

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Méthylprednisolone EG 4 mg comprimés
Méthylprednisolone EG 16 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthylprednisolone EG 4 mg comprimés: Chaque comprimé contient 4 mg de méthylprednisolone
Méthylprednisolone EG 16 mg comprimés: Chaque comprimé contient 16 mg de méthylprednisolone

Excipients à effet connu:

Méthylprednisolone EG 4 mg comprimés: Chaque comprimé contient 36,625 mg de lactose monohydraté et 5,625 mg de saccharose.

Méthylprednisolone EG 16 mg comprimés: Chaque comprimé contient 146,5 mg de lactose monohydraté et 22,5 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Méthylprednisolone EG 4 mg comprimés:

Comprimés biconvexes, ronds, blancs à blanc cassé, de 4 mm de diamètre, lisses sur les deux faces.

Méthylprednisolone EG 16 mg comprimés:

Comprimés biconvexes, ovales, blancs à blanc cassé, d'une longueur de 10,10 mm et d'une hauteur de 7,30 mm, présentant une barre de cassure sur une face et l'inscription '16' gravée sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

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.

Méthylprednisolone EG est indiqué dans les cas suivants:

TROUBLES NON ENDOCRINIENS

1. Affections rhumatismales

En tant que traitement adjuvant pour une administration de courte durée (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de:

- Rhumatisme psoriasique
- Polyarthrite rhumatoïde, y compris sa forme juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire)
- Spondylarthrite ankylosante

- Inflammations abarticulaires (telles que bursite aiguë et subaiguë, ténosynovite aiguë aspécifique et épicondylite)
- Arthrite aiguë (goutteuse, post-traumatique)
- Synovite en cas d'ostéoarthrite

2. Collagénoses

Au cours d'une exacerbation ou en tant que traitement d'entretien dans certains cas de:

- Lupus érythémateux disséminé
- Dermatomyosite systémique (polymyosite)
- Pseudopolyarthrite rhizomélique
- Maladie de Horton (ou artérite giganto-cellulaire)

3. Affections dermatologiques

- Pemphigus
- Dermatite herpétiforme bulleuse
- Erythème polymorphe sévère (syndrome de Stevens-Johnson)
- Dermatite exfoliative
- Mycosis fongoïde
- Psoriasis sévère
- Dermatite séborrhéique sévère

4. États allergiques

Contrôle d'états allergiques sévères ou invalidants ne réagissant pas à des traitements conventionnels adéquats:

- 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 choréïdite
- Ophtalmie sympathique
- Conjonctivite allergique
- Kératite
- Choriorétinite
- Névrite optique
- Iritis et iridocyclite

6. Affections respiratoires

- Sarcoïdose pulmonaire symptomatique
- Syndrome de Loeffler ne pouvant pas être pris en charge par d'autres traitements
- Béryllose
- Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec une chimiothérapie antituberculeuse adéquate
- Pneumonie d'aspiration

7. Affections dermatologiques

- Purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte
- Thrombocytopénie secondaire chez l'adulte
- Anémie hémolytique acquise (auto-immune)

- Erythroblastopénie (anémie aplasique)
- Anémie hypoplasique congénitale

8. Affections néoplasiques

- Pour le traitement palliatif:
 - Des leucémies et des lymphomes chez l'adulte
 - Des leucémies aiguës chez 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. Affections gastro-intestinales

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

- Rectocolite hémorragique
- Maladie de Crohn

11. Affections neurologiques

- 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 une chimiothérapie antituberculeuse adéquate
- Trichinose avec complications neurologiques ou myocardiques
- Cardite rhumatismale aiguë

13. Transplantation d'organes

AFFECTIONS ENDOCRINIENNES

- Insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire (L'hydrocortisone ou la cortisone sont les molécules de choix dans ces indications). Dans certains cas, des analogues de synthèse peuvent être utilisés en association avec un minéralocorticoïde. L'adjonction de minéralocorticoïdes est particulièrement importante chez l'enfant.)
- Hyperplasie surrénalienne congénitale
- Thyroïdite non suppurative (thyroïdite de De Quevrain)
- Hypercalcémie consécutive à un cancer

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale de Methylprednisolone EG comprimés varie 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; chez certains patients toutefois, 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 1 000 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 par Methylprednisolone EG doit être interrompu et un autre traitement adéquat sera instauré. Si le médicament doit être arrêté après un traitement de longue durée, il est recommandé de diminuer graduellement la posologie plutôt que d'arrêter le traitement brutalement.

Lorsqu'une réponse favorable est observée, la posologie d'entretien adéquate doit être déterminée en réduisant la posologie initiale progressivement et à intervalles adéquats, jusqu'à atteindre la plus faible posologie d'entretien efficace.

La posologie du médicament doit être surveillée en permanence. Une adaptation de la posologie peut se révéler nécessaire dans les contextes suivants:

- modifications de l'état clinique suite à une rémission ou à une exacerbation du processus pathologique
- réponse individuelle du patient au médicament
- 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 Methylprednisolone EG pendant une certaine période, en tenant compte de l'état du patient. Il convient de souligner que les besoins posologiques sont variables et doivent être adaptés individuellement en fonction 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 qui se caractérise par l'administration, un matin sur deux et en prise unique, du double de la dose quotidienne habituelle.

Ce mode de traitement vise à procurer au patient nécessitant traitement prolongé à doses pharmacologiques les effets bénéfiques des corticoïdes, tout en réduisant au minimum certains effets indésirables tels que l'inhibition hypophyso-surrénalienne, l'état Cushingoïde, les symptômes de sevrage des corticoïdes 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 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 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 méthylprednisolone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infections aiguës: infections virales et infections fongiques systémiques (pour les infections bactériennes: voir rubrique 4.4)
- Ulcères gastriques et duodénaux
- Infections par des vers tropicaux
- L'administration de vaccins à base de virus vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant une dose immunosuppressive de corticostéroïdes ou ayant reçu une telle dose au cours des 3 mois précédents.

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 la plus courte possible. En cas de traitement chronique, une surveillance médicale est recommandée (voir Posologie et mode d'administration).

La réduction des doses d'un traitement à long terme doit également s'effectuer sous surveillance médicale (réduction progressive, évaluation de la fonction surrénale). Les principaux symptômes d'insuffisance surrénale sont l'asthénie, l'hypotension orthostatique et la dépression.

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

Effets immunosuppresseurs/Sensibilité accrue aux infections

Les corticostéroïdes peuvent accroître la sensibilité aux infections, masquer certains symptômes d'infection, 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 pathogènes tels que des virus, des bactéries, des champignons, des protozoaires ou des vers, à un endroit quelconque de l'organisme peuvent être associées à l'utilisation de corticostéroïdes, seuls ou en combinés à d'autres substances immunosuppressives agissant sur l'immunité cellulaire, l'immunité humorale ou l'activité neutrophile.

Ces infections peuvent être d'intensité légère, mais peuvent également être graves, voire fatales.

Plus la dose de corticoïdes est élevée, plus le risque d'infection augmente.

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 de virus vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Les vaccins tués ou inactivés et les vaccins obtenus par génie génétique peuvent en revanche être administrés chez ces patients; toutefois, la réaction thérapeutique à ces vaccins peut être réduite, ou ces vaccins peuvent même s'avérer inefficaces.

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 lorsque le corticostéroïde est utilisé pour prendre en charge la maladie en association avec un traitement antituberculeux adéquat.

Lors de l'administration de corticostéroïdes chez des patients présentant une tuberculose latente ou une réaction tuberculique positive, une surveillance étroite s'impose en raison du risque de réactivation de la maladie. Durant un traitement prolongé par corticostéroïdes, ces patients doivent recevoir une chimioprophylaxie.

Des cas de sarcome de Kaposi ont été rapportés chez des patients traités par corticostéroïdes. L'arrêt du traitement par corticostéroïdes peut donner lieu à une rémission clinique.

L'utilisation en routine des corticostéroïdes est déconseillée dans le choc septique 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. oedème 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.

Effets endocriniens

Chez les patients sous corticothérapie soumis à un stress inhabituel, une augmentation de la posologie de corticostéroïdes à action rapide peut être indiquée avant, pendant et après la situation de stress.

L'utilisation de doses pharmacologiques de corticostéroïdes pendant des périodes prolongées peut entraîner l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, ou axe HHS (insuffisance surrénalienne secondaire). Le degré et la durée de cette insuffisance surrénalienne varient d'un patient à l'autre et dépendent de la dose, de la fréquence et du moment de l'administration ainsi que de la durée du traitement par glucocorticoïdes. L'inhibition de l'axe HHS peut être réduite en administrant le 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 persister jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement. Le traitement hormonal doit donc être réinstauré dans toute situation de stress apparaissant au cours de 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 les symptômes suivants: anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleurs articulaires, desquamation, myalgies, perte de poids et/ou hypotension.

Les corticostéroïdes ont un effet plus marqué chez les patients présentant une hypothyroïdie. 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.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Les corticoïdes, dont la méthylprednisolone, peuvent accroître la glycémie, aggraver un diabète préexistant et augmenter le risque de développer un diabète sucré chez les patients suivant une corticothérapie à long terme.

Affections psychiatriques

Des troubles psychiques peuvent survenir au cours d'une corticothérapie; ces troubles vont de l'euphorie, de l'insomnie, de l'humeur instable, des modifications de la personnalité et de la dépression sévère aux signes 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 atteints de troubles convulsifs.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir également la description de la myopathie dans la rubrique intitulée « Effets musculo-squelettiques »). Des cas de lipomatose épurale ont été rapportés chez des patients prenant des corticostéroïdes, le plus souvent dans le cadre de traitements à doses élevées et à long terme.

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.. Une surveillance ophtalmologique régulière est recommandée.

L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes peut conduire à une cataracte sous-capsulaire postérieure et à une cataracte nucléaire (en particulier chez l'enfant), une exophtalmie ou une augmentation de la pression intraoculaire, pouvant provoquer un glaucome avec lésions éventuelles des nerfs optiques.

Les glucocorticoïdes peuvent 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 conduire à un décollement de 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. En cas d'insuffisance cardiaque congestive, les corticostéroïdes systémiques seront utilisés avec prudence et uniquement en cas de nécessité absolue.

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 corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients hypertendus.

Affections gastro-intestinales

Des doses élevées de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë.

Aucun consensus universel n'a établi si les corticostéroïdes sont responsables des ulcères gastroduodénaux observés durant le traitement. Toutefois, le traitement par glucocorticoïdes peut masquer les symptômes d'un ulcère gastroduodéal, de telle sorte qu'une perforation ou une hémorragie peut survenir 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.

Le risque de développer des ulcères gastro-intestinaux augmente lorsque les glucocorticoïdes sont associés à des AINS.

Les glucocorticoïdes doivent être utilisés avec prudence en cas de colite ulcéreuse non spécifique s'il y a risque de perforation imminente, d'abcès ou d'autre infection pyogène, ainsi qu'en cas de diverticulite, d'anastomose intestinale récente et d'ulcère gastroduodéal 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 signalée lors de l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes, le plus souvent chez des patients qui présentent des troubles de la transmission neuromusculaire (p. ex. myasthénie) ou qui reçoivent un traitement concomitant par anticholinergiques, notamment des agents curarisants (p. ex. pancuronium).

Cette myopathie aiguë est généralisée, peut atteindre les muscles oculaires et respiratoires et peut entraîner une tétraparésie. Des élévations des taux de créatine kinase peuvent survenir. Après l'arrêt des corticostéroïdes, il faut parfois attendre plusieurs semaines, voire plusieurs années, avant d'obtenir une amélioration clinique ou une guérison.

L'ostéoporose est un effet indésirable fréquent, mais rarement identifié, associé à l'utilisation prolongée de doses élevées de glucocorticoïdes. Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'ostéoporose.

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 hydrosodée et une augmentation de l'excrétion de potassium. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec les dérivés de synthèse, sauf à doses élevées.

L'adoption de mesures diététiques, comme une alimentation hyposodée et une supplémentation en potassium, peut s'avérer nécessaire. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium.

Lors de l'interprétation d'un certain nombre de tests et de paramètres 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 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 placebo. 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 bénéfique/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.

L'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec prudence en association avec des corticostéroïdes.

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.

Population pédiatrique

Il convient de suivre étroitement la croissance et le développement des nouveau-nés et des enfants prenant une corticothérapie de longue durée. Les glucocorticoïdes peuvent entraîner un retard de croissance chez les enfants traités à long terme par des doses quotidiennes fractionnées.

Ce type de schéma quotidien n'est autorisé que pour les indications très graves. Un traitement alterné par glucocorticoïdes (un jour sur deux) permet généralement d'éviter ou de réduire au minimum cet effet indésirable (voir rubrique 4.2).

Les nourrissons et les enfants traités à long terme par corticostéroïdes sont particulièrement à risque d'hypertension intracrânienne.

Des doses élevées de corticostéroïdes peuvent induire une pancréatite chez les enfants.

Excipients

Méthylprednisolone EG contient du lactose monohydraté et du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

Méthylprednisolone EG contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

La méthylprednisolone est un substrat de l'enzyme du cytochrome P450 (CYP) et est essentiellement métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Le CYP3A4 est l'enzyme prédominante de la sous-famille de CYP majoritairement présente dans le foie de l'homme adulte. Elle catalyse la 6 β -hydroxylation des stéroïdes, l'étape métabolique de phase I essentielle pour les corticostéroïdes tant endogènes que synthétiques. De nombreux autres composés sont également des substrats du CYP3A4, certains d'entre eux (comme d'autres médicaments) ayant montré un effet altérant le métabolisme des glucocorticoïdes par induction (régulation à la hausse) ou par inhibition de l'enzyme CYP3A4 (**Tableau 1**).

INHIBITEURS DU CYP3A4 – Les médicaments qui inhibent l'activité du CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine et le jus de pamplemousse) réduisent généralement la clairance hépatique et augmentent la concentration plasmatique des médicaments substrats du CYP3A4, tels que la méthylprednisolone. Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes. Lors de l'utilisation concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4, la dose de méthylprednisolone devra éventuellement être réduite pour éviter une toxicité des stéroïdes (**Tableau 1**).

INDUCTEURS DU CYP3A4 – Les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 (comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) augmentent généralement la clairance hépatique, entraînant une réduction de la concentration plasmatique des médicaments substrats du CYP3A4, tels que la méthylprednisolone. En présence d'inducteur du CYP3A4 peut nécessiter une augmentation de la dose de méthylprednisolone pour atteindre le résultat escompté (**Tableau 1**).

SUBSTRATS DU CYP3A4 – En présence d'un autre substrat du CYP3A4, la clairance hépatique de la méthylprednisolone peut être affectée, ce qui nécessite les ajustements posologiques correspondants.

Il est possible que les effets indésirables associés à chaque médicament isolé soient plus susceptibles de se produire en cas d'administration concomitante (**Tableau 1**).

EFFETS INDÉSIRABLES NON CAUSÉS PAR LE CYP3A4 – D'autres interactions et effets se produisant avec la méthylprednisolone sont décrits dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Interactions/effets significatifs de médicaments ou substances en association avec la méthylprednisolone

Classe ou type de médicaments - Médicament ou substance	Interaction/Effet
Antibiotiques, médicaments antituberculeux - Rifampicine	INDUCTEUR DU CYP3A4
Anticoagulants (oraux)	L'effet de la méthylprednisolone sur les anticoagulants oraux est variable. Les corticoïdes peuvent autant réduire qu'augmenter les effets des anticoagulants lorsqu'ils sont administrés simultanément. Par conséquent, il faut surveiller les indices de coagulation pour assurer le maintien de l'effet anticoagulant désiré.
Anticonvulsivants - Carbamazépine	INDUCTEUR (et SUBSTRAT) DU CYP3A4
Anticonvulsivants - Barbituriques (p. ex. phénobarbital) - Phénytoïne	INDUCTEURS DU CYP3A4
Anticholinergiques - Paralyseurs neuromusculaires	Les corticostéroïdes peuvent affecter l'action des anticholinergiques. 1) Une myopathie aiguë a été signalée lors de la prise concomitante de doses élevées de corticostéroïdes et d'anticholinergiques, comme des agents curarisants (pour plus d'informations, voir rubrique 4.4). 2) Un antagonisme des effets de blocage neuromusculaire du pancuronium et du vécuronium a été signalé chez des patients sous corticostéroïdes. Cette interaction pourrait se produire avec tout agent de blocage neuromusculaire agissant par antagonisme compétitif.
Antidiabétiques - Insuline - Hypoglycémisants oraux	Les glucocorticoïdes peuvent accroître les besoins en insuline ou en hypoglycémisants oraux des diabétiques.
Antiémétiques - Aprepitant - Fosaprepitant	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) DU CYP3A4
Antifongiques - Itraconazole - Kétoconazole	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) DU CYP3A4
Antiviraux Inhibiteurs de la protéase du VIH	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) DU CYP3A4 1) Les inhibiteurs de la protéase, comme l'indinavir et le ritonavir, peuvent causer une augmentation des concentrations plasmatiques de corticostéroïdes. 2) Les corticostéroïdes peuvent stimuler le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH, entraînant ainsi une diminution de leurs 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 du calcium - Diltiazem	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) DU CYP3A4
Contraceptifs (oraux) - Ethinylestradiol/Noréthindrone	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) DU CYP3A4
- Jus de pamplemousse	INHIBITEUR DU CYP3A4.
Immunosuppresseurs - Ciclosporine	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) DU CYP3A4 1) Une inhibition réciproque du métabolisme se produit en cas de coadministration de ciclosporine et de méthylprednisolone, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'un ou de l'autre médicament ou des deux médicaments. Par conséquent, il est possible que les événements indésirables associés à l'un ou l'autre de ces médicaments utilisé seul soient plus susceptibles de se produire en cas de coadministration. 2) Des convulsions ont été signalées en cas d'administration concomitante 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 haute dose	1) Une incidence accrue de saignements et d'ulcères gastro-intestinaux est possible en cas d'administration concomitante de corticostéroïdes et d'AINS. 2) La méthylprednisolone peut augmenter la clairance de l'acide acétylsalicylique utilisée à haute dose, ce qui peut entraîner une réduction des taux sériques de salicylés. L'arrêt du traitement par la méthylprednisolone peut donner lieu à une augmentation des taux sériques de salicylés, et donc à un risque accru de toxicité due aux salicylés.
Agents provoquant une déplétion potassique - Diurétiques 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 soignée 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 soignée 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 qu'une sensation de vertige, des troubles visuels et de la fatigue sont possibles après un traitement par corticostéroïdes. Dans de tels cas, les patients ne peuvent pas conduire de véhicule ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables systémiques peuvent être observés. Bien que rarement observés lors de traitements de très courte durée, ils doivent néanmoins être soigneusement détectés. Cette recherche fait partie inhérente de toute corticothérapie et n'est donc nullement spécifique à un médicament déterminé.

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

Les effets indésirables de la méthylprednisolone ont été examinés dans la banque de données DrugDex (Micromedex 2.0); pour la majorité des événements indésirables, aucune information qui aurait permis de déterminer la fréquence n'était disponible, certains événements indésirables étaient néanmoins classés comme « fréquent ».

Sur cette base, les effets indésirables peuvent être classés selon les fréquences suivantes:

Tableau 2. Tableau des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Fréquence [#]	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infections, ,
	Fréquence indéterminée	Infections opportunistes, péritonite*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Leucocytose
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité médicamenteuse; réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	Fréquent	Syndrome de Cushing, syndrome de sevrage des stéroïdes
	Fréquence indéterminée	Hypopituitarisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Rétention sodique, rétention hydrique
	Fréquence indéterminée	Alcalose hypokaliémique, acidose métabolique, tolérance au glucose diminuée, augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémifiants 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 dépression sévère, 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
	Rare	Vision floue (voir aussi rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Cataracte sous-capsulaire postérieure et glaucome, exophtalmie, chorioretinopathie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquence indéterminée	Vertiges
Affections cardiaques	Fréquence	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients

	indéterminée	prédisposés), rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde, tachycardie (en cas de doses élevées), : bradycardie**
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Fréquence indéterminée	Hypotension, événements thrombotiques
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 gastroduodénal (éventuellement avec perforation et 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, angioedème, prurit, urticaire, ecchymose, pétéchies, éruption cutanée, hirsutisme, hyperhidrose, stries cutanées
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	Ralentissement de la cicatrisation
	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 diminuée, 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

* La péritonite peut être le principal signe ou symptôme de présentation d'une affection gastrointestinale comme une perforation, une obstruction ou une pancréatite (voir rubrique 4.4).

** Après administration de doses élevées

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.

Une inhibition de la croissance peut se produire en cas de traitement à long terme par glucocorticostéroïdes (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

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte

Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex

Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

Il n'existe pas de syndrome clinique de surdosage aigu de la méthylprednisolone.

Un surdosage chronique induit les symptômes cushingoïdes typiques.

Gestion

Les cas de toxicologie aiguë et/ou de décès des suites d'un surdosage aigu par corticostéroïdes sont rares. En cas de surdosage, aucun antidote spécifique n'est disponible. La prise en charge doit consister un en traitement de soutien et symptomatique.

La méthylprednisolone peut être éliminée par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Glucocorticoïdes 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 donc la synthèse des protéines de diverses enzymes. Ces dernières sont finalement responsables des effets observés après l'utilisation systémique de glucocorticoïdes.

Outre leur effet important sur les processus inflammatoires et immunitaires, les glucocorticoïdes influencent également le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides. Enfin, ils exercent aussi un effet sur le système cardiovasculaire, les muscles du squelette et le système nerveux central.

- Effet sur les processus inflammatoires et immunitaires:

Les propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives et antiallergiques des glucocorticoïdes sont à l'origine de la majorité de leurs applications thérapeutiques. Ces propriétés ont pour principaux effets:

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

Une dose de 4 mg de méthylprednisolone exerce le même effet glucocorticoïde (anti-inflammatoire) qu'une dose de 20 mg d'hydrocortisone. La méthylprednisolone n'a qu'un effet minéralocorticoïde minime (200 mg de méthylprednisolone équivalent à 1 mg de désoxycorticostérone).

- Effet sur le métabolisme des glucides 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 néoglucogenèse. L'absorption de glucose dans les tissus périphériques diminue, ce qui peut conduire à une hyperglycémie et une glycosurie, en particulier chez les patients prédisposés au diabète.

- Effet sur le métabolisme des lipides:

Les glucocorticoïdes ont une action lipolytique. Cette lipolyse est la plus prononcée au niveau des membres. Ils exercent également un effet de lipogenèse, qui se manifeste essentiellement au niveau du thorax, 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 suggère que la plupart des effets de ces médicaments reposent sur la modification de l'activité enzymatique, et non sur une action directe du médicament.

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 correspondait 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

La biotransformation de la méthylprednisolone s'effectue par voie hépatique, de manière qualitativement similaire à celle 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 se produisent 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 corticosurrénaux 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 embryofœtale (comme une augmentation des résorptions) et un retard de la croissance intra-utérine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Saccharose
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes: 3 ans.
Flacons: 2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes: Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.
Flacons: A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Après première ouverture (flacons): A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Méthylprednisolone EG 4 mg comprimés est conditionné dans des plaquettes en Al/PVC/PCTFE et dans des flacons blancs en PEHD dotés d'un capuchon en polypropylène (PP).

Méthylprednisolone EG 4 mg comprimés sont disponibles sous plaquettes contenant 20, 30 ou 100 comprimés et sous la forme de flacons contenant 20, 30 ou 100 comprimés.

Méthylprednisolone EG 16 mg comprimés sont disponibles sous plaquettes contenant 20, 30, 50 ou 100 comprimés et sous la forme de flacons contenant 20, 50 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Méthylprednisolone EG 4 mg comprimés: BE493520 – BE493537.

Méthylprednisolone EG 16 mg comprimés : BE493546 – BE493555.

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

Date de première autorisation: 11 mars 2016.

Date de dernier renouvellement: 27 février 2021.

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 08/2021.

Date de mise à jour du texte : 04/2021.