RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MEDROL 4 mg Comprimés
MEDROL PAK 4 mg Comprimés
MEDROL A 16 mg Comprimés
(méthylprednisolone)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la méthylprednisolone.
Chaque comprimé de Medrol 4 mg et Medrol PAK 4 mg contient 4 mg de méthylprednisolone.
Chaque comprimé de Medrol A16 mg contient 16 mg de méthylprednisolone.

Excipients à effet notoire:
Chaque comprimé de Medrol 4 mg et Medrol PAK 4 mg contient 80 mg de lactose monohydraté et 1,50 mg de saccharose.
Chaque comprimé de Medrol A16 mg contient 159 mg de lactose monohydraté et 2,80 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à usage oral.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique, sauf dans certains troubles endocriniens, où ils sont

administrés comme traitement de substitution.
MEDROL (méthylprednisolone) est indiqué dans les cas suivants:

TROUBLES NON ENDOCRINIENS

1. Affections rhumatismales
   Comme adjuvant pour une utilisation de courte durée (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de:

– **Arthrite psoriasique**
– Arthrite rhumatoïde, y compris la forme juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire)
– Spondylarthrite ankylosante
– Inflammations abarticulaires (bursite aiguë et subaiguë, ténosynovite aiguë aspécifique, épicondylite, par ex.)
– Arthrite aiguë (goutteuse, post-traumatique)
– Synovite en cas d'ostéoarthrite

2. Collagénoses
   Au cours d'une exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains cas de:

– Lupus érythémateux systémique
– Dermatomyosite systémique (polymyosite)
– Pseudopolyarthrite rhizomélique
– Artérite gigantocellulaire

3. Affections dermatologiques

– Pemphigus
– Dermatite herpétiforme bulleuse
– Erythème multiforme grave (syndrome de Stevens-Johnson)
– Dermatite exfoliative
– Mycosis fongoïde
– Psoriasis grave
– Dermatite séborrhéique grave

4. Etats allergiques
   Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne réagissant pas à des traitements conventionnels adéquats en cas de:

– Rhinite allergique saisonnière ou chronique
– Maladie sérique
– Asthme bronchique
– Allergie médicamenteuse
– Dermatite de contact
– Dermatite atopique

5. Affections oculaires
   Affections oculaires graves, aiguës et chroniques, de nature allergique et inflammatoire telles que:

– Ulcère cornéen marginal d'origine allergique
– Herpès zoster ophtalmique
– Inflammation du segment antérieur de l'œil
– Uvéite postérieure diffuse et choroïdite
– Ophtalmie sympathique
– Conjonctivite allergique
– Kératite
– Choriorétinite
– Névrite optique
– Iritis et iridocyclite

6. Affections respiratoires

– Sarcoïdose pulmonaire symptomatique
– Syndrome de Loeffler ne répondant pas au traitement classique
– Bérylliose
– Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec des tuberculostatiques adéquats
– Pneumonie d'aspiration

7. Troubles hématologiques

– Purpura thrombocytopénique idiopathique de l'adulte
– Thrombocytopénie secondaire de l'adulte
– Anémie hémolytique acquise (auto-immune)
– Erythroblastopénie
– Anémie hypoplasique congénitale

8. Affections néoplasiques
   Pour le traitement palliatif de:

– Leucémies et lymphomes de l'adulte
– Leucémies aiguës de l'enfant

9. Etats œdémateux

Pour induire une diurèse ou une rémission de la protéinurie en cas de syndrome néphrotique sans urémie, de type idiopathique ou consécutif au lupus érythémateux

10. Troubles gastro-intestinaux
Pour aider le patient à surmonter un épisode critique, en cas de:

– Colite ulcéreuse
– Maladie de Crohn

11. Système nerveux

– Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques
– Œdèmes associés à une tumeur cérébrale

12. Affections diverses

– Méningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, en association avec un traitement tuberculostatique adéquat.
– Trichinose avec complications neurologiques ou myocardiques
– Cardite rhumatismale aiguë

13. Transplantation d'organes

TROUBLES ENDOCRINIENS
– Insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire
(Pour ces indications, l'hydrocortisone ou la cortisone auront la préférence. Dans certains cas, les analogues de synthèse peuvent aussi être administrés à condition de les associer à un minéralocorticoïde. L'addition de minéralocorticoïdes est particulièrement importante chez l'enfant.)
– Hyperplasie surrénalienne congénitale
– Certaines formes graves de la thyroïdite subaiguë de De Quevrain
– Hypercalcémie associée au cancer

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie initiale de MEDROL comprimés se situe entre 4 mg et 48 mg de méthylprednisolone par jour, en fonction de l'affection traitée. Dans les cas peu sévères, des doses peu élevées suffisent généralement; alors que chez certains patients, des doses initiales plus importantes peuvent être nécessaires. Les situations cliniques dans lesquelles un traitement à doses élevées peut être indiqué sont l'œdème cérébral (200 mg à 1000 mg/jour), la transplantation d'organes (jusqu'à 7 mg/kg/jour), et la sclérose en plaques. Dans le traitement des exacerbations aiguës de la sclérose en plaques, l'efficacité des schémas thérapeutiques de méthylprednisolone par voie orale de 500 mg/jour pendant 5 jours ou de 1000 mg/jour pendant 3 jours a été démontrée. Si aucune réponse clinique satisfaisante n'est observée dans un délai raisonnable, le traitement au MEDROL doit être interrompu et un autre traitement adéquat doit être instauré. En cas d'interruption d'un traitement de longue durée, il est recommandé de diminuer graduellement les doses plutôt que d'arrêter brutalement le traitement. Lorsqu'une réponse favorable est observée, la dose d'entretien adéquate doit être déterminée en réduisant progressivement et régulièrement la dose initiale jusqu'à atteindre la dose d'entretien minimale efficace. La posologie du médicament doit être surveillée en permanence. Les situations dans lesquelles une adaptation de la posologie peut se révéler nécessaire sont:
– les modifications de l'état clinique suite à une rémission ou une exacerbation du processus morbide
– la réponse du patient au médicament
– le résultat de l'exposition du patient à des situations de stress n'ayant aucun lien direct avec l'affection traitée.
Dans ce dernier cas, il peut être nécessaire d'augmenter les doses de MEDROL pendant un certain temps, en tenant compte de l'état du patient. Il faut ici souligner que les besoins posologiques sont variables et doivent être adaptés sur base de la maladie traitée et de la réponse du patient.

Traitement alterné (prise un jour sur deux)
Le traitement alterné est un schéma d'administration des corticostéroïdes au cours duquel le double de la dose quotidienne habituelle est administré en une prise unique un matin sur deux. L'objectif de ce mode de traitement est de procurer au patient nécessitant un traitement prolongé à doses pharmacologiques les effets bénéfiques des corticoïdes tout en minimisant certains effets indésirables tels que l'inhibition hypophyso-surrénalienne, l'état Cushingoïde, les symptômes de sevrage corticoïde et l'inhibition de la croissance chez l'enfant.

Sujets âgés
Le traitement des sujets âgés, particulièrement à long terme, doit être planifié en tenant compte du risque de conséquences plus graves de corticostéroïdes chez les personnes âgées, notamment l'ostéoporose, le diabète, l'hypertension, la sensibilité aux infections et l'amincissement de la peau (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
La posologie chez les enfants doit être basé sur les principes de posologie chez les adultes (voir plus haut) et doit être ajustée en fonction de la gravité de la maladie et la réponse clinique. Le traitement doit être limité à la dose la plus faible nécessaire permettant d'atteindre une réponse favorable et à la plus courte durée possible. S'il faut interrompre l'administration du médicament après un traitement de longue durée, il est recommandé de diminuer graduellement les doses plutôt que d'arrêter le traitement soudainement.
Si possible, le traitement doit être administré en dose unique tous les deux jours (voir plus haut et la rubrique 4.4).

Mode d'administration
Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infections fongiques systémiques

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Groupes à risque particuliers

Les patients qui appartiennent aux groupes à risque suivants doivent être traités sous surveillance médicale étroite et pendant une durée aussi courte que possible: enfants, diabétiques, patients hypertendus, patients ayant des antécédents psychiatriques, patients souffrant d'herpès simplex ophtalmique ou de zona avec manifestations oculaires.

En règle générale, la durée du traitement doit être maintenue aussi courte que possible. En cas de traitement chronique, une surveillance médicale est recommandée (voir Posologie et mode d'administration). L'arrêt d'un traitement au long cours doit également être effectué sous surveillance médicale (arrêt progressif, évaluation de la fonction corticosurrénalienne). Les principaux symptômes d'insuffisance corticosurrénalienne sont l'asthénie, l'hypotension orthostatique et la dépression.

Effets immunosuppresseurs / Sensibilité accrue aux infections

Les corticostéroïdes peuvent augmenter la sensibilité aux infections, masquer certains signes d'infection, exacerber les infections existantes, augmenter le risque de réactivation ou d'exacerbation d'infections latentes et de nouvelles infections peuvent également survenir durant leur utilisation. 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 vers, à un endroit quelconque de l'organisme peuvent être associées à l'utilisation de corticostéroïdes, seuls ou en association avec d'autres substances immunosuppressives agissant sur l'immunité cellulaire, l'immunité humorale ou l'activité neutrophile. Ces infections peuvent être légères, mais peuvent aussi être sévères voire fatales dans certains cas.

Plus la dose de corticoïdes est élevée, plus le risque d'infection augmente.Surveillez le développement de l'infection et envisagez l'arrêt des corticostéroïdes ou une réduction de la dose si nécessaire.

Les personnes qui utilisent des immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections que les sujets sains. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent se révéler sévères voire fatales chez les enfants ou les adultes non immunisés qui utilisent des corticostéroïdes.

L'administration de vaccins à base de virus vivants, ou vivants atténués, n'est pas recommandée chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Les vaccins tués ou inactivés et les vaccins obtenus par génie génétique peuvent être administrés chez ces patients, mais la réponse thérapeutique à ces vaccins peut diminuer ou même s'avérer inefficace. Chez les patients qui reçoivent des doses non-immunosuppressives de corticostéroïdes, les procédures d'immunisation nécessaires peuvent être mises en œuvre.

L'utilisation des corticostéroïdes dans la tuberculose active doit être limitée aux cas de tuberculose fulminante ou disséminée dans lesquels le corticostéroïde est associé à un schéma antituberculeux approprié. Lors de l'administration de corticostéroïdes à des patients présentant une tuberculose latente ou une réaction tuberculinique positive, une surveillance attentive s'impose en raison du risque de réactivation de la maladie. Durant un traitement prolongé au moyen de corticostéroïdes, ces patients devraient recevoir une chimioprophylaxie.

L'apparition d'un sarcome de Kaposi a été rapportée chez des patients traités par corticostéroïdes. L'arrêt du traitement par corticostéroïdes peut résulter en une rémission clinique.

Le rôle des corticostéroïdes dans le choc septique a été controversé, les études préliminaires faisant état d'effets à la fois bénéfiques et nuisibles. Plus récemment, on a suggéré que l'administration complémentaire de corticostéroïdes pourrait être bénéfique aux patients en état de choc septique qui sont atteints d'insuffisance surrénalienne. Toutefois, leur utilisation de routine dans le choc septique n'est pas recommandée et une revue systématique a conclu que l'utilisation à court terme de corticostéroïdes à haute dose n'était pas indiquée. Des méta-analyses et une revue de la littérature suggèrent cependant qu'un traitement plus long (5-11 jours) de corticostéroïdes à faible dose pourrait réduire la mortalité, surtout chez les patients souffrant d'un choc septique nécessitant un traitement vasopresseur.

Affections du système immunitaire

Des réactions allergiques (p. ex. œdème de Quincke) sont possibles.

Etant donné que de rares cas de réactions cutanées et de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes se sont manifestés chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, toutes les précautions nécessaires devront être prises avant l'administration de ce produit, surtout lorsque le patient a déjà présenté des antécédents d'allergie à un médicament quelconque.

Ce médicament contient du lactose à base de lait de vache. La prudence est conseillée chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou suspectée au lait de vache ou à ses composants ou à d'autres produits laitiers, car il peut contenir des traces d'ingrédients laitiers.

Affections endocriniennes

Chez les patients sous corticothérapie soumis à un stress inhabituel, l'augmentation de la dose de corticostéroïdes à action rapide avant, pendant et après la situation stressante est indiquée.

L'utilisation de doses pharmacologiques de corticostéroïdes pendant des périodes prolongées peut entraîner une suppression hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (insuffisance corticosurrénalienne secondaire). Le degré et la durée de l'insuffisance adrénocorticale produite varient en

fonction des patients et dépendent de la dose, de la fréquence, du moment d'administration et de la durée du traitement par glucocorticoïdes. Cet effet peut être atténué par la prise du traitement un jour sur deux (voir rubrique 4.2).

De plus, l'arrêt brutal des glucocorticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénalienne aiguë, menant à une issue fatale.

L'insuffisance corticosurrénalienne produite par le médicament peut être minimisée par une réduction graduelle de la posologie. Ce type d'insuffisance relative peut se poursuivre plusieurs mois après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi un traitement hormonal doit être réinstauré dans toute situation de stress se produisant durant cette période.

Un «syndrome de sevrage» lié aux stéroïdes, visiblement sans rapport avec l'insuffisance corticosurrénale, peut également se produire après l'interruption brutale de glucocorticoïdes. Ce syndrome comprend des symptômes tels que: anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleurs articulaires, desquamation, myalgie, perte de poids, et/ou une hypotension. Il semblerait que ces effets sont dus au brusque changement de la concentration de glucocorticoïdes plutôt qu'à de faibles niveaux de corticostéroïdes.

Parce que les glucocorticoïdes peuvent produire ou aggraver un syndrome de Cushing, ils doivent être évités chez les patients qui présentent un tel syndrome.

Un effet accru des corticostéroïdes est observé chez les patients souffrant 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.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

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

Affections psychiatriques

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

Des effets indésirables psychiatriques potentiellement sévères peuvent se produire avec les stéroïdes systémiques (voir rubrique 4.8 Affections psychiatriques). Les symptômes se manifestent généralement quelques jours ou quelques semaines après le début du traitement. La plupart des réactions disparaissent après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, même si un traitement spécifique peut s'avérer nécessaire. Des effets psychologiques ont été signalés lors de l'arrêt de corticostéroïdes; leur fréquence n'est pas connue. Il faut encourager les patients/les soignants à consulter si des symptômes psychologiques apparaissent chez le patient, surtout si ce dernier semble dépressif ou avoir des idées suicidaires. Les patients/les soignants doivent être attentifs à d'éventuels troubles psychiatriques qui pourraient se produire pendant ou immédiatement après une réduction progressive/l'arrêt de stéroïdes systémiques.

Affections du système nerveux

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

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant de myasthénie grave (voir aussi le paragraphe sur la myopathie dans la rubrique Effets musculo-squelettiques).

Des cas de lipomatose épidurale ont été rapportés chez des patients sous corticothérapie, généralement à long terme et avec des doses élevées.

Affections oculaires

Les corticostéroïdes doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant un herpès simplex ophtalmique en raison d'une possibilité de perforation de la cornée.

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut conduire à une cataracte sous-capsulaire postérieure et à une cataracte nucléaire (surtout chez l'enfant), une exophtalmie ou une pression intra-oculaire élevée, pouvant entraîner un glaucome avec lésion possible des nerfs oculaires. La prise de glucocorticoïdes peut aussi favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires.

Des troubles visuels peuvent apparaitre 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 choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
La corticothérapie a été associée à une chorio-rétinopathie séreuse centrale, pouvant occasionner un décollement de la rétine.

Affections 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 traitements prolongés et d'utilisation de doses élevées. Par conséquent, les corticostéroïdes doivent être utilisés judicieusement chez ces patients et l'attention doit se porter sur la modification du risque et sur la nécessité d'une surveillance cardiaque supplémentaire. Un traitement à faible dose et alterné peut réduire l'incidence des complications de la corticothérapie.

Les corticostéroïdes systémiques doivent être utilisés avec prudence, et uniquement en cas de nécessité absolue, dans l'insuffisance cardiaque congestive.

Affections 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.

Les corticostéroides doivent être utilisés avec prudence chez les patients hypertendus.

Affections gastro-intestinales

Des doses élevées de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë.

La littérature n'est pas unanime quant à imputer aux corticostéroïdes la responsabilité de l'apparition d'ulcères peptiques en cours de traitement. Cependant, le traitement glucocorticoïde peut masquer les symptômes de l'ulcère peptique de telle sorte qu'une perforation ou une hémorragie peut se produire sans douleur significative. Un traitement par glucocorticoïde peut masquer une péritonite ou d'autres signes ou symptômes associés à des affections gastro-intestinales comme une perforation, une obstruction ou une pancréatite. L'utilisation concomitante de corticoïdes et d'AINS augmente le risque de développer un ulcère gastro-intestinal.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence en cas de colite ulcéreuse aspécifique s'il y a risque de perforation imminente, d'abcès ou autre infection pyogène, de diverticulite, d'anastomoses intestinales récentes ou d'ulcère peptique actif ou latent.

Affections hépatobiliaires

Des affections hépatobiliaires ont été rarement rapportées, et étaient réversibles dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement. Une surveillance adéquate est par conséquent requise.

Effets musculo-squelettiques

Une myopathie aiguë a été rapportée lors de l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes, la plupart du temps chez des patients souffrant de troubles de la transmission neuromusculaire (p. ex. myasthénie grave) ou chez des patients recevant un 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 peut entraîner une quadriparésie. Des élévations de la créatine kinase sont possibles. Il faut parfois attendre des semaines ou des années après l'arrêt des corticostéroïdes pour obtenir une amélioration ou une guérison clinique.

L'ostéoporose est un effet indésirable fréquent, mais rarement détecté, inhérent à l'utilisation prolongée de doses élevées 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 modérées et élevées d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent provoquer une hypertension artérielle, une rétention sodée et aqueuse et une excrétion accrue de potassium. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec les dérivés de synthèse, sauf à doses élevées. Un régime pauvre en sodium et un apport complémentaire de potassium peuvent s'avérer nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium.

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

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 montré une mortalité plus élevée à 2 semaines et à 6 mois après le traumatisme chez les patients ayant reçu du succinate sodique de méthylprednisolone par rapport au placébo. Une relation de causalité avec le traitement par succinate sodique de méthylprednisolone n'a pas été établie.

Autres

Étant donné que les complications du traitement aux glucocorticoïdes dépendent de l'importance de la dose et de la durée du traitement, l'évaluation bénéfice/risque sera effectuée pour chaque cas individuel en termes de posologie, de durée du traitement et de fréquence d'administration (administration journalière ou alternée).

Pour obtenir le contrôle de la maladie, la dose la plus faible possible doit être administrée et lorsque la réduction de la dose est possible, elle doit être progressive.

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, 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 en association avec des corticostéroïdes.

L'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux et de la méthylprednisolone peut augmenter le risque hémorragique. Des effets diminués des anticoagulants oraux ont également été rapportés. Chez les patients traités par des antagonistes de la vitamine K, une surveillance plus fréquente du temps de prothrombine (INR) est recommandée, notamment lors de l'instauration du traitement ou des ajustements posologiques de la méthylprednisolone (voir rubrique 4.5).

Une crise de phéochromocytome, qui peut être fatale, a été rapportée après 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.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Population pédiatrique

La croissance et le développement des nouveau-nés et des enfants qui reçoivent une corticothérapie prolongée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Chez les enfants qui reçoivent un traitement prolongé par glucocorticoïdes en doses quotidiennes fractionnées, une interruption de la croissance peut survenir. Ce schéma thérapeutique doit donc être réservé aux indications les plus urgentes. Cet effet indésirable est le plus souvent évité ou minimisé en administrant les glucocorticoïdes selon le schéma alterné (voir rubrique 4.2).

Les nourrissons et les enfants sous corticothérapie prolongée sont particulièrement à risque d'hypertension intracrânienne.

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

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

La méthylprednisolone est un substrat du cytochrome P450 (CYP) et est principalement métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Le CYP3A4 est l'enzyme dominante de la sous-famille de CYP la plus nombreuse dans le foie de l'humain adulte. Il catalyse la 6β-hydroxylation des stéroïdes, l'étape métabolique de phase I essentielle pour les corticostéroïdes endogènes et synthétiques. De nombreux autres composés sont aussi des substrats du CYP3A4, dont certains (de même que d'autres médicaments) ont montré qu'ils modifiaient 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, diminuent généralement la clairance hépatique et augmentent la concentration plasmatique de la méthylprednisolone. En présence d'un inhibiteur du CYP3A4, la dose de méthylprednisolone devra éventuellement être réduite pour éviter une toxicité liée aux stéroïdes.

Les INDUCTEURS DU CYP3A4, comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoine, augmentent généralement la clairance hépatique et diminuent la concentration plasmatique de la méthylprednisolone. En présence d'inducteur du CYP3A4, la dose de méthylprednisolone devra éventuellement être augmentée pour obtenir l'effet désiré.

En présence d'un autre substrat du CYP3A4, la clairance hépatique de la méthylprednisolone peut être affectée, ce qui nécessitera donc une adaptation correspondante de la dose. 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 aussi avec quelques autres médicaments sans lien avec la métabolisation par le CYP3A4.

Le tableau 1 fournit une liste et une description des interactions médicamenteuses et des effets les plus fréquents et/ou cliniquement importants observés avec la méthylprednisolone.
Tableau 1. Interactions/effets médicamenteux importants observés avec la méthylprednisolone

Classe ou type de médicament **- MÉDICAMENT ou SUBSTANCE**	**Interaction/Effet**
Antibiotique, Antituberculeux - RIFAMPICINE	INDUCTEUR DU CYP3A4
Anticoagulants oraux (Antagonistes de la vitamine K et non antagonistes de la vitamine K)	L'effet de l'utilisation concomitante de la méthylprednisolone et les anticoagulants oraux peut varier. Les corticoïdes peuvent autant réduire qu'augmenter les effets de ces anticoagulants lorsqu'ils sont administrés simultanément. Les taux de coagulation doivent donc être surveillés afin d'obtenir les effets anticoagulants désirés.
Anticonvulsivants - CARBAMAZEPINE	INDUCTEUR (ET SUBSTRAT) DU CYP3A4
Anticonvulsivants - PHENOBARBITAL - PHENYTOINE	INDUCTEURS DU CYP3A4

Anticholinergiques - PARALYSANTS NEUROMUSCULAIRES	Les corticostéroïdes peuvent influencer l'effet des anticholinergiques. 1) Une myopathie aiguë a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de doses élevées de corticostéroïdes et d'anticholinergiques, tels que les paralysants neuromusculaires. (Voir rubrique 4.4 Affections musculo-squelettiques, pour plus d'informations.) 2) Un antagonisme du blocage neuromusculaire induit par le pancuronium et le vécuronium a été rapporté chez des patients sous corticothérapie. Cette interaction peut survenir avec tous les paralysants neuromusculaires compétitifs.
Antidiabétiques - insuline - hypoglycémiants oraux	Les glucocorticoïdes peuvent accroître les besoins en insuline ou en hypoglycémiants oraux des diabétiques.
Antiémétiques - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBITEURS (ET SUBSTRATS) DU CYP3A4
Antifongiques - ITRACONAZOLE - KETOCONAZOLE	INHIBITEURS (ET SUBSTRATS) DU CYP3A4
Antiviraux - INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH	INHIBITEURS (ET SUBSTRATS) DU CYP3A4 1) Les inhibiteurs de la protéase, tels que l'indinavir et le ritonavir, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des corticostéroïdes. 2) Les corticostéroïdes peuvent induire le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH, ce qui peut donner lieu à 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).
Antagonistes calciques - DILTIAZEM	INHIBITEUR (ET SUBSTRAT) DU CYP3A4
Contraceptifs (oraux) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRONE	INHIBITEUR (ET SUBSTRAT) DU CYP3A4
- JUS DE PAMPLEMOUSSE	INHIBITEUR DU CYP3A4
Immunosuppresseurs - CICLOSPORINE	INHIBITEUR (ET SUBSTRAT) DU CYP3A4 1) L'utilisation concomitante de ciclosporine et de méthylprednisolone donne lieu à une inhibition réciproque du métabolisme, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'un ou des deux médicaments. Il est donc possible que les événements indésirables dus à l'utilisation de ces médicaments en monothérapie se produisent plus souvent lors de leur combinaison. 2) Des convulsions ont été rapportées lors de l'administration conjointe de méthylprednisolone et de ciclosporine.
Immunosuppresseurs - CYCLOPHOSPHAMIDE - TACROLIMUS	SUBSTRATS DU CYP3A4
Antibiotiques macrolides - CLARITHROMYCINE - ERYTHROMYCINE	INHIBITEURS (ET SUBSTRATS) DU CYP3A4
Antibiotiques macrolides - TROLEANDOMYCINE	INHIBITEUR DU CYP3A4
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) - Acide acétylsalicylique à haute dose	1) L'administration concomitante de corticostéroïdes et d'AINS peut augmenter l'incidence des hémorragies et des ulcères gastro-intestinaux. 2) La méthylprednisolone peut augmenter la clairance de l'acide acétylsalicylique à haute dose. Cette diminution des taux sériques de salicylés pourrait donner lieu à un risque accru de toxicité aux salicylés lors de l'arrêt de la méthylprednisolone.
Agents augmentant la perte de potassium - DIURETIQUES THIAZIDIQUES	L'association de glucocorticoïdes et de diurétiques thiazidiques augmente le risque d'intolérance au glucose et renforce le risque d'hypokaliémie.

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.
Interaction désirée - tuberculose	Dans le traitement de la tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée et dans le traitement de la méningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, la méthylprednisolone est administrée en association avec des tuberculostatiques appropriés.
Interaction désirée - affections néoplasiques	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 de méthylprednisolone chez la femme enceinte.
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 être lié à la dose et peut être minimisé par une administration de plus faibles doses de corticostéroïde. Les nouveau-nés, dont la mère a été traitée avec des grandes quantités de corticostéroïdes pendant la grossesse, doivent être soigneusement surveillés et évalués afin de rechercher des symptômes d'insuffisance corticosurrénalienne.

Bien que l'insuffisance surrénalienne néonatale semble rare chez les nourrissons exposés *in utero* aux corticostéroïdes, ceux qui ont été exposés à des doses substantielles de corticostéroïdes doivent être soigneusement observés et évalués afin de rechercher des symptômes d'insuffisance surrénalienne.

Aucun effet sur le travail et l'accouchement n'a été observé.

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 corticosurrénalienne, par exemple), il peut toutefois être nécessaire de poursuivre le traitement, voire d'augmenter la dose. En l'absence d'études adéquates des effets de la méthylprednisolone sur la reproduction humaine, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque pour la mère et le fœtus.

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

Fertilité
Lors d’études chez l’animal, il s’est avéré que les corticostéroïdes pouvaient altérer 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.

4.8 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. Il s'agit d'ailleurs d'un aspect inhérent à toute corticothérapie et qui n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé.

Les effets indésirables de la méthylprednisolone ont été examinés dans la banque de données DrugDex (Micromedex 2.0) ; pour la majorité des évènements indésirables, aucune information qui aurait permis de déterminer la fréquence n'était disponible, certains évènements indésirables étaient néanmoins classés comme « fréquent ».
Sur cette base, les effets indésirables peuvent être classés selon les fréquences suivantes :

Classe de systèmes d'organes MedDRA	**Fréquence†**	**Effets indésirables**
Infections et infestations	***Fréquent***	Infection
	Fréquence indéterminée	Infection opportuniste ; péritonite*
Affections hématologiques et du système lymphatique	***Fréquence indéterminée***	Leucocytose
Affections du système immunitaire	***Fréquence indéterminée***	Hypersensibilité médicamenteuse ; réaction anaphylactique ; réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	***Fréquent***	Syndrome de Cushing ; syndrome de sevrage des stéroïdes
	Fréquence indéterminée	Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
Troubles du métabolisme et de la nutrition	***Fréquent***	Rétention sodique; rétention aqueuse
	Fréquence indéterminée	Alcalose hypokaliémique; acidose métabolique; tolérance au glucose diminuée; augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémiants oraux chez les diabétiques; manifestations d'un diabète latent; augmentation de l'appétit (pouvant entraîner une prise de poids);bilan azoté négatif; dyslipidémie ; lipomatose épidurale ; lipomatose
Affections psychiatriques	***Fréquent***	Trouble affectif (y compris humeur dépressive et euphorie)
	Fréquence indéterminée	Trouble psychotique (y compris manie, délire, hallucinations et schizophrénie); comportement psychotique; trouble affectif (y compris instabilité émotionnelle, dépendance médicamenteuse, idées suicidaires); trouble mental; troubles de la personnalité; humeur instable; confusion; comportement anormal; anxiété; insomnie; irritabilité
Affections du système nerveux	***Fréquence indéterminée***	Crises convulsives; augmentation de la pression intracrânienne (avec œdème papillaire [hypertension intracrânienne bénigne]); amnésie; trouble cognitif; vertiges; céphalées
Affections oculaires	***Fréquent***	Cataracte
	Fréquence indéterminée	Cataracte sous-capsulaire postérieure et glaucome; exophtalmie; choriorétinopathie ; vision floue (voir rubrique 4.4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	***Fréquence indéterminée***	Vertiges
Affections cardiaques	***Fréquence indéterminée***	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients sensibles); rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde; une tachycardie peut survenir aux doses élevées
Affections vasculaires	***Fréquent***	Hypertension
	Fréquence indéterminée	Evénements thrombotiques ; hypotension ; bouffées congestives

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	***Fréquence indéterminée***	Embolie pulmonaire, hoquet
Affections hépatobiliaires	***Fréquence indéterminée***	Hépatite ; augmentation des enzymes hépatiques (par ex. SGOT, SGPT)
Affections gastro-intestinales	***Fréquent***	Ulcère peptique (avec risque de perforation et d'hémorragie)
	Fréquence indéterminée	Perforation intestinale; hémorragie gastrique; pancréatite; œsophagite ulcéreuse; œsophagite; distension abdominale; douleur abdominale; diarrhée; dyspepsie; nausées ; vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	***Fréquent***	Atrophie cutanée; acné
	Fréquence indéterminée	Erythème; angiœdème; prurit; urticaire; ecchymose; pétéchies; éruption cutanée; hirsutisme; hyperhidrose; stries cutanées, panniculiteβ
Affections musculo-squelettiques et systémiques	***Fréquent***	Faiblesse musculaire; retard de croissance
	Fréquence indéterminée	Fracture pathologique; ostéonécrose; atrophie musculaire; arthropathie neuropathique; myopathie; ostéoporose; arthralgie; myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	***Fréquence indéterminée***	Menstruations irrégulières
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	***Fréquent***	Cicatrisation ralentie
	Fréquence indéterminée	Fatigue; malaise ; œdème périphérique
Investigations	***Fréquent***	Diminution du potassium sanguin
	Fréquence indéterminée	Augmentation de la pression intra-oculaire; tolérance aux hydrates de carbone diminée ; augmentation de l'alanine aminotransférase; augmentation de l'aspartate aminotransférase; augmentation des phosphatases alcalines dans le sang; augmentation du calcium dans l'urine ; augmentation de l'urée sanguine ; suppression des réactions aux tests cutanés
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	***Fréquence indéterminée***	Déchirure tendineuse (en particulier du tendon d'Achille); fractures vertébrales par tassement.

† Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100); Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000); Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
* La péritonite peut être le le principal signe ou symptôme de présentation d'une affection gastro-intestinale comme une perforation, une obstruction ou une pancréatite (voir rubrique 4.4).

β Quelques cas de panniculite ont été rapportés après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement, notamment après un traitement prolongé à forte dose. La panniculite est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte et la plupart des cas guérissent spontanément.

Population pédiatrique
On s'attend à ce que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes.

Chez les enfants qui reçoivent un traitement prolongé par glucocorticoïdes, un retard de la croissance peut survenir (voir rubrique 4.4).

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 :
Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be - Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes:
Il n'existe pas de syndrome clinique de surdosage aigu avec la méthylprednisolone.
Un surdosage chronique donne lieu aux symptômes cushingoïdes typiques.

Gestion:
Les rapports de toxicité aiguë et/ou de décès suite à un surdosage aux corticostéroïdes sont rares. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage; 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 : glucocorticoïde de synthèse. Code ATC : H02AB04

Les glucocorticoïdes diffusent à travers les membranes cellulaires et forment des complexes avec des récepteurs spécifiques du cytoplasme. Ces complexes pénètrent ensuite dans le noyau cellulaire, se lient à l'ADN (chromatine) et stimulent la transcription de l'ARN messager et la synthèse des protéines de diverses enzymes. Ces dernières seraient finalement responsables des effets observés lors de l'utilisation systémique de 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 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 minime (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 peut conduire 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 en outre un effet de lipogenèse 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.
L'activité pharmacologique maximale des corticostéroïdes apparaît plus tard que les pics sériques, ce qui indiquerait que la plupart des effets de ces médicaments ne reposent pas sur des actions médicamenteuses directes, mais bien sur la modification de l'activité enzymatique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La méthylprednisolone est rapidement absorbée et sa concentration plasmatique a atteint une valeur maximale au bout d'environ 1,5 à 2,3 heures sur l'ensemble des doses à la suite d'une administration orale chez des sujets adultes sains.

La perfusion in vivo dans l'intestin grêle humain a montré que les stéroïdes sont essentiellement absorbés dans la partie proximale de l'intestin grêle. L'absorption dans la partie distale était égale à 50% de l'absorption proximale.

Chez l'homme, la méthylprednisolone forme une liaison facilement dissociable avec l'albumine et la transcortine. Environ 40 à 90% du médicament sont liés.

Distribution
La méthylprednisolone est largement distribuée dans les tissus, traverse la barrière hémoméningée et est secrétée dans le lait. Son volume apparent de distribution est d'environ 1,4 L/kg.

Biotransformation
Le métabolisme de la méthylprednisolone s'effectue par voie 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.

La méthylprednisolone, comme de nombreux substrats de CYP3A4, peut également être un substrat de la glycoprotéine P, protéine de transport de la famille des ABC (ATP-binding cassette), ce qui peut influencer la distribution tissulaire et les interactions avec d'autres médicaments.

Élimination
La demi-vie moyenne d'élimination de la méthylprednisolone totale est de 1,8 à 5,2 heures. La clairance totale est d'environ 5 à 6 mL/min/kg.

Populations particulières :
Genre
La clairance de la méthylprednisolone était supérieure chez les femmes en bonne santé par rapport aux hommes en bonne santé après administration intraveineuse d'une dose unique: 0,45 versus 0,29 L/h/ kg. Néanmoins, il n'y a pas eu de différences dans les mesures pharmacodynamiques.

Sujets âgés
La clairance de la méthylprednisolone chez les hommes âgés en bonne santé (69 à 82 ans) était plus faible que chez leurs homologues jeunes (24 à 37 ans) après administration intraveineuse d'une dose unique: 0,24 versus 0,36 L/h/ kg.

Population pédiatrique
La clairance de la méthylprednisolone est légèrement liée à l'âge. Les sujets plus jeunes tendent à métaboliser la méthylprednisolone plus rapidement. Dans une étude portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique chez 14 sujets avec syndrome néphrotique, les sujets plus jeunes (<13 ans) présentaient une clairance supérieure au groupe plus âgé (>13 ans) : 0,53 versus 0,38 L/h/ kg.

Insuffisance rénale
Dans une étude portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique chez 6 sujets masculins avec insuffisance rénale chronique, la pharmacocinétique de la méthylprednisolone est restée inchangée par rapport aux témoins en bonne santé, avec une clairance moyenne de 0,28 L/h/ kg. De plus, il n'y a pas eu de différences dans les mesures pharmacodynamiques chez ces sujets avec insuffisance rénale chronique.

Insuffisance hépatique
Dans une étude portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique chez 6 sujets masculins avec affection hépatique chronique, la pharmacocinétique de la méthylprednisolone était similaire aux témoins en bonne santé, avec une clairance moyenne de 0,29 L/h/ kg.

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 corticosurrénaliens exogènes.

Potentiel carcinogène
La méthylprednisolone n'a pas été évaluée de manière formelle dans des études de carcinogénicité sur des rongeurs. D'autres glucocorticoïdes ont été testés pour la carcinogénicité sur la souris et le rat, avec des résultats variables. Cependant, les données publiées indiquent que plusieurs glucocorticoïdes similaires, notamment le budésonide, la prednisolone, et l'acétonide de triamcinolone, peuvent augmenter l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires après administration orale dans l'eau de boisson à des rats mâles. Ces effets cancérogènes survenaient à des doses inférieures aux doses cliniques habituelles exprimées en mg/m².
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 démontré que les corticostéroïdes administrés aux rats réduisent la fertilité. Chez le rat, la corticostérone induit une diminution des bouchons séminaux, du nombre d'implantations et de fœtus vivants.
Les corticostéroïdes sont tératogènes dans de nombreuses espèces animales lors d'administration à des doses équivalentes à celles utilisées chez l'humain. Dans les études de reproduction sur l'animal, les glucocorticoïdes comme la méthylprednisolone ont montré une augmentation de l'incidence de malformations (fente palatine, malformations du squelette), une létalité embryo-fœtale (comme une augmentation des résorptions) et un retard de la croissance intra-utérine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

MEDROL 4 mg Comprimés et MEDROL PAK 4 mg Comprimés :
Lactose monohydraté – saccharose – stéarate de calcium – amidon de maïs.
MEDROL A 16 mg Comprimés :
Lactose monohydraté – saccharose – paraffine liquide – stéarate de calcium – amidon de maïs.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

MEDROL 4 mg Comprimés en flacon et plaquette : 36 mois.
MEDROL PAK 4 mg Comprimés en plaquette : 36 mois.
MEDROL A 16 mg Comprimés en flacon : 36 mois.
MEDROL A 16 mg Comprimés en plaquette : 60 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

MEDROL 4 mg Comprimés :

- Flacon en polyéthylène de haute densité (HDPE) de 30 et 100 comprimés.
- Plaquette en aluminium/chlorure de polyvinyle (Alu/PVC) de 100 comprimés (emballage hospitalier).

MEDROL PAK 4 mg Comprimés :

- Plaquette en aluminium/chlorure de polyvinyle (Alu/PVC) de 21 comprimés (emballage calendrier).

MEDROL A 16 mg Comprimés :

- Plaquette en aluminium/chlorure de polyvinyle (Alu/PVC) de 14 comprimés (emballage calendrier) et de 50 comprimés (emballage hospitalier).
- Flacon en polyéthylène de haute densité de 50 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Emballage calendrier de MEDROL A 16 mg (14 comprimés):
Cet emballage calendrier facilite le suivi du schéma d'administration consistant en la prise d'un comprimé de Medrol A16mg tous les deux jours, à 8h du matin.
-Sur la plaquette, figure l'emplacement de chaque comprimé avec le nom du jour de la prise de Medrol.
-Chercher le premier jour du traitement dans la première ou deuxième rangée de la plaquette, en extraire le comprimé correspondant et le prendre à 8h du matin.
-Presser les comprimés suivants en continuant dans le sens de la flèche. Après avoir épuisé la quatrième rangée, retourner éventuellement à la première et la deuxième rangée pour prendre les comprimés restants.

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 NV/SA, 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique.

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

MEDROL 4 mg Comprimés :

- Flacon en HDPE : BE061214 ; LU 2008019618
- Plaquette en Alu/PVC : BE500284 ; LU 2008019618

MEDROL PAK 4 mg Comprimés :

- Plaquette en Alu/PVC : BE124494 ;

MEDROL A 16 mg Comprimés :

- Plaquette en Alu/PVC : BE061372 ; LU 2008019620
- Flacon en HDPE : BE500302 ; LU 2008019620

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:
MEDROL 4 mg Comprimés : 10/01/1962
MEDROL PAK 4 mg Comprimés : 12/10/1983
MEDROL A 16 mg Comprimés : 18/04/1973

Date de dernier renouvellement: 09/11/2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2025

25L10