



Depo-Medrol 80 mg/2 ml

Suspension Injectable, boîte d'une seringue pré-remplie

Acétate de méthyprednisolone

Date : 12/2024, V0.10

Marché de référence : Belgique

Tunisie

Mentions Légales Longues

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Depo-Medrol 80 mg/2 ml Suspension Injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'acétate de méthylprednisolone.

Depo-Medrol 80 mg/2 ml contient 80 mg d'acétate de méthylprednisolone dans 2 ml de suspension injectable (40 mg/ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable stérile pour usage unique.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Celles de la corticothérapie injectable

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

A. Administration pour une action systémique

La dose administrée par voie intramusculaire varie en fonction de la sévérité de l'affection à traiter. Si un effet de longue durée est souhaité, la dose hebdomadaire à administrer en une seule injection intramusculaire sera calculée en multipliant la dose orale quotidienne par 7.

La dose doit être ajustée individuellement suivant la sévérité de l'affection et la réponse du patient. En règle générale, la durée du traitement doit être maintenue aussi courte que possible. Une surveillance médicale s'impose.

L'hormonothérapie est instaurée comme appoint et non comme substitution au traitement conventionnel. Lorsque le médicament a été administré pendant plusieurs jours, la dose doit être réduite ou le traitement doit être progressivement arrêté. Lors de l'interruption d'un traitement chronique, une surveillance médicale étroite est recommandée.

La sévérité et la durée escomptée de l'affection ainsi que la réponse du patient au médicament constituent les principaux facteurs pour la détermination de la dose. En cas de rémission spontanée d'une affection chronique, le traitement doit être suspendu. Lors d'un traitement chronique, des tests de laboratoire de routine (analyse d'urine, glycémie deux heures après les repas, tension artérielle, poids corporel et radiographie du thorax) doivent être effectués régulièrement. Chez les patients qui ont souffert d'un ulcère gastrique ou d'une dyspepsie sévère, une radiographie de la partie supérieure du système gastro-intestinal est souhaitable.

Chez des patients souffrants du syndrome adrénogénital, une seule injection intramusculaire de 40 mg toutes les deux semaines peut être indiquée. La dose d'entretien hebdomadaire administrée

par voie intramusculaire aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde varie de 40 à 120 mg. La dose habituelle pour les patients souffrant de lésions dermatologiques et soulagés par une corticothérapie systémique, se situe entre 40 et 120 mg d'acétate de méthylprednisolone administré par voie intramusculaire pendant une à quatre semaines. Dans la dermatite aiguë sévère due à Rhus toxicodendron, une amélioration peut intervenir en 8 à 12 heures après l'injection intramusculaire d'une seule dose de 80 à 120 mg. Dans la dermatite de contact chronique, il est parfois nécessaire de répéter l'injection après 5 à 10 jours. Dans la dermatite séborrhéique, une dose hebdomadaire de 80 mg peut suffire pour atténuer les symptômes.

Les patients asthmatiques sont soulagés en 6 à 48 heures après l'administration par voie intramusculaire d'une dose de 80 à 120 mg ; ce soulagement peut persister pendant plusieurs jours et même jusqu'à deux semaines.

Lorsque l'affection s'accompagne de symptômes de stress, la posologie doit être augmentée. Si l'on souhaite une action hormonale rapide et d'intensité maximale, l'administration par voie intraveineuse du succinate sodique de méthylprednisolone, un produit très soluble, est recommandée.

B. Administration in situ pour effet local

Le traitement au Depo-Medrol ne rend pas inutiles les mesures conventionnelles généralement utilisées. Bien que cette méthode de traitement améliore les symptômes, elle ne produit en aucun cas la guérison et l'hormone n'a aucun effet sur la cause de l'inflammation.

Procédure

1. Arthrite rhumatoïde et ostéoarthrite

La dose pour administration intra-articulaire dépend de la taille de l'articulation et varie en fonction de la gravité de l'état du patient. Dans les cas chroniques, les injections peuvent être répétées à 1 à 5 semaines d'intervalle ou plus, en fonction du soulagement obtenu après la première injection. Le tableau suivant est donné à titre indicatif :

Taille de l'articulation	Exemples	Dose
Grande	Genoux Chevilles Epaules	20 à 80 mg
Moyenne	Coudes Poignets	10 à 40 mg
Petite	Métacarpophalangienne Interphalangienne Sternoclaviculaire Acromioclaviculaire	4 à 10 mg

Une connaissance approfondie de l'anatomie de l'articulation est souhaitable avant de pratiquer l'injection intra-articulaire. Pour obtenir un effet anti-inflammatoire optimal, il est important que l'injection soit faite dans l'espace synovial. Utilisant la même technique stérile que pour une ponction lombaire, une aiguille stérile de 20 à 24 G (sur une seringue vide) est rapidement introduite dans la cavité synoviale. Une infiltration de procaïne est facultative. L'aspiration de quelques gouttes de liquide articulaire indique que l'aiguille a effectivement pénétré dans la cavité articulaire. Le point d'injection de chaque articulation est déterminé par l'emplacement où la cavité synoviale est la plus superficielle et la plus dépourvue de gros vaisseaux et de nerfs. Lorsque l'aiguille est en place, la seringue aspirante est enlevée et remplacée par une seconde

seringue contenant la quantité voulue de Depo-Medrol. Une petite quantité de liquide synovial est aspirée afin de s'assurer que l'aiguille se trouve toujours dans l'espace synovial. Après l'injection, l'articulation est doucement mobilisée plusieurs fois pour aider à mélanger le liquide synovial et la suspension. Le site d'injection est alors recouvert d'un petit bandage stérile.

Les sites convenant pour l'injection intra-articulaire sont le genou, la cheville, le poignet, le coude, l'épaule, les articulations phalangiennes et coxo-fémorales. Il est souvent difficile de pénétrer dans l'articulation coxo-fémorale, il faut dès lors veiller à éviter tous les gros vaisseaux sanguins de la région. Les articulations ne convenant pas pour les injections sont celles qui sont anatomiquement inaccessibles, telles que les articulations spinales et les articulations sacro-iliaques, qui sont dépourvues de cavité synoviale. Les échecs de traitement sont généralement dus à une pénétration hors de la cavité synoviale. Une injection dans les tissus environnants n'apporte qu'un résultat peu ou pas favorable. Si des échecs se produisent alors que l'injection a bien été faite dans l'espace synovial (indiquée par l'aspiration de liquide), il est souvent vain de procéder à des injections répétées. Un traitement local ne modifie pas le processus de la maladie sous-jacente et doit être complété si possible par une physiothérapie et une correction orthopédique.

2. Bursite

La région entourant le site d'injection doit être soigneusement nettoyée et une infiltration est pratiquée au point d'injection à l'aide d'une solution de chlorhydrate de procaine à 1 %. Une aiguille de 20 à 24 gauge fixée à une seringue vide est insérée dans la bourse et le liquide est aspiré. L'aiguille est laissée en place et la seringue aspirante est remplacée par une petite seringue contenant la dose voulue. Après injection, l'aiguille est retirée et l'on applique un petit pansement.

3. Divers : ganglions, tendinite, épicondylite

Lors du traitement d'affections telles que la tendinite ou la ténosynovite, il faut veiller à injecter la suspension dans la gaine du tendon et non dans la substance du tendon. Le tendon peut être facilement palpé lorsqu'il est étiré. Lors du traitement de l'épicondylite, la région la plus douloureuse doit être soigneusement délimitée et la suspension doit être infiltrée dans cette région. Pour les ganglions des gaines de tendons, la suspension doit être directement injectée dans le kyste. Dans de nombreux cas, une seule injection entraîne une nette réduction de la taille du kyste et parfois même sa disparition.

En fonction de la sévérité de l'affection, la dose peut varier de 4 à 30 mg. Pour les affections récurrentes ou chroniques, des injections répétées peuvent s'avérer nécessaires.

Les précautions de stérilité d'usage doivent être observées pour chaque injection (application d'un antiseptique adéquat sur la peau).

4. Injections pour effet local en cas d'affections dermatologiques

Après un nettoyage approfondi à l'aide d'un antiseptique approprié tel que l'alcool à 70 %, on injecte 20 à 60 mg dans la lésion. En cas de lésions importantes il peut être nécessaire de répartir des doses comprises entre 20 et 40 mg en injections locales répétées. Il faut veiller à ne pas injecter des quantités qui pourraient causer une décoloration, car ceci peut provoquer une petite nécrose. Généralement une à quatre injections sont administrées. Les intervalles entre les injections varient selon le type de lésion et la durée de l'amélioration produite par la première injection.

C. Administration intrarectale

Des doses de 40 à 120 mg de Depo-Medrol, administrées sous forme de lavement à garder ou en goutte-à-goutte rectal trois à sept fois par semaine durant des périodes de deux semaines ou plus, se sont avérées être un appoint utile dans le traitement de certains patients atteints de colite ulcéreuse. L'état de nombreux patients peut être contrôlé par 40 mg de Depo-Medrol administrés dans 30 à 300 ml d'eau. Les mesures thérapeutiques classiques doivent évidemment être instaurées.

Population pédiatrique

Bien qu'une dose plus faible doit être administrée aux enfants et aux nourrissons, cette dose doit néanmoins être déterminée en fonction de la gravité de l'affection plutôt que de l'âge et du poids corporel.

Mode d'administration

- Intramusculaire
- Intra-articulaire, péri-articulaire, intrabursale ou dans les tissus mous
- Intralésionnelle
- Instillation intrarectale
- Intrasynoviale

Depo-Medrol ne peut être administré par d'autres voies que celles spécifiées dans la rubrique 4.2 (voir également la rubrique « Effets indésirables rapportés avec certaines voies d'administration contre-indiquées » de la rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Administration par voie intrathécale
- Administration par voie intraveineuse
- Administration par voie périurale
- Administration intranasale, ophtalmique ou en divers points d'injection (cuir chevelu, oropharynx, ganglion sphéno-palatin)
- Mycoses systémiques

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce produit ne convient pas pour administrer plusieurs doses. Après administration de la dose désirée, le reste de la suspension doit être jeté (voir rubrique 6.6).

Pour limiter l'atrophie dermique ou sous-dermique au maximum, il faut veiller à ne pas dépasser les posologies recommandées. Il faut si possible, procéder à de petites injections multiples dans la région de la lésion. La technique d'injection intra-articulaire et intramusculaire doit aussi inclure des précautions pour prévenir l'injection ou l'infiltration dermique. L'injection dans le muscle deltoïde doit être évitée en raison d'une importante incidence d'atrophie sous-cutanée.

Des événements indésirables sévères ont été rapportés en association avec les voies d'administration contre-indiquées suivantes: intrathécale/périurale, intranasale, ophtalmique et administration en divers points d'injection (voir rubrique 4.8). Des mesures appropriées doivent être prises pour éviter l'injection intravasculaire.

Usage intra-articulaire

En cas d'injection intra-articulaire et/ou d'autres administrations locales, une technique stérile stricte est indispensable pour prévenir les infections iatrogènes.

Après administration intra-articulaire de corticostéroïdes, il faut éviter une mobilisation excessive des articulations ayant présenté une amélioration des symptômes. A défaut, l'effet favorable des stéroïdes peut non seulement être réduit à néant, mais la lésion articulaire peut même être aggravée. Les injections dans des articulations instables ne sont pas recommandées. Des injections intra-articulaires répétées peuvent dans certains cas provoquer une instabilité articulaire. Une aggravation éventuelle peut être constatée radiographiquement. Il convient de lire soigneusement la notice de l'anesthésique et de prendre toutes les précautions nécessaires lorsqu'un anesthésique local est administré avant l'injection de Depo-Medrol.

Les précautions supplémentaires suivantes s'appliquent aux glucocorticoides administrés par voie parentérale

L'injection intrasynoviale de corticostéroïdes peut produire aussi bien des effets systémiques que des effets locaux.

Afin d'exclure toute possibilité d'infection, un examen approprié du liquide synovial est nécessaire. Une nette augmentation de la douleur accompagnée d'un gonflement local, d'une diminution de la mobilité articulaire, de fièvre et de malaise sont les symptômes possibles d'une arthrite aiguë suppurée. Si cette complication se produit et que le diagnostic de septicémie est confirmé, il faut interrompre le traitement local par injections de glucocorticostéroïdes et instaurer un traitement antimicrobien approprié.

Il faut éviter l'injection locale de stéroïdes dans le cas d'infections articulaires préexistantes.

Il ne faut pas injecter de glucocorticoides dans les articulations instables. Une technique stérile est absolument nécessaire pour éviter les infections et la contamination.

Effets immunosuppresseurs/Sensibilité accrue aux infections

Les corticostéroïdes peuvent augmenter la sensibilité aux infections, masquer certains signes d'infection et pendant leur utilisation, de nouvelles infections peuvent se développer. Lors de l'utilisation de corticostéroïdes, il peut y avoir diminution de la résistance et incapacité à localiser l'infection. Des infections causées par des facteurs pathogènes, tels que virus, bactéries, champignons, protozoaires ou helminthes, à un endroit quelconque de l'organisme peuvent être associées à l'utilisation de corticostéroïdes, seuls ou en association avec d'autres substances immunosuppresseurs agissant sur l'immunité cellulaire, l'immunité humorale ou l'activité neutrophile. Ces infections peuvent être modérées ou sévères et parfois fatales. Plus la dose de corticoïdes augmente, plus les complications infectieuses sont fréquentes.

Ne pas utiliser les voies d'administration intra-synoviale, intrabursale ou intratendineuse pour un effet local en cas d'infection aiguë. L'administration intramusculaire ne peut être envisagée qu'après avoir instauré un traitement antimicrobien adéquat.

Les personnes sous médicaments supprimant le système immunitaire, sont plus sensibles aux infections que les individus sains. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des conséquences plus graves, voire fatales, chez les enfants ou les adultes non immunisés sous corticostéroïdes.

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués n'est pas recommandée chez des patients recevant des doses immunosuppresseurs de corticostéroïdes. Les vaccins inactivés et les vaccins biogénétiques peuvent par contre être administrés chez ces patients; la réaction thérapeutique à ces vaccins peut cependant diminuer ou ces vaccins peuvent même être inefficaces. Chez les patients qui reçoivent des doses non-immunosuppresseurs de corticostéroïdes, les vaccinations nécessaires peuvent être pratiquées.

L'utilisation de Depo-Medrol en cas de tuberculose active doit être limitée aux cas de tuberculose fulminante ou disséminée, dans lesquels le corticostéroïde est associé à un traitement antituberculeux adéquat. Une surveillance étroite des patients souffrant de tuberculose latente ou présentant une réaction tuberculique positive s'impose, car une corticothérapie peut entraîner une réactivation de la maladie. Durant des corticothérapies prolongées, ces patients doivent recevoir un traitement chimioprophylactique.

L'apparition d'un sarcome de Kaposi a été rapportée chez des patients traités aux corticostéroïdes. L'arrêt des corticostéroïdes peut induire une rémission clinique.

Le rôle des corticostéroïdes dans le choc septique a été controversé, les premières études rapportant à la fois des effets bénéfiques et des effets nocifs. Plus récemment, il a été suggéré que l'administration complémentaire de corticostéroïdes pourrait être bénéfique aux patients en état de choc septique établi qui sont atteints d'insuffisance surrénalienne. Cependant, leur utilisation en routine en cas de choc septique n'est pas recommandée. Une revue systématique des traitements de courte durée par corticostéroïdes à doses élevées n'était pas favorable à leur utilisation. Toutefois, les méta-analyses et une revue suggèrent que des traitements plus longs (5-11 jours) de corticostéroïdes à faibles doses pourraient réduire le taux de mortalité, en particulier chez les patients présentant un choc septique nécessitant un traitement vasopresseur.

Effets sur le système immunitaire

Des réactions allergiques peuvent survenir. De rares cas de réactions anaphylactiques chez des patients traités par des glucocorticoïdes par voie parentérale ont été rapportés, dès lors des mesures de précaution appropriées doivent être prises avant l'administration, surtout lorsque le patient a déjà présenté des antécédents d'allergie à ces médicaments.

Effets endocriniens

Chez des patients traités aux corticostéroïdes et sujets à un stress inhabituel, une augmentation de la posologie de corticostéroïdes à action rapide est indiquée avant, pendant et après la situation de stress. L'administration prolongée de doses pharmacologiques de corticostéroïdes peut entraîner une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) (insuffisance corticosurrénalienne secondaire). Le degré et la durée de l'insuffisance corticosurrénalienne générée varie selon les patients et dépend de la posologie, la fréquence, l'heure d'administration et la durée de la corticothérapie. Cet effet peut être réduit en administrant le traitement un jour sur deux.

En outre, une insuffisance surrénalienne aiguë d'issue fatale peut survenir en cas d'arrêt brutal des glucocorticoïdes. Une insuffisance corticosurrénalienne secondaire d'origine médicamenteuse peut donc être limitée par une réduction progressive de la dose. Ce type d'insuffisance relative pouvant persister pendant des mois après l'arrêt du traitement, une hormonothérapie doit être réinstaurée lors de toute situation de stress survenant au cours de cette période.

Un « syndrome de sevrage » des stéroïdes, apparemment sans rapport avec une insuffisance corticosurrénalienne, peut également apparaître en cas d'arrêt brutal des glucocorticoïdes. Il comprend notamment les symptômes suivants : anorexie, nausée, vomissement, léthargie, céphalées, fièvre, douleur articulaire, desquamation, myalgie, perte de poids et/ou hypotension. Ces effets sont probablement dus au changement soudain de concentration de glucocorticoïdes plutôt qu'aux taux bas de corticostéroïdes.

Les glucocorticoïdes pouvant déclencher ou aggraver un syndrome de Cushing, il convient de les éviter chez les patients atteints de la maladie de Cushing.

L'effet des corticostéroïdes est accru chez les patients atteints d'hypothyroïdie.

La paralysie périodique thyrotoxique (PPT) peut survenir chez les patients présentant une hyperthyroïdie et une hypokaliémie induite par la méthylprednisolone. Une PPT doit être suspectée chez les patients traités par méthylprednisolone présentant des signes ou symptômes de faiblesse musculaire, en particulier chez les patients présentant une hyperthyroïdie. En cas de suspicion de PPT, le taux sanguin de potassium doit être immédiatement contrôlé et doit faire l'objet d'une prise en charge adéquate afin d'assurer un retour à la normale de la kaliémie.

Métabolisme et nutrition

Les corticostéroïdes, y compris la méthylprednisolone, peuvent augmenter la glycémie, aggraver un diabète préexistant et prédisposer les personnes sous corticothérapie prolongée au diabète sucré.

Effets psychiatriques

Au cours d'une corticothérapie, des troubles psychiques peuvent survenir ; allant de l'euphorie, de l'insomnie, de l'humeur instable, des troubles de la personnalité et de la dépression sévère jusqu'aux phénomènes psychotiques manifestes. De même, une instabilité émotionnelle ou des tendances psychotiques existantes peuvent être exacerbées par les corticostéroïdes.

Des réactions indésirables psychiatriques potentiellement sévères peuvent survenir avec les stéroïdes systémiques. Les symptômes apparaissent généralement dans les jours ou les semaines qui suivent le début du traitement. La plupart des réactions disparaissent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, bien qu'elles nécessitent parfois un traitement spécifique. Des effets psychologiques ont été signalés lors de l'arrêt des corticostéroïdes ; leur fréquence est indéterminée. Les patients/le personnel soignant doivent être encouragés à consulter un médecin en cas d'apparition de symptômes psychologiques chez le patient, en particulier en cas de suspicion d'une humeur dépressive ou d'idées suicidaires. Les patients/le personnel soignant doivent être vigilants afin de détecter l'apparition de troubles psychiatriques éventuels pendant ou juste après une réduction de la dose/l'arrêt des stéroïdes systémiques.

Effets sur le système nerveux

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant de troubles épileptiques.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de myasthénie grave (voir également le paragraphe sur la myopathie à la rubrique 4.4 : Effets musculo-squelettiques).

Des cas de lipomatose épidurale ont été rapportés chez des patients sous corticostéroïdes, généralement lors d'une utilisation à long terme à doses élevées.

Effets oculaires

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut provoquer une cataracte sous-capsulaire postérieure et une cataracte nucléaire (en particulier chez les enfants), une exophtalmie ou une augmentation de la pression intraoculaire susceptible d'entraîner un glaucome avec lésion possible des nerfs optiques, et peut favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires.

En raison du risque de perforation de la cornée, les glucocorticoïdes seront administrés avec prudence en cas d'herpès simplex oculaire ou de zona avec symptômes ophtalmiques.

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un

glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

La corticothérapie a été associée à une chorioretinopathie séreuse centrale susceptible d'entraîner un décollement de la rétine.

Effets cardiaques

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sur le système cardiovasculaire, tels que la dyslipidémie et l'hypertension, peuvent prédisposer les patients traités présentant des facteurs de risque cardiovasculaire à des effets cardiovasculaires supplémentaires en cas de traitement prolongé à doses élevées. Les corticostéroïdes doivent donc être utilisés judicieusement chez ces patients en étant attentif à la modification des risques et à la nécessité éventuelle d'une surveillance cardiaque supplémentaire.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive, les corticostéroïdes systémiques doivent être utilisés avec prudence et uniquement en cas de nécessité absolue.

Effets vasculaires

Des thromboses, y compris des thromboembolies veineuses, ont été rapportées avec la prise de corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients qui présentent des troubles thromboemboliques ou qui y sont prédisposés.

Effets gastro-intestinaux

Des doses élevées de corticostéroïdes peuvent entraîner une pancréatite aiguë.

Il n'existe aucun consensus général sur la responsabilité des corticostéroïdes proprement dits dans les ulcères peptiques survenus pendant le traitement ; néanmoins, un traitement par glucocorticoïdes peut masquer les symptômes d'un ulcère peptique de sorte qu'une perforation ou une hémorragie peuvent se produire sans douleur significative. Le traitement par glucocorticoïdes peut masquer une péritonite ou d'autres signes ou symptômes associés à des troubles intestinaux tels qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite. Le risque de développer des ulcères gastro-intestinaux augmente en cas d'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence en cas de colite ulcéraire non spécifique s'il y a risque de perforation imminente, d'abcès ou d'autre infection pyogène. Il faut également être prudent en cas de diverticulite, d'anastomose intestinale récente, d'ulcère peptique actif ou latent, lorsque les stéroïdes sont utilisés en traitement direct ou d'appoint.

Effets hépatobiliaires

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse incluant des hépatites aiguës ou l'augmentation des enzymes hépatiques peuvent être une conséquence de l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse en traitement intermittent cyclique (en général à une dose initiale ≥ 1 g/jour). De rares cas d'hépatotoxicité ont été rapportés. Le délai d'apparition peut être de plusieurs semaines ou plus. Dans la majorité des études de cas, la résolution des effets indésirables a été observée après arrêt du traitement. Une surveillance adéquate est par conséquent requise.

Effets musculo-squelettiques

Une myopathie aiguë a été rapportée avec l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes, le plus souvent chez des patients atteints de troubles de la transmission neuromusculaire (p. ex., myasthénie grave) ou sous traitement concomitant par anticholinergiques, tels que les paralysants neuromusculaires (p. ex., pancuronium). Cette myopathie aiguë est généralisée, peut toucher les muscles oculaires et respiratoires et entraîner une quadriparésie. Des élévations de la créatine kinase

sont possibles. Un rétablissement ou une amélioration clinique après l'arrêt des corticostéroïdes peut prendre des semaines voire des années.

L'ostéoporose est un effet indésirable fréquent mais rarement reconnu associé à l'utilisation prolongée de fortes doses de glucocorticoïdes.

Affections rénales et urinaires

La prudence est requise chez les patients souffrant de sclérose systémique, car une incidence accrue de crise rénale sclérodermique a été signalée avec les corticostéroïdes, y compris la méthylprednisolone.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Investigations

Des doses moyennes et importantes d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent entraîner une élévation de la tension artérielle, une rétention hydrique et sodée et une augmentation de l'excrétion de potassium. Ces effets sont moins susceptibles d'apparaître avec les dérivés synthétiques, sauf lors de l'administration de fortes doses. Un régime pauvre en sel et des compléments de potassium peuvent être nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Les corticostéroïdes systémiques ne sont pas indiqués et ne doivent donc pas être utilisés pour le traitement de lésions cérébrales traumatiques. Une étude multicentrique a révélé une augmentation de la mortalité à 2 semaines et à 6 mois après la lésion chez des patients ayant reçu du succinate sodique de méthylprednisolone, par comparaison avec ceux ayant reçu un placebo. Une relation de causalité avec le traitement par succinate sodique de méthylprednisolone n'a pas été établie.

Autres

La prudence est de rigueur en cas de corticothérapie prolongée chez les personnes âgées en raison du risque accru d'ostéoporose, ainsi que de rétention liquidienne pouvant entraîner une hypertension.

Les complications du traitement aux glucocorticoïdes dépendent de l'importance de la dose et de la durée du traitement. Par conséquent il faut, pour chaque cas individuel, évaluer les risques vis-à-vis des effets bénéfiques attendus afin de déterminer la dose, la durée du traitement et le schéma d'administration (administration journalière ou intermittente).

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes (voir rubrique 4.5).

L'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec prudence chez les patients sous corticostéroïdes.

Lors de l'interprétation d'un certain nombre de tests et paramètres biologiques (notamment les tests cutanés et le dosage des hormones thyroïdiennes), il faut tenir compte de la corticothérapie.

Une crise de phéochromocytome, qui peut être fatale, a été rapportée après l'administration de corticostéroïdes systémiques. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients avec suspicion de phéochromocytome ou phéochromocytome identifié qu'après une évaluation bénéfice/risque appropriée.

Dans l'expérience post-commercialisation, un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez des patients atteints de tumeurs malignes, y compris des hémopathies malignes et des tumeurs solides, suite à l'utilisation de corticostéroïdes systémiques seuls ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Les patients à haut risque de SLT, tels que les patients avec des tumeurs qui ont un taux de prolifération élevé, une charge tumorale élevée et une sensibilité élevée aux agents cytotoxiques, doivent être étroitement surveillés et des précautions appropriées doivent être prises.

Information sur les excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 80 mg/2 ml, c.-à.-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Population pédiatrique

La croissance et le développement des nourrissons et des enfants sous corticothérapie prolongée doivent être observés attentivement. Chez les enfants qui reçoivent un traitement prolongé de glucocorticoïdes en dose quotidienne fractionnée, une interruption de la croissance peut survenir. Un tel schéma thérapeutique doit être réservé aux indications les plus graves.

Les nourrissons et enfants sous corticothérapie prolongée sont exposés à un risque particulier d'augmentation de la tension intracrânienne.

Des doses élevées de corticostéroïdes peuvent entraîner une pancréatite chez l'enfant.

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

La méthylprednisolone, un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), est essentiellement métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Le CYP3A4 est l'enzyme dominante de la sous-famille CYP majoritairement présente dans le foie de l'adulte. Il catalyse la 6 β -hydroxylation des stéroïdes, l'étape métabolique de phase I essentielle pour les corticostéroïdes tant endogènes que synthétiques. De nombreux autres composés sont également des substrats du CYP3A4 ; certains d'entre eux (tout comme d'autres médicaments) modifient le métabolisme des glucocorticoïdes par induction (régulation positive) ou inhibition de l'enzyme CYP3A4.

Les INHIBITEURS DU CYP3A4, comme le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine et le jus de pamplemousse, réduisent généralement la clairance hépatique et accroissent la concentration plasmatique de la méthylprednisolone. En présence d'un inhibiteur du CYP3A4, il peut être nécessaire de réduire la dose de méthylprednisolone afin d'éviter une toxicité liée aux stéroïdes.

Les INDUCTEURS DU CYP3A4, comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, augmentent généralement la clairance hépatique et diminuent la concentration plasmatique de la méthylprednisolone. En présence d'inducteur du CYP3A4, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de méthylprednisolone pour obtenir l'effet escompté.

En présence d'un autre substrat du CYP3A4, la clairance hépatique de la méthylprednisolone peut être affectée; la posologie doit donc être ajustée en conséquence. Il est possible que les effets indésirables associés à l'utilisation de ces médicaments en monothérapie puissent se produire plus souvent lors de leur combinaison.

La méthylprednisolone interagit également avec quelques médicaments sans lien avec la métabolisation par CYP3A4.

Interactions/effets importants du médicament ou de la substance avec la méthylprednisolone

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction ou effet
Antibactériens - ISONIAZIDE	INHIBITEUR DU CYP3A4. Il existe en outre un effet potentiel de la méthylprednisolone augmentant le taux d'acétylation et la clairance de l'isoniazide.
Antibiotiques, antituberculeux - RIFAMPICINE	INDUCTEUR DU CYP3A4
Anticoagulants (oraux)	L'effet de la méthylprednisolone sur les anticoagulants oraux est variable. Des rapports mentionnent aussi bien la diminution que l'augmentation des effets des anticoagulants en administration concomitante avec les corticostéroïdes. Par conséquent, il faut contrôler les indices de coagulation afin de conserver les effets anticoagulants souhaités.
Anticonvulsivants - CARBAMAZÉPINE	INDUCTEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT)
Anticonvulsivants - PHÉNOBARBITAL - PHÉNYTOÏNE	INDUCTEURS DU CYP3A4
Anticholinergiques - PARALYSANTS NEUROMUSCULAIRES	Les corticostéroïdes peuvent influencer l'action des anticholinergiques. 1) Une myopathie aiguë a été observée lors de l'administration concomitante de fortes doses de corticostéroïdes et d'anticholinergiques, tels que les paralysants neuromusculaires (voir rubrique 4.4: Effets musculo-squelettiques, pour plus d'informations). 2) Un antagonisme des effets bloquants neuromusculaires du pancuronium et du vécuronium a été rapporté chez les patients prenant des corticostéroïdes. Cette interaction pourrait se produire avec tous les paralysants neuromusculaires compétitifs.
Inhibiteurs des cholinestérases	Les stéroïdes peuvent réduire les effets des inhibiteurs des cholinestérases (comme la néostigmine ou la pyridostigmine) dans la myasthénie grave et déclencher une crise de myasthénie.
Antidiabétiques	Étant donné que les corticostéroïdes peuvent augmenter la glycémie, il peut être nécessaire d'ajuster les doses d'agents antidiabétiques.
Antiémétiques - APRÉPITANT - FOSAPRÉPITANT	INHIBITEURS DU CYP3A4 (et SUBSTRATS)
Antifongiques - ITRACONAZOLE - KETOCONAZOLE	INHIBITEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT)

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction ou effet
Antiviraux INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH	INHIBITEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT) 1) les inhibiteurs de la protéase du VIH, tels que l'indinavir et le ritonavir, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de corticostéroïdes. 2) les corticostéroïdes peuvent avoir un effet inducteur sur le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH entraînant une réduction des concentrations plasmatiques.
Potentialisateurs pharmacocinétiques - COBICISTAT	INHIBITEURS DU CYP3A4 Des potentialisateurs pharmacocinétiques inhibent l'activité du CYP3A4 résultant dans une diminution de la clairance hépatique et une augmentation de la concentration plasmatique des corticostéroïdes. Une adaptation de la dose de corticostéroïde peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).
Inhibiteur de l'aromatase - AMINOGLUTÉTHIMIDE	La suppression surrénalienne induite par l'aminoglutéthimide peut exacerber les changements endocriniens causés par un traitement prolongé aux glucocorticoïdes.
Antagonistes calciques - DILTIAZEM	INHIBITEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT)
Contraceptifs (oraux) -ÉTHINYLESTRADIOL/ NORÉTHINDRONE	INHIBITEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT)
- JUS DE PAMPLEMOUSSE	INHIBITEUR DU CYP3A4
Immunosuppresseurs - CICLOSPORINE	INHIBITEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT) 1) L'administration concomitante de ciclosporine et de méthylprednisolone provoque une inhibition réciproque de leur métabolisme, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'une ou des deux substances. Il est donc possible que les effets indésirables associés à l'utilisation de chaque médicament seul soient augmentés en cas d'administration concomitante. 2) Des convulsions ont été rapportées lors de l'administration concomitante de méthylprednisolone et de ciclosporine.
Immunosuppresseurs - CYCLOPHOSPHAMIDE - TACROLIMUS	SUBSTRAT DU CYP3A4
Antibiotiques macrolides - CLARITHROMYCINE - ÉRYTHROMYCINE	INHIBITEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT)
Antibiotiques macrolides - TROLÉANDOMYCINE	INHIBITEUR DU CYP3A4

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction ou effet
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) - Acide acétylsalicylique à haute dose	<p>1) En cas d'administration concomitante de corticostéroïdes et d'AINS, l'incidence des hémorragies et des ulcérations gastro-intestinales peut être augmentée.</p> <p>2) La méthylprednisolone peut augmenter la clairance de l'acide acétylsalicylique administré à doses élevées ce qui peut provoquer une baisse des taux sériques de salicylate. L'arrêt du traitement par la méthylprednisolone peut entraîner une augmentation des taux sériques de salicylate, ce qui pourrait entraîner un risque accru de toxicité du salicylate.</p> <p>3) En cas d'hypoprothrombinémie, il convient d'être prudent lors de l'utilisation d'acide acétylsalicylique pendant une corticothérapie</p>
Agents augmentant la perte de potassium	<p>En cas d'administration concomitante de corticostéroïdes et d'agents augmentant la perte de potassium (p. ex. les thiazides et apparentés, les diurétiques de l'anse), les patients doivent être surveillés de près pour éviter une hypokaliémie. Les associations de glucocorticoïdes et de diurétiques thiazidiques augmentent le risque d'intolérance au glucose. Il existe également un risque accru d'hypokaliémie en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'amphotéricine B, de xanthènes ou de bêta₂-mimétiques.</p>
Antibactériens - Quinolones	En cas d'administration simultanée de quinolones, le risque de tendinite augmente.
Antihypertenseurs	L'administration simultanée d'antihypertenseurs peut entraîner une perte partielle du contrôle de l'hypertension, car l'effet minéralocorticoïde du corticostéroïde peut entraîner une augmentation de la tension artérielle.
Glycosides cardiotoniques -DIGOXINE	La toxicité des glycosides cardiotoniques comme la digoxine et les produits apparentés peut augmenter en cas d'utilisation simultanée avec des corticostéroïdes car l'effet minéralocorticoïde peut induire une perte de potassium.
MÉTHOTREXATE	Le méthotrexate peut influencer l'effet de la méthylprednisolone par un effet synergique sur l'état pathologique. Ceci peut permettre une diminution de la dose de corticostéroïde.
Sympathicomimétiques	La méthylprednisolone peut augmenter la réponse aux sympathicomimétiques comme le salbutamol. Ceci peut augmenter l'efficacité mais aussi la toxicité potentielle des sympathicomimétiques.
PHENYLBUTAZONE	L'administration simultanée de phénylbutazone peut induire le métabolisme et ainsi réduire l'activité des corticoïdes.
Vaccins	L'administration de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Les vaccins inactivés et les vaccins obtenus par génie génétique peuvent par contre être administrés à ces patients, mais la réaction thérapeutique à ces vaccins peut être réduite ou même s'avérer inefficace. Chez les patients qui reçoivent des doses non-immunosuppressives de corticostéroïdes, les procédures d'immunisation nécessaires peuvent être entreprises (voir rubrique 4.4).

Dans le traitement des affections néoplasiques telles que la leucémie et les lymphomes, la méthylprednisolone est généralement utilisée en association avec des agents alkylants, des antimétabolites et des alcaloïdes de la pervenche.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe de données limitées sur l'utilisation d'acétate de méthylprednisolone chez la femme enceinte. Les corticostéroïdes ne semblent pas provoquer d'anomalies congénitales lorsqu'ils sont administrés à des femmes enceintes.

En l'absence d'études adéquates sur l'effet de l'acétate de méthylprednisolone sur la reproduction humaine, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque pour la mère et le fœtus.

Les corticostéroïdes traversent facilement le placenta. Une étude rétrospective a révélé une incidence accrue de faibles poids de naissance chez les nourrissons dont la mère était sous corticostéroïdes. Chez l'humain, le risque de faible poids de naissance semble lié à la dose et peut être minimisé en administrant des doses plus faibles de corticostéroïdes.

Les nouveau-nés, dont la mère a été traitée avec des grandes quantités de corticostéroïdes pendant la grossesse, seront étroitement surveillés afin de détecter des symptômes d'insuffisance surrénale, bien que l'insuffisance surrénale du nouveau-né semble rare chez les nourrissons exposés aux corticostéroïdes in utero.

Des cas de cataracte ont été observés chez des nourrissons dont la mère avait suivi une corticothérapie prolongée pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Si une corticothérapie de longue durée doit être interrompue pendant la grossesse (comme d'autres traitements chroniques), cette thérapie doit être arrêtée progressivement (voir rubrique 4.2). Dans certains cas (traitement de substitution dans l'insuffisance corticosurrénale, par exemple), il peut toutefois être nécessaire de poursuivre le traitement voire d'augmenter la dose.

Allaitement

Les corticostéroïdes sont excrétés dans le lait maternel.

Les corticostéroïdes excrétés dans le lait maternel peuvent interrompre la croissance et interférer avec la production de glucocorticoïdes endogènes chez les nourrissons allaités. Ce médicament ne doit être utilisé pendant l'allaitement qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque pour la mère et le nouveau-né.

Fertilité

Les études chez l'animal ont montré que les corticostéroïdes altèrent la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

L'effet des corticostéroïdes sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été systématiquement étudié. Des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses, des vertiges, des troubles de la vision et de la fatigue sont possibles après un traitement par corticostéroïdes. Le cas échéant, les patients ne doivent pas conduire ni utiliser des machines.

Bien que les troubles visuels fassent partie des effets secondaires rares, les patients qui conduisent des véhicules ou utilisent des machines doivent en être informés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables suivants sont typiques des corticostéroïdes systémiques. Des réactions d'hypersensibilité aux médicaments peuvent se produire au début du traitement. Des infections graves, parmi lesquelles des infections opportunistes, peuvent également se produire en cas de traitement par corticostéroïdes. Les autres effets indésirables médicamenteux sont les suivants : convulsion, fractures par tassement pathologiques et rachidiennes, ulcères peptiques avec perforation ou hémorragie, rupture d'un tendon, troubles psychiques ou psychotiques, troubles cushingoïdes, troubles de la tolérance au glucose, syndrome de sevrage des stéroïdes, hypertension, myopathie, glaucome, cataracte, rash, rétention liquidienne, douleur abdominale, nausée, céphalée et sensation vertigineuse.

Tableau des effets indésirables

Des effets indésirables généraux peuvent être observés. Ils surviennent rarement lors d'un traitement de très courte durée, mais doivent néanmoins être détectés soigneusement ; ceci est d'ailleurs inhérent à toute corticothérapie et n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé.

Les glucocorticoïdes tels que la méthylprednisolone peuvent avoir les effets indésirables généraux suivants :

Les effets indésirables suivants sont énumérés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et ordre de fréquence :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection opportuniste, infection, infection au site d'injection, péritonite*.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytose.
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde.
Affections endocriniennes	Syndrome cushingoïde, suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, syndrome de sevrage des stéroïdes.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose métabolique, lipomatose épidurale, rétention sodique, rétention liquidienne, alcalose hypokaliémique, dyslipidémie, troubles de la tolérance au glucose, augmentation des besoins en insuline (ou en hypoglycémifiants oraux chez les diabétiques), lipomatose, appétit augmenté (pouvant entraîner une prise de poids).
Affections psychiatriques	Troubles affectifs (comprenant humeur dépressive, humeur euphorique, labilité affective, dépendance psychologique, idées suicidaires), troubles psychotiques (dont manie, idée délirante, hallucination et schizophrénie), troubles mentaux, modification de la personnalité, état de confusion, anxiété, sautes d'humeur, anomalie du comportement, insomnie, irritabilité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système nerveux	Augmentation de la tension intracrânienne (avec œdème papillaire [hypertension intracrânienne bénigne]), crises convulsives, amnésie, trouble cognitif, sensation vertigineuse, céphalée.
Affections oculaires	Choriorétinopathie, rares cas de cécité associée à un traitement intralésionnel dans la région de la face et de la tête, cataracte, glaucome, exophtalmie, vision floue (voir rubrique 4.4).
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige.
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients prédisposés).
Affections vasculaires	Événements thrombotiques, hypertension, hypotension, bouffées congestives.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, hoquet persistant.
Affections gastro-intestinales	Ulcère peptique (avec possibilité de perforation et d'hémorragie de l'ulcère peptique), perforation intestinale, hémorragie gastrique, pancréatite, œsophagite ulcéreuse, œsophagite, douleur abdominale, distension abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissements.
Affections hépatobiliaires	Hépatite, augmentation des enzymes hépatiques (par ex. SGOT, SGPT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angio-œdème, hirsutisme, pétéchies, ecchymose, atrophie cutanée, érythème, hyperhidrose, stries cutanées, rash, prurit, urticaire, acné, hyperpigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire, myalgie, myopathie, atrophie musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, fracture pathologique, arthropathie neuropathique, arthralgie, retard de croissance, poussée de douleur post-injection (suite à des injections intra-articulaires, périarticulaires et dans la gaine tendineuse) ^a .
Affections des organes de reproduction et du sein	Règles irrégulières.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Abcès stérile, retard de cicatrisation, œdème périphérique, fatigue, malaise, réaction au point d'injection.
Investigations	Augmentation de la pression intra-oculaire, baisse de la tolérance aux glucides, kaliémie diminuée, calcium urinaire augmenté, phosphatase alcaline du sang augmentée, urée sanguine augmentée, suppression des réactions aux tests cutanés.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Rupture d'un tendon (en particulier du tendon d'Achille), fracture vertébrale par tassement.

*La péritonite peut être un signe ou symptôme précurseur d'un trouble gastro-intestinal tel qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite (voir rubrique 4.4).

^aN'est pas un terme privilégié MedDRA

Administration in situ

Le médicament est résorbé à partir du site d'administration vers la circulation générale, il convient donc de tenir suffisamment compte des effets indésirables généraux mentionnés ci-dessus.

En cas d'administration locale, une atrophie dermique et sous-dermique peut en outre se manifester. Bien que les cristaux des corticostéroïdes puissent inhiber les réactions inflammatoires dans la peau, leur présence peut provoquer une désintégration des éléments cellulaires et des modifications physiologiques de la substance fondamentale du tissu conjonctif. Les altérations dermiques et sous-dermiques qui en résultent peuvent provoquer des dépressions cutanées au niveau du site d'injection. L'ampleur de cette réaction dépend de la quantité de corticostéroïde injectée (voir rubrique 4.4). La régénération est le plus souvent complète quelques mois ou après l'absorption de tous les cristaux du corticostéroïde.

Effets indésirables rapportés avec certaines voies administration contre-indiquées:

Voie intrathécale/voie périurale : arachnoïdite, trouble gastro-intestinal fonctionnel /dysfonctionnement de la vessie, maux de tête, méningite, paraparésie/paraplégie, crises convulsives, troubles sensoriels. La fréquence de ces effets indésirables est indéterminée.

Voie intranasale

Troubles temporaires ou définitifs de la vision pouvant aller jusqu'à la cécité ; réactions allergiques ; rhinite.

Voie ophtalmique

Troubles temporaires ou définitifs de la vision pouvant aller jusqu'à la cécité ; augmentation de la pression intra-oculaire, inflammation oculaire et péri-oculaire et réactions allergiques, infections, résidu ou atrophie au site d'injection.

Divers endroits d'injection

(cuir chevelu, oropharynx, ganglion sphéno-palatin) : cécité.

Population pédiatrique

On s'attend à ce que la fréquence, le type et la sévérité pour la majorité des effets indésirables soient les mêmes que chez les adultes, sauf pour sautes d'humeur, anomalie du comportement et insomnie qui sont plus fréquents chez les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou via l'unité de pharmacovigilance de Pfizer Pharmaceuticals Tunisie.

4.9 Surdosage

Symptômes:

Il n'existe pas de syndrome clinique de surdosage aigu avec l'acétate de méthylprednisolone.

Gestion :

Les cas d'intoxication aiguë et/ou de décès suite à un surdosage de corticostéroïdes sont rares. En cas de surdosage, il n'existe aucun antidote spécifique; le traitement consiste à administrer des soins de soutien et à soulager les symptômes.

La méthylprednisolone est dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïdes, code ATC : H02AB04

Mécanisme d'action

Depo-Medrol est une suspension injectable stérile d'acétate de méthylprednisolone, un glucocorticoïde synthétique ayant une activité anti-inflammatoire, immunosuppressive et anti-allergique puissante et de longue durée ainsi qu'une activité anti-inflammatoire plus forte que la prednisolone. Il est également moins susceptible que cette dernière d'entraîner une rétention hydrique et sodique. Depo-Medrol peut être aussi bien administré par voie I.M. pour une action systémique prolongée, qu'in situ pour un traitement local. La longue durée d'action de Depo-Medrol s'explique par la libération ralentie du principe actif.

L'acétate de méthylprednisolone présente les propriétés générales du glucocorticoïde méthylprednisolone, mais est moins soluble et est métabolisé moins rapidement, ce qui explique sa longue durée d'action.

Les glucocorticoïdes diffusent à travers les membranes cellulaires et forment des complexes avec des récepteurs spécifiques dans le cytoplasme. Ces complexes pénètrent ensuite dans le noyau cellulaire, se fixent à l'ADN (chromatine) et stimulent la transcription de l'ARN messager et de la synthèse consécutive des protéines de diverses enzymes qui seraient finalement responsables des nombreux effets observés lors de l'utilisation systémique des glucocorticoïdes. Outre leur effet important sur le processus inflammatoire et immunitaire, les glucocorticoïdes influencent également le métabolisme des hydrates de carbone, des protéines et des lipides. Enfin, ils ont aussi un effet sur le système cardiovasculaire, les muscles du squelette et le système nerveux central.

- Effet sur le processus inflammatoire et immunitaire :

Les propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives et anti-allergiques des glucocorticoïdes sont à l'origine d'une part très importante de leurs applications thérapeutiques. Les principaux aspects de ces propriétés sont les suivants :

- diminution des cellules immuno-actives au niveau du foyer inflammatoire ;
- diminution de la vasodilatation ;
- stabilisation des membranes lysosomiales ;
- inhibition de la phagocytose ;
- diminution de la production de prostaglandines et de substances apparentées.

Une dose de 4,4 mg d'acétate de méthylprednisolone (4 mg de méthylprednisolone) a un effet glucocorticoïde (anti-inflammatoire) équivalent à une dose de 20 mg d'hydrocortisone.

La méthylprednisolone n'a qu'un effet minéralocorticoïde minimal (200 mg de méthylprednisolone sont équivalents à 1 mg de désoxycorticostérone).

- Effet sur le métabolisme des hydrates de carbone et des protéines :

Les glucocorticoïdes stimulent le catabolisme des protéines. Dans le foie, les acides aminés libérés sont convertis en glucose et en glycogène par le processus de la néoglucogenèse. L'absorption de glucose dans les tissus périphériques diminue, ce qui conduit à une hyperglycémie et une glycosurie, surtout chez les patients à prédisposition diabétique.

- Effet sur le métabolisme des lipides :

Les glucocorticoïdes ont une action lipolytique. Cette lipolyse est la plus prononcée au niveau des

membres. Ils ont également un effet sur la lipogénèse qui se manifeste surtout au niveau du tronc, du cou et de la tête. L'ensemble de ces effets se traduit par une redistribution des dépôts lipidiques.

Effets pharmacodynamiques

L'activité pharmacologique maximale des glucocorticoïdes est atteinte plus tard que les pics sériques, ce qui semble indiquer que la plupart des effets de ces substances ne reposent pas sur une action médicamenteuse directe, mais sur une modification de l'activité enzymatique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de méthylprednisolone est hydrolysé en sa forme active par les cholinestérases sériques. Chez l'homme, la méthylprednisolone forme une liaison faible avec l'albumine et la transcortine. Environ 40 à 90% du médicament sont liés. L'activité intracellulaire des glucocorticoïdes se traduit par une différence sensible entre la demi-vie plasmatique et la demi-vie pharmacologique. L'activité pharmacologique persiste après la disparition des taux plasmatiques mesurables.

La durée de l'activité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est très proche de la durée d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

Une injection I.M. de 40 mg/ml donne après environ $7,3 \pm 1$ heures (T_{max}) un pic sérique de méthylprednisolone d'environ $1,48 \pm 0,86$ $\mu\text{g}/100$ ml (C_{max}). La demi-vie est dans ce cas de 69,3 heures. Après l'administration I.M. d'une seule dose de 40 à 80 mg d'acétate de méthylprednisolone, l'axe HHS peut être inhibé pendant 4 à 8 jours.

L'injection intra-articulaire de 40 mg dans les deux genoux (dose totale de 80 mg) se traduit après 4 à 8 heures par un pic sérique de méthylprednisolone d'environ 21,5 $\mu\text{g}/100$ ml. Après injection intra-articulaire, la durée de l'inhibition de l'axe HHS et les taux sériques de méthylprednisolone démontrent que l'acétate de méthylprednisolone diffuse pendant environ 7 jours de l'articulation vers la circulation sanguine.

Le métabolisme de la méthylprednisolone s'effectue au niveau hépatique, de manière qualitativement similaire à celui du cortisol. Les principaux métabolites sont la 20-bêta-hydroxyméthylprednisolone et la 20-bêta-hydroxy-6-alpha-méthylprednisone. Les métabolites sont essentiellement excrétés dans l'urine sous forme de glucuronides, de sulfates et de composés non conjugués. Ces réactions de conjugaison s'effectuent principalement dans le foie et dans une certaine mesure dans les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, n'ont pas identifié de risque particulier. Les toxicités observées dans les études en administration répétée sont celles attendues lors d'une exposition continue à des stéroïdes corticosurréaliens exogènes.

Potentiel carcinogène:

La méthylprednisolone n'a pas été formellement évaluée dans les études de carcinogénicité sur des rongeurs. Des résultats variables ont été obtenus aux évaluations de carcinogénicité d'autres glucocorticoïdes chez des souris et des rats. Néanmoins, les données publiées indiquent que plusieurs glucocorticoïdes apparentés, notamment le budésone, le prednisolone et l'acétonide de triamcinolone, pouvaient augmenter l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires après administration par voie orale dans l'eau de boisson à des rats mâles. Ces effets cancérogènes sont apparus à des doses qui étaient moins élevées que les doses cliniques typiques en mg/m^2 .

Potentiel mutagène:

Aucun potentiel de mutations génétiques et chromosomiques n'a été mis en évidence lors d'études limitées menées sur des cellules bactériennes et de mammifères.

Toxicité sur la reproduction :

Il a été montré que les corticostéroïdes diminuent la fertilité lorsqu'ils sont administrés à des rats. Chez le rat, la corticostérone induit une diminution des bouchons séminaux, du nombre d'implantations et de fœtus vivants.

Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces après l'administration de doses équivalentes à la dose humaine. Dans les études sur la reproduction chez l'animal, les glucocorticoïdes, tels que la méthylprednisolone, se sont avérés induire des malformations (fente palatine, malformations squelettiques) et un retard de croissance intra-utérine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Macrogol 3350 ; Chlorure de myristyl-gamma-picoline ; Chlorure de sodium ; Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

60 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15 °C- 25 °C).

La date de péremption (mois/année) figure sur l'emballage après « EXP » (EXP = date de péremption).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Depo-Medrol 80 mg/2 ml Suspension Injectable (40 mg/ml) est disponible en boîtes contenant une seringue de 2 ml.

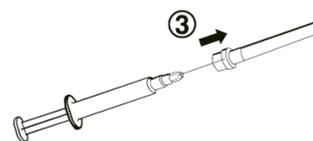
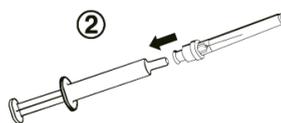
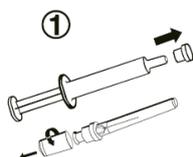
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant leur utilisation, les médicaments administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement afin de détecter la présence éventuelle de particules et une décoloration. L'application d'une technique aseptique stricte est indispensable pour prévenir des infections iatrogènes. Ce produit ne convient pas pour une administration par voie intraveineuse, intrathécale, périurale, intranasale, ophtalmique ou en divers points d'injection (cuir chevelu, oropharynx, ganglion sphéno-palatin). Ne pas utiliser ce flacon pour administrer plusieurs doses. Après administration de la dose désirée, le reste de la suspension doit être jeté.

Mode d'emploi de la seringue :

Bien agiter avant l'emploi pour obtenir une suspension uniforme.

1. Oter le capuchon
2. Placer l'aiguille sur la seringue
3. Enlever la gaine protectrice de l'aiguille. La seringue est prête à l'emploi.



Après l'emploi, la seringue doit être jetée et ne peut plus être réutilisée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DEPO-MEDROL 80 mg/ 2 ml Suspension Injectable (seringue) : 8013051

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de l'AMM : 04/02/2016

Date de dernier renouvellement : 04/02/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A

Médicament soumis à prescription médicale.