

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) Act-O-Vial 40 mg – 125 mg – 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable

Solu-Medrol 500 mg – 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable

Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) 40 mg – 125 mg – 500 mg – 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable

(méthylprednisolone)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active de Solu-Medrol est la méthylprednisolone. Elle est présente sous forme de succinate sodique de méthylprednisolone.

Poudre et solvant pour solution injectable (sans alcool benzylique) : système Act-O-Vial :

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 40 mg de méthylprednisolone.

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 125 mg de méthylprednisolone.

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 250 mg de méthylprednisolone.

Poudre et solvant pour solution injectable :

Solu-Medrol 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 500 mg de méthylprednisolone.

Solu-Medrol 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 1000 mg de méthylprednisolone.

Poudre et solvant pour solution injectable (sans alcool benzylique) :

Solu-Medrol S.A.B. 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 40 mg de méthylprednisolone.

Solu-Medrol S.A.B. 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 125 mg de méthylprednisolone.

Solu-Medrol S.A.B. 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 500 mg de méthylprednisolone.

Solu-Medrol S.A.B. 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 1000 mg de méthylprednisolone.

Excipients à effet notoire :

Alcool benzylique : Les solutions reconstituées de Solu-Medrol, contiennent 9 mg d'alcool benzylique par ml, à l'exception des solutions reconstituées de Solu-Medrol S.A.B. et S.A.B. Act-O-Vial (sans alcool benzylique).

Sodium :

- Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable contient 32,56 mg de sodium par Act-O-Vial.
- Solu-Medrol 500 mg et 500 mg S.A.B. Poudre et solvant pour solution injectable contiennent 58,39 mg de sodium par flacon.
- Solu-Medrol 1000 mg et 1000 mg S.A.B. Poudre et solvant pour solution injectable contiennent 116,78 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Chaque conditionnement contient une poudre stérile pour injection et une solution stérile. Administration intraveineuse et intramusculaire.

4. DONNEES 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.

Traitement anti-inflammatoire

- *Affections rhumatismales*

Comme adjuvant pour une utilisation brève (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de :

- Ostéo-arthrite post-traumatique
- Synovite dans l'ostéo-arthrite
- Arthrite rhumatoïde, y compris l'arthrite rhumatoïde juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire)
- Bursite aiguë et subaiguë
- Epicondylite
- Ténosynovite aspécifique aiguë
- Arthrite goutteuse aiguë
- Arthrite psoriasique
- Spondylarthrite ankylosante

- *Collagénoses (maladies des complexes immuns)*

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

- Lupus érythémateux systémique (et néphrite auto-immune)
- Cardite rhumatismale aiguë
- Dermatomyosite systémique (polymyosite)
- Polyartérite noueuse
- Syndrome de Goodpasture

- *Affections dermatologiques*

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

- *Affections allergiques*

Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne pas réagissant aux traitements conventionnels adéquats, en cas de :

- Asthme bronchique
- Dermatite de contact
- Dermatite atopique
- Maladie sérique
- Allergie médicamenteuse
- Urticaire après transfusion
- Œdème aigu non-infecté de la glotte (l'adrénaline est le médicament de premier choix)

- *Affections oculaires*

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

- Herpès zoster ophtalmique
- Iritis, iridocyclite
- Choriorétinite
- Uvéite postérieure diffuse et choroïdite
- Névrite optique
- Ophtalmie sympathique

- *Troubles gastro-intestinaux*

Pour aider le patient à surmonter un épisode critique, en cas de :

- Colite ulcéreuse (traitement systémique)
- Entérite régionale (traitement systémique)

- *Affections respiratoires*

- Sarcoïdose pulmonaire
- Béryllose

- Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec l'administration simultanée de médicaments antituberculeux adéquats
- Syndrome de Loeffler, ne répondant pas à d'autres traitements
- Pneumonie d'aspiration
- *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

Traitement immunosuppresseif

- *Transplantation d'organes*

Traitement d'affections hématologiques et oncologiques

- *Affections hématologiques*
 - Anémie hémolytique acquise (auto-immune)
 - Purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte (exclusivement en intraveineux ; l'administration intramusculaire est contre-indiquée)
 - Thrombocytopénie secondaire chez l'adulte
 - Erythroblastopénie (RBC anemia)
 - Anémie hypoplasique congénitale (érythroïde)
- *Affections oncologiques*

Pour le traitement palliatif de :

- Leucémies et lymphomes chez les adultes
- Leucémies aiguës chez les enfants

Divers

- *Système nerveux*
 - Œdème cérébral dû à une tumeur primaire ou métastatique et/ou liée à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie
 - Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques
 - Traumatisme aigu de la moelle épinière. Le traitement doit commencer moins de huit heures après le traumatisme.
- *Méningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, en combinaison avec une chimiothérapie antituberculeuse adéquate*
- *Trichinose avec implication neurologique ou myocardique*
- *Prévention de nausées et de vomissements à la suite d'un traitement chimiothérapeutique du cancer*

Troubles endocriniens

- *Insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire*
- *Insuffisance corticosurrénalienne aiguë :*

Pour ces indications, on donnera la préférence à l'hydrocortisone ou la cortisone. On pourra dans certains cas recourir aux analogues de synthèse à condition de les associer à un minéralocorticoïde.

- *Traitement des états de choc : choc consécutif à une insuffisance corticosurrénalienne ou choc qui ne répond pas à un traitement conventionnel, en cas d'insuffisance corticosurrénalienne avérée ou suspectée (en général, l'hydrocortisone est le produit de choix. Si des effets minéralocorticoïdes sont indésirables, on peut accorder la préférence à la méthylprednisolone).*
- *Avant des interventions chirurgicales et en cas de maladie grave ou de traumatisme, chez des patients atteints d'insuffisance corticosurrénalienne connue ou en cas de réserve corticosurrénalienne douteuse.*
- *Hyperplasie surrénalienne congénitale*
- *Thyroïdie non purulente*
- *Hypercalcémie associée au cancer*

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Voir tableau ci-dessous pour les posologies recommandées.

Indication	Posologie
Comme adjuvant dans les états critiques.	La dose conseillée s'élève à 30 mg/kg, administrée en intraveineux pendant une période d'au moins 30 minutes. En milieu hospitalier cette dose peut être répétée toutes 4 à 6 heures pendant 48 heures selon la nécessité clinique (voir rubrique 4.4).
« PULSE-THERAPY » en cas d'exacerbation très sévère et/ou d'échec de la thérapeutique conventionnelle utilisant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sels d'or et la pénicillamine.	Les posologies suggérées sont : <ul style="list-style-type: none"> – Arthrite rhumatoïde – 1 g intraveineux par jour pendant 1, 2, 3 ou 4 jours ou – 1 g intraveineux par mois pendant 6 mois. – La sclérose en plaques – 500 mg/jour ou 1 g/jour intraveineux pendant 3 ou 5 jours. Etant donné que les corticoïdes administrés à doses élevées peuvent entraîner une arythmie, ce traitement ne sera entrepris qu'en milieu hospitalier, équipé d'un électrocardiographe et défibrillateur. Ce traitement doit être administré pendant une période d'au moins 30 minutes et peut être répété si une amélioration ne se manifeste pas après une semaine de traitement ou si la condition du patient le nécessite.
Prévention des nausées et vomissements à la suite d'une chimiothérapie du cancer	Les posologies suggérées sont : <ul style="list-style-type: none"> – Chimiothérapie à effet émétique faible à modéré : 250 mg intraveineux en au moins 5 minutes une heure avant, au début et à la fin de la chimiothérapie. Une phénothiazine chlorée peut être ajoutée à la première dose pour augmenter l'effet. – Chimiothérapie à effet émétique sévère : 250 mg intraveineux en au moins 5 minutes avec une dose adéquate de métoclopramide ou de butyrophénone une heure avant la chimiothérapie et 250 mg en intraveineux au début et à la fin de la chimiothérapie.
Traumatisme aigu de la moelle épinière	Le traitement doit démarrer dans les huit heures après le traumatisme. <u>Pour les patients chez lesquels le traitement est initié dans les 3 heures suivant le traumatisme :</u> commencer par une injection en bolus par voie intraveineuse de 30 mg de méthylprednisolone par kilo de poids corporel pendant une période de 15 minutes sous surveillance médicale permanente. Après une pause de 45 minutes, suivant l'administration en bolus, une perfusion continue de 5,4 mg/kg par heure sera administrée pendant 23 heures. <u>Pour les patients chez lesquels le traitement est initié dans les 3 à 8 heures suivant le traumatisme :</u> commencer par une injection en bolus par voie intraveineuse de 30 mg de méthylprednisolone par kilo de poids corporel pendant une période de 15 minutes sous surveillance médicale permanente. Après une pause de 45 minutes, suivant l'administration en bolus, une perfusion continue de 5,4 mg/kg par heure sera administrée pendant 47 heures. Pour la pompe d'infusion, il est préférable de choisir un site d'injection différent de l'injection en bolus. <u>Cette vitesse d'administration de l'injection en bolus ne peut être appliquée que pour cette indication,</u> sous monitoring électrocardiographique et avec un défibrillateur à portée de main. L'administration d'une dose élevée de méthylprednisolone en bolus par voie intraveineuse (doses de plus de 500 mg en moins de 10 minutes) peut provoquer des perturbations du rythme cardiaque, un collapsus circulatoire et un arrêt cardiaque.
Dans les autres indications	la dose de départ variera de 10 à 500 mg selon l'état clinique. Pour le traitement de courte durée d'états graves et aigus, comme l'asthme bronchique, la maladie sérique et l'urticaire après transfusion, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les doses de départ jusqu'à 250 mg compris doivent être administrées en intraveineux pendant au moins 5 minutes. Les doses supérieures à 250 mg doivent être étalées sur 30 minutes au moins. Les doses ultérieures peuvent être administrées par voie intraveineuse ou intramusculaire à des intervalles déterminés en fonction de la réaction et de l'état clinique du patient. La corticothérapie est un adjuvant, et non un substitut au traitement conventionnel.

Après l'administration pendant plusieurs jours, la dose doit être diminuée ou le traitement doit être progressivement interrompu. Si l'on observe lors d'une affection chronique une rémission spontanée, le traitement doit être interrompu. Pendant des traitements de longue durée, il est conseillé d'effectuer régulièrement des radiographies thoraciques et des tests de laboratoire courants tels que l'analyse d'urine, la glycémie deux heures après le repas, la tension artérielle et le poids corporel. Chez les patients qui ont souffert d'un ulcère gastrique ou d'une dyspepsie grave, la radiographie du tractus gastro-intestinal supérieur est souhaitable.

La surveillance médicale s'impose également en cas d'arrêt d'un traitement chronique.

Pour l'administration par injection intraveineuse ou intramusculaire, la solution doit être préparée suivant les instructions.

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants doit être basée 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 minimale nécessaire pour obtenir une réponse satisfaisante et pendant la plus courte période 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 cliniquement justifié, le traitement doit être administré en dose unique tous les deux jours (voir rubrique 4.4).

Solu-Medrol 500 mg et Solu-Medrol 1000 mg contiennent de l'alcool benzylique. Ces présentations ne doivent être utilisés chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines) que si cela est absolument nécessaire et s'il n'y a pas d'alternatives envisageables. Solu-Medrol 500 mg et Solu-Medrol 1000 mg ne peuvent pas être utilisés pendant plus d'une semaine chez les enfants de moins de 3 ans, sauf en cas de nécessité absolue (voir rubrique 4.4).

Des présentations sans alcool benzylique (Solu-Medrol S.A.B. et Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial) sont disponibles.

Sujets âgés

Le traitement des sujets âgés, particulièrement à long terme, doit être planifié en tenant compte du risque de conséquences plus graves des 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).

Mode d'administration

La solution de succinate sodique de méthylprednisolone peut être administrée par injection intraveineuse ou intramusculaire ou par perfusion intraveineuse. L'injection intraveineuse est préférable pour l'instauration d'un traitement dans les cas d'urgence.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la méthylprednisolone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant des mycoses systémiques.
- Administration par voie intrathécale.
- Administration par voie périurale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 survenir durant leur utilisation. Une diminution de la résistance et une difficulté à localiser l'infection peuvent être observées lors de l'utilisation de glucocorticoïdes. Des infections systémiques provoquées par des bactéries, des virus, des champignons, des protozoaires ou des vers peuvent être associées à l'administration de corticostéroïdes, seuls ou en association avec d'autres immunosuppresseurs agissant sur l'immunité cellulaire, l'immunité humorale ou l'activité des neutrophiles. Ces infections peuvent être modérées, graves ou même parfois fatales. Plus la dose de corticoïde augmente, plus les infections sont fréquentes.

Surveillez le développement de l'infection et envisagez l'arrêt des corticostéroïdes ou une réduction de la dose si nécessaire.

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

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués n'est pas recommandée chez des patients recevant des doses immunosuppresseuses de corticostéroïdes. Les vaccins tués ou inactivés et les vaccins biogénétiques peuvent être administrés chez les patients recevant des doses immunosuppresseuses de corticostéroïdes ; toutefois la réaction thérapeutique à ces vaccins peut être diminuée ou même s'avérer inefficace. Chez les patients qui reçoivent des doses non-immunosuppresseuses de corticostéroïdes, les procédures d'immunisation nécessaires peuvent être mises en œuvre.

Les patients sous corticothérapie ne peuvent pas être vaccinés contre la variole. Les autres vaccinations seront évitées chez les patients sous corticothérapie, surtout en cas d'utilisation de doses élevées, étant donné l'éventualité de complications neurologiques et de réponse immunitaire altérée.

En cas de tuberculose active, les corticostéroïdes ne peuvent être administrés qu'en cas de tuberculose fulminante ou disséminée, où une chimiothérapie antituberculeuse adéquate est instaurée simultanément.

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 un traitement prolongé aux corticostéroïdes, ces patients doivent recevoir une chimioprophylaxie.

L'apparition d'un sarcome de Kaposi a été rapportée chez des patients traités par des corticostéroïdes. L'arrêt du traitement 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. Une revue systématique des corticostéroïdes à doses élevées, en traitement de courte durée, n'était pas favorable à leur utilisation. Des méta-analyses et une revue suggèrent cependant 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 sont possibles. Étant donné que de rares cas de réactions cutanées et 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 médicaments quelconque.

Effets endocriniens

Lorsqu'un patient sous corticostéroïdes est exposé à un stress inhabituel, il est indiqué d'accroître la dose de corticostéroïdes à action rapide avant, pendant et après la situation stressante.

Les doses pharmacologiques de glucocorticoïdes administrées pendant des périodes prolongées peuvent provoquer une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (insuffisance adrénocorticale 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 minimisé par l'utilisation du traitement un jour sur deux.

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

L'insuffisance corticosurrénalienne secondaire provoquée par ce médicament peut être minimisée par une diminution progressive du dosage. Ce type d'insuffisance relative peut persister quelques mois après l'interruption du traitement ; si l'on observe un état de stress pendant cette période, il faut alors instaurer à nouveau le traitement hormonal.

Un « syndrome de sevrage » des stéroïdes, apparemment sans lien avec une insuffisance corticosurrénalienne, peut également survenir suite à une interruption brutale de l'utilisation de glucocorticoïdes. Ce syndrome se manifeste par des symptômes tels que : anorexie, nausées, vomissements, léthargie, maux de tête, fièvre, douleurs articulaires, desquamations, myalgies, perte de poids et/ou hypotension. Ces effets sont habituellement attribués au changement brutal de concentration des glucocorticoïdes plutôt qu'au faible taux 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.

Métabolisme et nutrition

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

Ces patients doivent être traités sous surveillance médicale étroite et pendant une durée aussi courte que possible.

Effets 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 ou des tendances psychotiques existantes peuvent être exacerbées par les corticostéroïdes.

Des effets indésirables psychiatriques potentiellement sévères peuvent se produire avec les stéroïdes systémiques. 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 un médecin si des symptômes psychologiques apparaissent chez le patient, surtout en cas de suspicion d'humeur dépressive ou d'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.

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 souffrant de myasthénie grave (voir également la déclaration sur la myopathie dans la rubrique « Effets musculo-squelettiques » ci-dessous).

Même si des essais contrôlés ont montré que les corticostéroïdes sont efficaces pour accélérer la résolution des exacerbations aiguës de la sclérose en plaques, ils ne montrent pas que les corticostéroïdes affectent le résultat final ou l'évolution naturelle de la maladie. Les études montrent que des doses relativement élevées de corticostéroïdes sont nécessaires pour démontrer un effet significatif.

Des événements médicaux sévères ont été signalés en association avec l'administration par voie intrathécale/péridurale (voir rubrique 4.8).

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

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un herpès simplex ophtalmique ou un zona avec manifestations ophtalmiques en raison du risque 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. L'utilisation de glucocorticoïdes peut aussi favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires.

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.

Le traitement par corticostéroïdes a été associé à une chorioretinopathie séreuse centrale, qui peut entraîner un décollement de la rétine.

Effets cardiaques

En cas d'utilisation de doses élevées et de traitements prolongés, les effets indésirables des glucocorticoïdes sur le système cardiovasculaire, tels que la dyslipidémie et l'hypertension, peuvent prédisposer les patients traités qui présentent déjà d'autres facteurs de risque cardiovasculaire à des effets cardiovasculaires supplémentaires. Il convient donc, chez ces patients, d'utiliser les corticostéroïdes de manière judicieuse et d'être attentif à toute modification du risque et à l'instauration d'une surveillance cardiaque supplémentaire si nécessaire. Un traitement à faible dose un jour sur deux peut diminuer l'incidence des complications du traitement par corticostéroïdes.

Des cas d'arythmies cardiaques et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque ont été rapportés après l'administration rapide de doses intraveineuses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone (administration de plus de 0,5 g en l'espace de moins de 10 minutes). Des cas de bradycardie ont été rapportés pendant ou après l'administration de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone ; ils peuvent être sans lien avec la vitesse ou la durée de perfusion.

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

Effets vasculaires

Des thromboses, y compris des thromboembolies veineuses, ont été rapportées avec l'utilisation 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 stéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients hypertendus en raison du risque d'aggravation de l'hypertension artérielle. Ces patients doivent être traités sous surveillance médicale étroite et pendant une durée aussi courte que possible.

Effets sur le système gastro-intestinal

Des doses élevées de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë.

Il n'existe aucun consensus unanime pour reconnaître que les corticostéroïdes en soi sont responsables des ulcères peptiques rencontrés en cours de traitement. Cependant, le traitement par glucocorticoïdes peut masquer les symptômes de l'ulcère peptique de telle sorte qu'une perforation ou une hémorragie peuvent se produire sans douleur significative.

Le traitement par glucocorticoïde peut masquer une péritonite ou d'autres signes ou symptômes associés aux troubles gastro-intestinaux tels que la perforation, l'obstruction ou la 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 ulcéreuse aspécifique s'il y a risque de perforation imminente, d'abcès ou autre infection pyogène, ainsi que de diverticulite, d'anastomoses intestinales récentes, d'ulcère gastrique ou peptique actif ou latent.

Effets sur le système hépatobiliaire

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.

Des doses élevées de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë. Les glucocorticoïdes exercent un effet plus important en cas de cirrhose.

Effets musculo-squelettiques

Une myopathie aiguë a été décrite lors d'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes, surtout chez des patients atteints de troubles de la transmission neuromusculaire (par exemple la myasthénie grave) ou chez des patients traités simultanément par des anticholinergiques tels que des bloquants neuromusculaires (par exemple le pancuronium). Cette myopathie aiguë est généralisée et peut se produire au niveau des muscles oculaires et des muscles respiratoires, et elle peut entraîner une tétraparésie. Des augmentations de la créatine kinase peuvent se produire. Des semaines voire des années peuvent être nécessaires pour obtenir une amélioration clinique ou un rétablissement après l'arrêt d'un traitement aux corticostéroïdes.

L'ostéoporose est un effet indésirable fréquent, mais rarement détecté, associé à l'utilisation prolongée de doses élevées de glucocorticoïdes.

Troubles rénaux et urinaires

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

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.

Investigations

Des doses moyennes et élevées d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent provoquer une élévation de la tension 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 s'ils sont utilisés 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 (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 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.

L'injection dans le muscle deltoïde doit être évitée en raison du risque élevé d'atrophie sous-cutanée.

Autres

Etant donné que les complications du traitement par glucocorticoïdes dépendent de l'importance de la dose et de la durée du traitement, la posologie, la durée et la fréquence d'administration (administration journalière ou intermittente) doivent être déterminées pour chaque cas individuel, en considérant les risques et les bénéfices.

La dose la plus faible possible de corticostéroïdes doit être administrée pour contrôler la maladie et lorsque la réduction de la dose est possible, elle doit être progressive.

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 rubrique 4.2). L'arrêt progressif d'un traitement chronique doit également être effectué sous surveillance médicale (arrêt progressif, évaluation de la fonction corticosurrénale). Les principaux symptômes de l'insuffisance corticosurrénale sont l'asthénie, l'hypotension orthostatique et la dépression.

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.

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).

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

Sodium

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg et 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable et Solu-Medrol S.A.B. 40 mg et 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable contiennent moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon ou Act-O-Vial, c.-à.-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable contient 32,56 mg de sodium par Act-O-Vial, ce qui équivaut à 1,63% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Solu-Medrol 500 mg et 500 mg S.A.B. Poudre et solvant pour solution injectable contiennent 58,39 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,92% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Solu-Medrol 1000 mg et 1000 mg S.A.B. Poudre et solvant pour solution injectable contiennent 116,78 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5,84% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Alcool benzylique

Solu-Medrol 500 mg et Solu-Medrol 1000 mg contiennent 9 mg de l'alcool benzylique par ml (voir rubriques 2 et 4.2). Le conservateur, l'alcool benzylique, peut provoquer des réactions allergiques. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement et il est important de considérer la charge métabolique quotidienne combinée de l'alcool benzylique de toutes les sources, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Population pédiatrique

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort dans la population pédiatrique, y compris chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »).

Bien que les doses thérapeutiques normales de ce produit délivrent généralement des quantités d'alcool benzylique substantiellement plus faibles que celles rapportées en association avec le « syndrome de suffocation », la quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue. Les présentations contenant de l'alcool benzylique ne doivent être utilisées chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines) que si cela est absolument nécessaire et s'il n'y a pas d'alternatives envisageables. Les prématurés et les nouveau-nés de faible poids à la naissance sont plus susceptibles de développer une toxicité due à l'accumulation. Les présentations contenant de l'alcool benzylique ne peuvent pas être utilisés pendant plus d'une semaine chez les enfants de moins de 3 ans, sauf en cas de nécessité absolue.

Des présentations sans alcool benzylique (Solu-Medrol S.A.B. et Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial) sont disponibles.

La croissance et le développement des nourrissons et des enfants sous traitement prolongé par corticostéroïdes doivent être suivis de près. Chez les enfants qui reçoivent un traitement prolongé par glucocorticoïdes en doses quotidiennes fractionnées, une interruption de la croissance peut survenir et ce schéma thérapeutique doit être limité aux indications les plus urgentes. Cet effet indésirable est le plus souvent évité ou minimisé en administrant les glucocorticoïdes selon le schéma alterné un jour sur deux.

Les nourrissons et les enfants qui sont sous traitement prolongé aux corticostéroïdes sont particulièrement à risque suite à une augmentation de la pression intracrânienne.

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

Une cardiomyopathie hypertrophique peut se développer après l'administration de méthylprednisolone chez des nourrissons nés trop tôt. De plus, des cas d'hypertrophie myocardique transitoire ont été rapportés chez les nouveau-nés prématurés recevant un corticostéroïde comme traitement pour des maladies pulmonaires. Par conséquent, une évaluation diagnostique appropriée ainsi qu'une surveillance de la fonction et de la structure cardiaques doivent être réalisées.

Les enfants doivent être traités sous surveillance médicale étroite et pendant une durée aussi courte que possible.

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

La méthyprednisolone 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 abondante dans le foie de l'humain adulte. Il catalyse la 6β-hydroxylation des stéroïdes, l'étape essentielle de métabolisation de phase I pour les corticostéroïdes, tant endogènes que synthétiques. De nombreux autres composés sont aussi des substrats du CYP3A4, dont certains (de même que d'autres médicaments) ont été reconnus comme modifiant le métabolisme des glucocorticoïdes par induction (régulation à la hausse) ou inhibition de l'enzyme CYP3A4.

INHIBITEURS DU CYP3A4 – Les médicaments qui inhibent l'activité du CYP3A4 diminuent généralement la clairance hépatique et augmentent la concentration plasmatique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4, tels que la méthyprednisolone. En présence d'un inhibiteur du CYP3A4, il peut être nécessaire de procéder à la titration de la dose de méthyprednisolone pour éviter la toxicité des stéroïdes.

INDUCTEURS DU CYP3A4 – Les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 augmentent généralement la clairance hépatique, ce qui entraîne une diminution de la concentration plasmatique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4. En cas d'administration concomitante, la dose de méthyprednisolone devra éventuellement être augmentée pour obtenir l'effet désiré.

SUBSTRATS DU CYP3A4 – En présence d'un autre substrat du CYP3A4, la clairance hépatique de la méthyprednisolone 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.

EFFETS NON MÉDIÉS PAR LE CYP3A4 – Le tableau ci-dessous décrit d'autres interactions et effets se produisant avec la méthyprednisolone.

Le tableau donne une liste et une description des interactions médicamenteuses et des effets les plus fréquents et/ou cliniquement importants observés avec la méthyprednisolone.

Interactions/effets importants d'un médicament ou d'une substance avec la méthyprednisolone

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction/Effet
Antibactérien - ISONIAZIDE	INHIBITEUR DU CYP3A4. Il existe en outre un effet potentiel de la méthyprednisolone augmentant le taux d'acétylation et la clairance de l'isoniazide.
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 méthyprednisolone et les anticoagulants oraux peut varier. L'augmentation comme la diminution des effets de ces anticoagulants ont été rapportées lorsqu'ils sont administrés simultanément avec les corticostéroïdes. Les taux de coagulation doivent donc être contrôlés afin de maintenir les effets anticoagulants désirés.
Anticonvulsivants - CARBAMAZÉPINE	INDUCTEUR (et SUBSTRAT) DU CYP3A4
Anticonvulsivants - PHÉNOBARBITAL - PHÉNYTOÏNE	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 pour plus d'informations la rubrique 4.4 « Effets musculo-squelettiques »). 2) Un antagonisme des effets bloquants neuromusculaires induits par le pancuronium et le vécuronium a été rapporté chez des patients sous corticostéroïdes. Cette interaction pourrait se produire avec tous les paralysants neuromusculaires agissant de manière compétitive.
Anticholinestérases	Les stéroïdes peuvent réduire les effets des anticholinestérases dans la myasthénie grave.
Antidiabétiques	Étant donné que les corticostéroïdes peuvent augmenter la glycémie, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie des agents antidiabétiques.
Antiémétiques - APRÉPITANT - FOSAPRÉPITANT	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 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).
Inhibiteurs de l'aromatase - AMINOGLUTÉTHIMIDE	La suppression surrénalienne induite par l'aminoglutéthimide peut exacerber les modifications endocriniennes provoquées par un traitement prolongé par glucocorticoïdes.
Antagonistes calciques - DILTIAZEM	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) du CYP3A4
Contraceptifs (oraux) ÉTHINYLESTRADIOL/ noréthistérone	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 - ÉRYTHROMYCINE	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) du CYP3A4
Antibiotiques macrolides - TROLÉANDOMYCINE	INHIBITEUR du CYP3A4
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) - acide acétylsalicylique à dose élevée	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 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. 3) En cas d'hypoprothrombinémie, il convient d'être prudent lors de l'utilisation d'acide acétylsalicylique pendant une corticothérapie
Agents augmentant la perte de potassium	En cas d'administration concomitante de corticostéroïdes et d'agents augmentant la perte de potassium (p.ex. des diurétiques), le patient doit faire l'objet d'un suivi attentif pour détecter l'apparition d'une éventuelle 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.

Incompatibilités :

Afin d'éviter les problèmes de compatibilité et de stabilité, il est recommandé d'administrer le succinate sodique de méthylprednisolone séparément des autres composés administrés par voie intraveineuse. Les médicaments qui présentent une incompatibilité physique en solution avec le succinate sodique de méthylprednisolone comprennent mais ne sont pas limités à : l'allopurinol sodique, le chlorhydrate de doxapram, la tigécycline, le chlorhydrate de diltiazem, le gluconate de calcium, le bromure de vécuronium, le bromure de rocuronium, le bésilate de cisatracurium, le glycopyrrolate et le propofol (voir rubrique 6.2).

INTERACTIONS DESIREEES

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

Certaines expériences animales ont démontré que des doses élevées de glucocorticoïdes administrées pendant la gestation peuvent être à l'origine de malformations fœtales (voir rubrique 5.3).

L'administration de corticostéroïdes à des femmes enceintes ne semble cependant pas provoquer d'anomalies congénitales. Dans la mesure où des études de reproduction adéquates chez l'homme n'ont pas été réalisées avec le succinate sodique de méthylprednisolone, ce médicament ne doit être utilisé lors de la grossesse qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque pour la mère et le fœtus. Si une corticothérapie de longue durée doit être interrompue pendant la grossesse (comme d'autres traitements de longue durée), cette thérapie doit être arrêtée progressivement (voir rubrique 4.2). Dans certains cas (traitement de substitution dans l'insuffisance surrénalienne, par exemple), il peut toutefois être nécessaire de poursuivre le traitement ou même d'augmenter la dose.

Certains corticostéroïdes traversent facilement le placenta. Une étude rétrospective a révélé une incidence accrue de faible poids à la naissance chez des nourrissons nés des mères sous corticostéroïdes. Chez l'homme, le risque de faible poids de naissance semble être dose-dépendant et peut être minimisé par l'administration de doses de corticostéroïdes inférieures. Bien qu'une insuffisance corticosurrénalienne néonatale semble rare chez les nourrissons qui ont été 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'une insuffisance corticosurrénalienne.

Des cas de cataracte ont été observés chez les nourrissons nés de mères ayant reçu un traitement prolongé par corticostéroïdes durant la grossesse.

Aucune influence des corticostéroïdes n'est connue sur le travail et l'accouchement.

Solu-Medrol 500 mg et Solu-Medrol 1000 mg contiennent de l'alcool benzylique comme conservateur. L'alcool benzylique peut traverser le placenta (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Les corticostéroïdes sont éliminés 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 nourrissons allaités.

Ce médicament ne doit être utilisé lors de l'allaitement qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque pour la mère et le nourrisson.

Solu-Medrol 500 mg et Solu-Medrol 1000 mg contiennent de l'alcool benzylique comme conservateur. L'alcool benzylique présent dans le sérum maternel est susceptible de passer dans le lait maternel et peut être absorbé oralement par un nourrisson allaité (voir rubrique 4.4).

Fertilité

Les études chez l'animal ont indiqué 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

Solu-Medrol a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, vertiges, troubles visuels et fatigue peuvent survenir à la suite d'un traitement par corticostéroïdes ; les patients qui en sont affectés doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables suivants sont typiques du succinate sodique de méthylprednisolone. Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire au début du traitement (voir rubrique 4.4). Des infections graves, parmi lesquelles des infections opportunistes, peuvent également se produire en cas de traitement par corticostéroïdes. Les autres effets indésirables comprennent : convulsions, fractures pathologiques et fractures vertébrales par tassement, ulcères peptiques avec perforation ou hémorragie, déchirure de tendon, troubles ou manifestations psychiques, syndrome de Cushing, syndrome de sevrage des stéroïdes, hypertension, myopathie, glaucome, cataracte sous-capsulaire, tolérance au glucose diminuée, éruption cutanée, rétention liquidienne, douleur abdominale, nausées, céphalées et étourdissements.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec les voies d'administration contre-indiquées suivantes : intrathécale/péridurale : arachnoïdite, trouble gastro-intestinal fonctionnel /dysfonctionnement de la vessie, céphalée, méningite, paraparésie/paraplégie, convulsions, troubles sensoriels. La fréquence de ces réactions indésirables est indéterminée.

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Infections et infestations</i>	Infection, infection opportuniste, péritonite*.
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Leucocytose.
<i>Affections du système immunitaire</i>	Hypersensibilité médicamenteuse (y compris des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques).
Affections endocriniennes	Syndrome de Cushing, suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, syndrome de sevrage des stéroïdes.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose métabolique, lipomatose, rétention sodée, rétention aqueuse, alcalose hypokaliémique, dyslipidémie, tolérance au glucose diminuée, augmentation des besoins en insuline (ou en hypoglycémifiants oraux chez les diabétiques), augmentation de l'appétit (pouvant causer une prise de poids).
Affections psychiatriques	Troubles affectifs (y compris humeur dépressive, euphorie, labilité affective, pharmacodépendance, idées suicidaires), troubles psychotiques (notamment manie, idées délirantes, hallucinations et schizophrénie), troubles mentaux, changements de la personnalité, état confusionnel, anxiété, sautes d'humeur, comportements anormaux, insomnies, irritabilité.
Affections du système nerveux	Lipomatose épidurale, augmentation de la pression intracrânienne (avec œdème papillaire [hypertension intracrânienne bénigne]), crises convulsives, amnésie, trouble cognitif, étourdissements, céphalées.
Affections oculaires	Choriorétinopathie, cataracte, glaucome (avec lésion éventuelle des nerfs oculaires), exophtalmie, vision floue (voir rubrique 4.4).
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges.
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients prédisposés), arythmies, rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde. Après administration I.V. rapide de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone (plus de 0,5 g en moins de 10 minutes), des cas d'arythmie cardiaque et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque ont été signalés. Des cas de bradycardie ont été observés pendant ou après l'administration de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone et peuvent survenir quelles que soient la vitesse ou durée de perfusion. Des cas de tachycardie ont également été signalés après administration de doses élevées de glucocorticoïdes.
Affections vasculaires	Événements thrombotiques, hypertension, hypotension, bouffées congestives.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, hoquet.
Affections gastro-intestinales	Ulcère peptique (avec risque de perforation et d'hémorragie), perforation intestinale, hémorragie gastrique, pancréatite, œsophagite ulcéreuse, œsophagite, distension abdominale, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements.
Affections hépatobiliaires	Hépatite†, augmentation des enzymes hépatiques (par ex. SGOT, SGPT).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke, hirsutisme, pétéchies, ecchymoses, atrophie cutanée, érythème, hyperhidrose, stries cutanées, éruption cutanée, prurit, urticaire, acné, hypo-pigmentation de la peau? panniculiteβ. En cas d'injections sous-cutanées répétées, une atrophie locale au site d'injection peut être observée.
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Faiblesse musculaire, myalgie, myopathie, atrophie musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, fracture pathologique, arthropathie neuropathique, arthralgie, retard de croissance.
Affections des organes de reproduction et du sein	Menstruations irrégulières.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Oedème périphérique, cicatrisation ralentie, fatigue, malaise, réaction au site d'injection.
Investigations	Augmentation du calcium dans l'urine, diminution du potassium sanguin, augmentation de la pression intra-oculaire, tolérance aux hydrates de carbone diminuée, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, suppression des réactions aux tests cutanés.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fractures vertébrales par tassement ; rupture de tendon.

*La péritonite peut constituer le premier signe ou symptôme d'une affection gastro-intestinale telle que perforation, obstruction ou pancréatite (voir rubrique 4.4).

† L'hépatite a été signalée en association avec l'administration en intraveineuse (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.notifierunefetindesirable.be

email : 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 les corticostéroïdes.

Les rapports de toxicité aiguë et/ou de décès suite à un surdosage aux corticostéroïdes sont rares. Un surdosage chronique conduit aux symptômes typiques de Cushing.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage ; un traitement de soutien symptomatique sera instauré. La méthylprednisolone est dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Ce médicament est une forme injectable intramusculaire et intraveineuse de méthylprednisolone, un glucocorticoïde de synthèse. Cette solution aqueuse très concentrée convient particulièrement au traitement d'affections pathologiques nécessitant un effet hormonal efficace et rapide. La méthylprednisolone exerce une forte activité anti-inflammatoire, immunosuppressive et antiallergique.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : glucocorticoïdes, 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 nombreux effets qui sont 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 antiallergiques 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) équivalant 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 provoquer 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 glucocorticoïdes apparaît plus tard que les pics sériques, ce qui indiquerait que la plupart des effets de ces médicaments ne reposent pas sur une action médicamenteuse directe mais bien sur une modification de l'activité enzymatique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la méthylprednisolone est linéaire, indépendante de la voie d'administration.

Absorption

In vivo, le succinate sodique de méthylprednisolone est rapidement hydrolysé en méthylprednisolone libre par les cholinestérases.

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

Après environ 15 minutes, des perfusions intraveineuses de 30 mg/kg administrées sur une période de 20 minutes ou de 1 g administrées pendant 30 à 60 minutes, conduisent à des pics de concentration plasmatique de méthylprednisolone d'environ 20 µg/ml. Après l'injection intraveineuse d'un bolus de 40 mg des pics de concentration plasmatique de méthylprednisolone de 42-47 µg/100 ml sont enregistrés après environ 25 minutes. Des injections intramusculaires de 40 mg donnent un pic de concentration plasmatique de méthylprednisolone de 34 µg/100 ml après environ 120 minutes. Les injections intramusculaires se traduisent par des pics plus faibles que les injections intraveineuses. En cas d'injection intramusculaire, la concentration plasmatique se maintient plus longtemps, de sorte que les deux voies d'administration conduisent à des quantités de méthylprednisolone comparables. L'importance clinique de ces faibles différences est probablement minime compte tenu du mécanisme d'action des glucocorticoïdes.

Une réponse clinique est généralement observée 4 à 6 heures après l'administration. Dans le traitement de l'asthme, les premiers effets curatifs se manifestent déjà après 1 à 2 heures. La demi-vie plasmatique du succinate sodique de méthylprednisolone est de 2,3 à 4 heures et semble indépendante du mode d'administration.

La méthylprednisolone est considérée comme un glucocorticoïde à durée d'action moyenne. Sa demi-vie biologique se situe entre 12 et 36 heures. 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). Après administration intraveineuse de méthylprednisolone marquée au C¹⁴, 75 % de la radioactivité totale sont retrouvés dans l'urine dans les 96 heures, 9 % dans les fèces après 5 jours et 20 % dans la bile.

Distribution

La méthylprednisolone se distribue largement dans les tissus, traverse la barrière hémato-encéphalique et est excrétée dans le lait maternel. Son volume de distribution est d'environ 1,4 l/kg. Le pourcentage de liaison de la méthylprednisolone aux protéines plasmatiques est d'environ 77 % chez l'être humain.

Biotransformation

La méthylprednisolone est métabolisée dans le foie, et ceci de manière qualitativement similaire à celle du cortisol. Les métabolites sont essentiellement excrétés dans l'urine sous forme de glucuronides, de sulfates et de composés non conjugués.

Chez l'être humain, la méthylprednisolone est métabolisée dans le foie en métabolites inactifs ; les principaux sont la 20α-hydroxy-méthylprednisolone et la 20β-hydroxy-méthylprednisolone.

Le métabolisme au niveau du foie se déroule principalement par le biais du CYP3A4. (Pour une liste des interactions médicamenteuses basées sur le métabolisme par la CYP3A4, voir la rubrique 4.5.)

La méthylprednisolone, tout comme de nombreux substrats du CYP3A4, peut également être un substrat de la glycoprotéine P, une protéine de la famille des transporteurs ABC (ATP binding cassette), ce qui a une influence sur sa distribution dans les tissus et sur ses interactions avec les autres médicaments.

Élimination

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

Populations particulières

Sexe

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 atteints du 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 atteints d'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 atteints d'insuffisance rénale chronique.

Insuffisance hépatique

Dans une étude portant sur l'administration intraveineuse d'une dose unique chez 6 sujets masculins atteints d'une 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 et de toxicologie en administration répétée n'ont révélé aucun risque non prévu. Les toxicités constatées dans les études en administration répétée sont celles que l'on s'attendait à constater en cas d'exposition continue à des corticostéroïdes exogènes.

Potentiel carcinogène

La méthyprednisolone n'a pas été évaluée de manière formelle dans des études de cancérogénicité chez les rongeurs. Des résultats variables ont été obtenus avec d'autres glucocorticoïdes testés pour la cancérogénicité chez les souris et les rats. Cependant, les données publiées indiquent que plusieurs glucocorticoïdes liés, y compris le budésonide, la prednisolone et l'acétonide de triamcinolone, peuvent augmenter l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires après administration par voie orale dans l'eau potable à des rats mâles. Ces effets cancérogènes se sont produits à des doses inférieures aux doses cliniques habituelles sur la base de 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 montré que les corticostéroïdes administrés à des rats mâles réduisent la fertilité. Chez le rat, la corticostérone induit une diminution des bouchons séminaux, du nombre d'implantations et de fœtus vivants.

Il a été montré que les corticostéroïdes sont tératogènes dans de nombreuses espèces lorsqu'ils sont administrés à des doses équivalentes à la dose administrée chez l'être humain. Les études sur la reproduction chez l'animal ont montré que les glucocorticoïdes tels que la méthyprednisolone augmentent l'incidence de malformations (fente palatine, malformations squelettiques), létalité embryonnaire fœtale, (par ex. augmentation des résorptions) et un retard de croissance intra-utérin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre et solvant pour solution injectable (sans alcool benzylique) : système Act-O-Vial :

- Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) Act-O-Vial 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre, eau pour injection.
- Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) Act-O-Vial 125 mg – 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable : phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre, eau pour injection.

Poudre et solvant pour solution injectable :

- Solu-Medrol 500 mg – 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable :
 - Poudre : phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre.
- Solvant : alcool benzylique, eau pour injection.

Poudre et solvant pour solution injectable (sans alcool benzylique) :

- Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable :
 - Poudre : saccharose, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre.
 - Solvant : eau pour injection.
- Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) 125 mg – 500 mg – 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable :
 - Poudre : phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique anhydre.
 - Solvant : eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

La compatibilité et la stabilité intraveineuse des solutions de succinate sodique de méthylprednisolone et celles des autres médicaments administrés par voie intraveineuse dépendent du pH, de la concentration, de la durée, de la température et de la solubilité de la méthylprednisolone. Pour éviter au maximum les problèmes de compatibilité et de stabilité, il est recommandé d'administrer dans la mesure du possible les solutions de succinate sodique de méthylprednisolone sans autre médicament : directement par voie intraveineuse, au moyen d'un autre flacon intraveineux ou en « piggy back » intraveineux (voir rubrique 4.5 pour plus d'informations).

6.3 Durée de conservation

- Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg et 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 24 mois.
- Solu-Medrol S.A.B. 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 36 mois.
- Autres présentations : 60 mois.

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

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg et Solu-Medrol S.A.B. 40 mg

Après reconstitution avec le solvant :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée avant son utilisation a été démontrée pour une période de 48 heures entre 2°C et 8°C. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement si conservée à une température ne dépassant pas 25°C.

Après reconstitution avec le solvant et dilution supplémentaire pour infusion :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée et supplémentaiement diluée avant son utilisation a été démontrée pour une période de 24 heures entre 2°C et 8°C. La solution reconstituée et supplémentaiement diluée doit être utilisée dans les 3 heures si conservée entre 20°C et 25°C.

Autres présentations

Après reconstitution avec le solvant :

La stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pour une période de 12 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Après reconstitution avec le solvant et dilution supplémentaire pour infusion :

Ces solutions diluées pour perfusion doivent être utilisées dans les 3 heures suivant la reconstitution si conservées entre 20°C et 25°C ou dans les 24 heures suivant la reconstitution si conservées entre 2°C et 8°C.

Du point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution permet d'exclure le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation du produit avant son utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Produit non reconstitué :

- Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Autres présentations en Act-O-Vial : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Toutes les présentations en flacon : Ces médicaments ne nécessitent pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 1 et 3 Act-O-Vials.
Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 1 Act-O-Vial.
Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 1 Act-O-Vial.
Solu-Medrol 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 1 flacon + 1 flacon.
Solu-Medrol 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 1 flacon + 1 flacon.
Solu-Medrol S.A.B. 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 1 flacon + 1 ampoule et 3 flacons + 3 ampoules.
Solu-Medrol S.A.B. 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 1 flacon + 1 ampoule.
Solu-Medrol S.A.B. 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 1 flacon + 1 flacon.
Solu-Medrol S.A.B. 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : 1 flacon + 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

MODE D'EMPLOI DE L'ACT-O-VIAL

1. Appuyer sur le capuchon en plastique pour chasser le solvant dans la partie inférieure du flacon.
2. Agiter jusqu'à dissolution complète.
3. Détacher la plaquette plastique protectrice située au centre du capuchon.
4. Stériliser la partie supérieure du bouchon avec un germicide adéquat.

Note : les étapes 1-4 doivent être complétées avant de poursuivre.

5. Introduire l'aiguille, de préférence une aiguille de taille 22G, **verticalement à travers le centre** du bouchon jusqu'à ce que la pointe soit juste visible dans la partie inférieure. Inverser le flacon et prélever la dose requise. Si une aiguille plus grosse est utilisée, il faut absolument éviter tout mouvement de rotation de l'aiguille et l'insérer perpendiculairement au centre du bouchon du flacon.

MODE D'EMPLOI DU FLACON

Ajouter aseptiquement le solvant au flacon contenant la poudre stérile. N'utiliser que le solvant délivré.

Concernant la taille de l'aiguille à utiliser de préférence lors du prélèvement de la dose requise hors du flacon, se référer au point 5 du « Mode d'emploi de l'Act-O-Vial », ci-dessus.

PREPARATION DES SOLUTIONS DE PERFUSION

La solution doit être préparée extemporanément comme indiqué. Le traitement peut débuter par une administration intraveineuse de la solution de succinate sodique de méthylprednisolone injectée en au moins 5 minutes (doses jusqu'à 250 mg) ou 30 minutes (doses de plus de 250 mg). Les doses ultérieures peuvent être administrées de la même manière. Si on le désire, on peut administrer le médicament, en solution diluée en le mélangeant, après reconstitution extemporanée, à une solution à 5 % de dextrose, une solution de sel physiologique, ou une solution à 5 % de dextrose et 0,45 % ou 0,9 % de chlorure de sodium. Pour la durée et les conditions de conservation avant utilisation, voir la rubrique 6.3.

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. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) Act-O-Vial 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE061582 ; LU 2008069830
Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) Act-O-Vial 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE061747 ; LU 2008069831
Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) Act-O-Vial 250 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE145205
Solu-Medrol 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE061993 ; LU 2008069833
Solu-Medrol 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE062002 ; LU 2008069834
Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE133761 ; LU 2008069835
Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE133847 ; LU 2008069836
Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE145214
Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : BE145232

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

Date de première autorisation : 23 décembre 1966
Date de dernier renouvellement : 17 février 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2026

BEL 26A16