés principalement pour leurs effets anti-inflammatoires; à fortes doses ils diminuent la réponse immunitaire; leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 2 heures.

La demi-vie plasmatique est comprise entre 2,5 et 3,5 heures.

Le métabolisme est hépatique.

L'élimination est à la fois urinaire et biliaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, saccharose, paraffine liquide, stéarate de calcium, amidon de maïs.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ou 40 comprimés sous film thermosoudé (Aluminium).

20, 40 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25, avenue du Docteur Lannelongue
75014 Paris

Fabricant

PFIZER ITALIA S.R.L.

LOCALITÀ MARINO DEL TRONTO
63100 ASCOLI PICENO (AP)
ITALIE

Numéro de l'autorisation de mise sur le marché en Tunisie : 6530052

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE DANS LE PAYS TITULAIRE DE L'AMM

juillet 2015.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.