

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

DEPO-MEDROL + Lidocaïne 40 mg/ml + 10 mg/ml, suspension injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les substances actives sont l'acétate de méthylprednisolone et le chlorhydrate de lidocaïne monohydraté.

DEPO-MEDROL + Lidocaïne contient 40 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne monohydraté dans 1 ml de suspension injectable.

Excipient à effet notoire :

DEPO-MEDROL + Lidocaïne 40 mg/ml + 10 mg/ml contient 8,7 mg d'alcool benzylique par chaque flacon de 1 ml et 17,4 mg d'alcool benzylique par chaque flacon de 2 ml, équivalent à 8,7 mg/ml d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique.
POUR ADMINISTRATION INTRA-SYNOVIALE OU DANS LES TISSUS MOUS
(notamment péri-articulaire et intra-bursale).

DEPO-MEDROL + Lidocaïne est indiqué comme traitement local adjuvant de courte durée (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de :

- synovite en cas d'ostéoarthrite
- polyarthrite rhumatoïde
- bursite aiguë et subaiguë
- arthrite aiguë lors de goutte
- épicondylite
- ténosynovite aiguë aspécifique
- ostéoarthrite post-traumatique

Une infiltration de DEPO-MEDROL + Lidocaïne peut également être utile dans le traitement des tumeurs kystiques, des aponévroses ou des tendinites (ganglions).

DEPO-MEDROL + Lidocaïne est indiqué chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

DEPO-MEDROL + Lidocaïne ne rend nullement le traitement conventionnel superflu. Il atténue les symptômes mais n'est pas curatif et n'a pas d'effet sur la cause de l'inflammation.

1. POLYARTHRITE RHUMATOIDE ET OSTEOARTHRITE

La dose de méthylprednisolone + lidocaïne pour l'administration intra-articulaire dépend de l'importance de l'articulation et varie selon la gravité de l'état de chaque patient individuel. Dans les cas chroniques, les injections peuvent être répétées à 1 jusqu'à 5 semaines d'intervalle ou plus, en fonction du soulagement obtenu après la première injection. Les doses dans le tableau suivant sont données à titre informatif et sont basées sur la posologie de la méthylprednisolone:

Importance de l'articulation	Exemples	Dose de méthylprednisolone
Grosse articulation	Genoux Chevilles Epaules	20 à 80 mg
Articulation moyenne	Coudes Poignets	10 à 40 mg
Petite articulation	Métacarpo-phalangienne Intra-phalangienne Sterno-claviculaire Acromio-claviculaire	4 à 10 mg

Une connaissance approfondie de l'anatomie de l'articulation est souhaitable avant de pratiquer une injection intra-articulaire. Pour obtenir un effet anti-inflammatoire optimal, il est important que l'injection soit administrée dans la cavité synoviale. Utilisant la même technique stérile que pour une ponction lombaire, une aiguille stérile de 20 à 24 G (montée sur une seringue vide) est rapidement introduite dans la cavité synoviale. En aspirant quelques gouttes de liquide articulaire, on s'assure que l'aiguille est bien dans la cavité articulaire. L'endroit qui convient le mieux pour l'injection est celui où la cavité synoviale est la plus proche de la surface et où il y a le moins de vaisseaux et de nerfs. Lorsque l'aiguille est en place, on enlève la seringue qui a servi à l'aspiration et on la remplace par une seconde seringue contenant la quantité souhaitée de DEPO-MEDROL + Lidocaïne. On aspire un peu de liquide synovial pour s'assurer que l'aiguille est toujours en place dans la cavité synoviale. Après l'injection, mobiliser doucement l'articulation quelques fois pour favoriser le mélange du liquide synovial et de la suspension. Ensuite, recouvrir le site d'injection d'un pansement stérile.

Une injection intra-articulaire peut être pratiquée dans les articulations suivantes : genou, cheville, poignet, coude, épaule, articulations des doigts et de la hanche. Comme il est parfois difficile de pénétrer dans l'articulation de la hanche, il convient de prendre des précautions pour éviter les gros vaisseaux sanguins. Les articulations ne convenant pas pour les injections intra-articulaires sont celles qui sont anatomiquement inaccessibles, par exemple les articulations spinales et l'articulation sacro-iliaque qui ne possèdent pas de cavité synoviale. Les échecs de traitement sont généralement dus à une pénétration hors de la cavité synoviale, mais l'échec du traitement peut également survenir malgré une injection correcte dans l'espace synovial, confirmée par l'aspiration de liquide. Dans ce dernier cas, il est souvent vain de procéder à des injections répétées. Un traitement local ne modifie pas le processus de

la maladie sous-jacente et doit être complété si possible par une physiothérapie et une correction orthopédique.

2. BURSITE

La région entourant le site d'injection doit être soigneusement nettoyée et une anesthésie locale est administrée si nécessaire. Une aiguille de 20 à 24 gauge fixée à une seringue vide est insérée dans la bourse et le liquide est aspiré. L'aiguille est laissée en place et la seringue aspirante est remplacée par une petite seringue contenant la dose voulue. Après injection, l'aiguille est retirée et l'on applique un petit pansement.

3. DIVERS : GANGLIONS, TENDINITE, EPICONDYLITE

Lors du traitement d'affections telles que la tendinite ou la ténosynovite, il faut veiller à injecter la suspension dans la gaine du tendon et non dans la substance du tendon. Le tendon peut être facilement palpé lorsqu'il est étiré. Lors du traitement de l'épicondylite, la région la plus douloureuse doit être soigneusement délimitée et la suspension doit être infiltrée dans cette région. Pour les ganglions des gaines de tendons, la suspension doit être directement injectée dans le kyste.

En fonction de la sévérité de l'affection, la dose peut varier de 4 à 30 mg. Pour les affections récurrentes ou chroniques, des injections répétées peuvent s'avérer nécessaires. Il convient de prendre les précautions habituelles de stérilité pour chaque injection (application d'un antiseptique adéquat sur la peau).

Population pédiatrique

DEPO-MEDROL + Lidocaïne n'a pas été étudié dans la population pédiatrique.

DEPO-MEDROL + Lidocaïne est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme (âgés de 0 à 4 semaines) (voir rubrique 4.3).

DEPO-MEDROL + Lidocaïne ne doit être utilisé que si cela est nécessaire et si aucune autre solution n'est envisageable (voir rubrique 4.4).

Modes d'administration

- Intrasyovial, périarticulaire et intra-bursal
- Intra- et sous-lésionnel

DEPO-MEDROL + Lidocaïne ne peut être administré par d'autres voies que celles spécifiées sous la rubrique 4.1 (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'acétate de méthylprednisolone, au chlorhydrate de lidocaïne monohydraté, à des anesthésiques locaux du type amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Administration par voie intrathécale
- Administration par voie intravasculaire (par exemple, intraveineuse)
- Administration par voie périurale
- Administration intranasale, ophtalmique ou en divers points d'injection (cuir chevelu, oropharynx, ganglion sphéno-palatin)
- Mycoses systémiques
- Administration aux prématurés et nouveau-nés à terme (voir rubriques 4.2 et 4.4 – population pédiatrique)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce produit contient de l'alcool benzylique, qui est potentiellement toxique lorsqu'il est administré localement dans les tissus nerveux (voir ci-dessous "Population pédiatrique").

Alors que des cristaux de stéroïdes surrénaliens dans le derme suppriment la réaction inflammatoire, leur présence peut provoquer la désintégration des éléments cellulaires ainsi que des modifications physicochimiques de la substance fondamentale du tissu conjonctif. Les rares modifications dermiques et/ou sous-dermiques qui en résultent peuvent former un creux dans la peau au site d'injection. L'ampleur de cette réaction varie en fonction de la quantité de stéroïde surrénalien injectée. La régénération est généralement complète après quelques mois ou après absorption de tous les cristaux du stéroïde surrénalien.

Pour limiter l'atrophie dermique ou sous-dermique au maximum, il faut veiller à ne pas dépasser les posologies recommandées. Il faut si possible, procéder à de petites injections multiples dans la région de la lésion. La technique d'injection intra-articulaire doit aussi inclure des précautions pour prévenir l'injection ou l'infiltration dermique. L'acétate de méthylprednisolone avec lidocaïne ne peut être administré par d'autres voies que celles spécifiées sous la rubrique 4.1. Il est primordial, lors de l'administration d'acétate de méthylprednisolone avec lidocaïne, d'utiliser la technique adéquate et de prendre toutes les précautions nécessaires afin de garantir la diffusion correcte du médicament.

Des événements indésirables sévères ont été rapportés en association avec les voies d'administration contre-indiquées suivantes : intrathécale/péridurale (voir rubrique 4.8). Des mesures adéquates doivent être prises pour éviter une injection intravasculaire ou intramusculaire (voir rubrique 4.9).

L'utilisation d'un flacon de DEPO-MEDROL + Lidocaïne pour administrer des doses multiples exige des précautions spéciales pour éviter une contamination (voir rubrique 6.6).

Certains éléments permettent de penser que le chlorure de benzalkonium n'est pas un antiseptique adéquat pour stériliser les flacons à doses multiples. Une solution de polyvidone iodée ou un produit similaire est recommandé pour nettoyer le sommet du flacon avant d'en aspirer le contenu (voir la rubrique 6.6).

Utilisation intra-articulaire

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

Après administration intra-articulaire de corticostéroïdes et amélioration des symptômes, il faut éviter une mobilisation excessive des articulations. A défaut, l'effet favorable des stéroïdes peut non seulement être réduit à néant, mais la lésion articulaire peut même être aggravée. Les injections dans des articulations instables ne sont pas recommandées. Des injections intra-articulaires répétées peuvent dans certains cas provoquer une instabilité de l'articulation. L'aggravation éventuelle peut être constatée radiographiquement.

Précautions particulières concernant l'utilisation de la lidocaïne pour l'anesthésie locale

Des moyens de réanimation doivent être disponibles lors de l'administration d'anesthésiques locaux, tels que la lidocaïne contenue dans la solution injectable de méthylprednisolone avec lidocaïne. Certaines procédures d'anesthésie locale peuvent être associées à des effets indésirables graves, quel que soit le médicament anesthésique local utilisé, et sont généralement

le résultat de concentrations plasmatiques élevées dues à une injection intravasculaire accidentelle, à un dosage excessif ou à une absorption rapide à partir de zones hautement vascularisées, ou peuvent résulter d'une hypersensibilité, d'une idiosyncrasie ou d'une tolérance diminuée de la part du patient. La toxicité systémique implique principalement le système nerveux central et/ou le système cardiovasculaire. Les signes neurologiques de la toxicité systémique sont les suivants : sensations vertigineuses ou tête légère, nervosité, tremblements, paresthésie péri-buccale, engourdissement de la langue, endormissement, convulsions, coma. Les réactions cardiovasculaires sont de type dépressif et peuvent se manifester par une hypotension, une bradycardie, une dépression myocardique, des troubles du rythme cardiaque et éventuellement un arrêt cardiaque ou un collapsus circulatoire. Une vision trouble, une diplopie et une amaurose transitoire peuvent être des signes de toxicité de la lidocaïne (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Comme pour les autres anesthésiques locaux, la lidocaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'épilepsie, de myasthénie grave, de troubles de la conduction cardiaque, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypovolémie et de bradycardie. Les patients pédiatriques, âgés ou affaiblis nécessitent des doses plus faibles, proportionnelles à l'âge et à l'état physique.

Les précautions supplémentaires suivantes s'appliquent aux corticostéroïdes administrés par voie parentérale. L'injection intrasynoviale de corticostéroïdes peut produire aussi bien des effets systémiques que des effets locaux. L'administration intramusculaire d'acétate de méthylprednisolone avec lidocaïne n'apporte aucun avantage supplémentaire. Si un traitement par corticostéroïdes par voie parentérale est souhaité pour obtenir un effet systémique soutenu, il faut utiliser l'acétate de méthylprednisolone seul.

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

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

Une technique stérile est nécessaire pour éviter les infections ou la contamination.

Effets immunosuppresseurs/sensibilité aux infections augmentée

Les corticostéroïdes peuvent augmenter la sensibilité aux infections, masquer certains symptômes d'infection exacerber les infections existantes, augmenter le risque de réactivation ou d'exacerbation d'infections latentes et pendant leur utilisation, de nouvelles infections peuvent se développer. Sous l'influence des corticostéroïdes, la résistance peut diminuer et il peut s'avérer difficile de localiser l'infection. Des infections causées par des agents pathogènes tels que des bactéries, des virus, des champignons, des protozoaires ou des helminthes, à un quelconque endroit du corps, peuvent être liées à l'utilisation de corticostéroïdes, seuls ou en association avec d'autres substances immunosuppressives affectant l'immunité cellulaire, l'immunité humorale ou l'action des neutrophiles. Ces infections peuvent être modérées, sévères et dans certains cas fatales. Plus la dose de corticostéroïdes augmente, plus les complications infectieuses sont fréquentes. Surveillez le développement de l'infection et envisagez l'arrêt des corticostéroïdes ou une réduction de la dose si nécessaire.

En cas d'infection aiguë, ne pas administrer par voie intra-synoviale, intra-bursale ou intra-tendineuse pour un effet local.

Les personnes traitées par des médicaments supprimant le système immunitaire sont plus susceptibles de développer des infections que les individus en bonne santé. Par exemple, les conséquences de la varicelle et de la rougeole peuvent être beaucoup plus graves, voire fatales, chez les enfants ou les adultes non immunisés sous corticostéroïdes.

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués n'est pas recommandée chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Les vaccins tués ou inactivés et les vaccins biogénétiques peuvent être administrés chez les patients recevant des doses immunosuppressives 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-immunosuppressives de corticostéroïdes, les procédures d'immunisation nécessaires peuvent être mises en œuvre.

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

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

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

Effets sur le système immunitaire

Des réactions allergiques peuvent se produire.

De rares cas de réactions cutanées et de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes chez des patients traités par des corticostéroïdes ont été rapportés, dès lors des mesures de précaution appropriées doivent être prises avant l'administration, surtout lorsque le patient a déjà présenté des antécédents d'allergie à un médicaments quelconque.

Effets endocriniens

Chez les patients traités par corticostéroïdes et sujets à un stress inhabituel, il est conseillé d'augmenter la dose de corticostéroïdes à action rapide avant, pendant et après la situation de stress.

Les doses pharmacologiques de glucocorticoïdes administrées pendant des périodes prolongées peuvent provoquer une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) (insuffisance adrénocorticale secondaire). Le degré et la durée de l'insuffisance adrénocorticale produite varient en fonction des patients et de la dose, de la fréquence, du moment d'administration et de la durée du traitement par glucocorticoïdes.

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

Étant donné que les glucocorticoïdes peuvent induire ou aggraver le syndrome de Cushing, les glucocorticoïdes doivent être évités chez les patients atteints de la maladie de Cushing.

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie, l'effet des corticostéroïdes est augmenté.

Métabolisme et nutrition

Les corticostéroïdes, dont la méthylprednisolone, peuvent augmenter la glycémie, faire empirer un diabète pré-existant et prédisposer au diabète les patients sous traitement par corticostéroïdes à long terme.

Un diabète latent peut également apparaître ou il peut être nécessaire d'augmenter les doses d'insuline/de médicaments antidiabétiques oraux.

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 existante ou des tendances psychotiques peuvent également être exacerbées par les corticostéroïdes.

Des effets indésirables psychiatriques potentiellement sévères peuvent se manifester avec des stéroïdes systémiques. Les symptômes apparaissent généralement quelques jours ou quelques semaines après le début du traitement. La plupart des effets disparaissent après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, mais dans certains cas, un traitement spécifique peut s'avérer nécessaire.

Des effets psychologiques ont été rapportés lors de l'arrêt des corticostéroïdes, mais leur fréquence n'est pas connue. Il faut encourager les patients/les soignants à consulter si le patient développe des symptômes psychologiques, surtout en cas de suspicion d'humeur dépressive ou d'idées suicidaires. Les patients/soignants doivent être attentifs à d'éventuels troubles psychiatriques qui pourraient survenir soit pendant, soit directement après une réduction progressive /l'arrêt de stéroïdes systémiques.

Effets sur le système nerveux

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de convulsions.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myasthénie grave (voir également le texte sur la myopathie dans la rubrique Effets sur le système musculosquelettique, ci-dessous).

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

Effets oculaires

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut provoquer une cataracte sous-capsulaire postérieure et une cataracte nucléaire (surtout chez l'enfant), une exophtalmie, ou une pression

intraoculaire augmentée, ce qui peut engendrer un glaucome avec risque de lésion des nerfs optiques et favoriser l'apparition d'infections oculaires secondaires d'origine fongique ou virale.

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.

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

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

Effets cardiaques

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sur le système cardiovasculaire, tels que la dyslipidémie et l'hypertension, peuvent prédisposer les patients traités présentant déjà des facteurs de risque cardiovasculaire à des effets cardiovasculaires supplémentaires, en cas d'utilisation prolongée de doses élevées. Par conséquent, les corticostéroïdes doivent être utilisés judicieusement chez ces patients et il faut être particulièrement attentif aux modifications des risques et réaliser une surveillance cardiaque supplémentaire, si nécessaire.

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

Effets sur le système vasculaire

Des cas de thrombose, y compris de thromboembolie veineuse, ont été rapportés avec des corticostéroïdes. Par conséquent, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une affection thromboembolique ou qui pourraient y être prédisposés.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'hypertension.

Effets sur le système gastro-intestinal

De fortes doses de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë.

Il n'existe aucun consensus universel sur la responsabilité spécifique des corticostéroïdes dans l'apparition des ulcères peptiques déclarés au cours du traitement. Cependant, le traitement par glucocorticoïdes peut masquer les symptômes de l'ulcère peptique de telle sorte qu'une perforation ou une hémorragie peut se produire sans douleur significative. Le traitement aux glucocorticoïdes peut masquer une péritonite ou d'autres symptômes associés aux troubles gastro-intestinaux tels que perforation, obstruction ou 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 précaution en cas de colite ulcéreuse non spécifique, s'il existe un risque de perforation imminente, d'abcès ou d'autre infection pyogène. Il faut également être prudent en cas de diverticulite, d'anastomose intestinale récente, d'ulcère peptique actif ou latent, si les stéroïdes sont utilisés comme traitement direct ou adjuvant.

Effets sur le système hépatobiliaire

Des effets hépatobiliaires ont été rapportés qui peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement. En conséquence, une surveillance appropriée est requise.

Effets sur le système musculosquelettique

Une myopathie aiguë a été signalée lors de l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes, le plus souvent chez des patients atteints de troubles de la transmission neuromusculaire (p. ex., myasthénie grave), ou chez des patients recevant un traitement concomitant par anticholinergiques, tels que des agents bloquants neuromusculaires (p. ex., pancuronium). Cette myopathie aiguë est généralisée, peut inclure les muscles oculaires et respiratoires et engendrer une quadriparésie. La créatine kinase peut également augmenter.

L'amélioration clinique ou la récupération après arrêt des corticostéroïdes peut prendre des semaines, voire des années.

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

Troubles rénaux 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 précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Investigations

Des doses moyennes et élevées d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent provoquer une augmentation de la pression artérielle, de la rétention sodée et hydrique ainsi qu'une élévation de l'excrétion de potassium. Ces effets risquent moins de se produire avec des dérivés synthétiques, sauf s'ils sont utilisés en fortes doses. Un régime pauvre en sel et un apport complémentaire de potassium peuvent s'avérer nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium.

Lors de l'interprétation de toute une série de tests et paramètres biologiques (entre autres les tests cutanés et le dosage des hormones thyroïdiennes), il faut tenir compte de la corticothérapie.

Autres

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

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes (voir rubrique 4.5).

L'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être utilisés avec précaution en combinaison avec les 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.

Information sur les excipients

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

Population pédiatrique

Depo-Medrol + Lidocaïne contient de l'alcool benzylique (voir rubrique 2).

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue. L'alcool benzylique ne peut pas être utilisé chez le nouveau-né (jusqu'à 4 semaines) sauf recommandation contraire du médecin. Dû au risque accru en raison de l'accumulation chez les jeunes enfants, l'alcool benzylique ne peut pas être utilisé pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf recommandation contraire du médecin ou pharmacien (voir rubriques 4.2 – population pédiatrique et 4.3). Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les femmes enceintes ou allaitantes et chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

La croissance et le développement des nourrissons et des enfants sous traitement prolongé par corticostéroïdes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Un arrêt de la croissance peut survenir chez les enfants qui reçoivent un traitement prolongé de glucocorticostéroïdes en dose quotidienne fractionnée. Un tel schéma thérapeutique n'est dès lors justifié que dans des indications très graves.

Les nourrissons et enfants en traitement prolongé sous corticostéroïdes présentent particulièrement un risque d'augmentation de la pression intracrânienne.

De fortes doses de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite chez l'enfant.

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

Méthylprednisolone

La méthylprednisolone est un substrat du cytochrome P450 (CYP) et est essentiellement métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Le CYP3A4 est l'enzyme dominante de la sous-famille de CYP la plus abondante dans le foie d'un humain adulte. Il catalyse la 6 β -hydroxylation des stéroïdes, l'étape essentielle de métabolisation de Phase 1 aussi bien pour les corticostéroïdes endogènes que synthétiques. De nombreux autres composés sont également des substrats du CYP3A4 dont certains (de même que d'autres médicaments) ont été reconnus comme modifiant le métabolisme des glucocorticostéroïdes par induction (régulation à la hausse) ou inhibition de l'enzyme CYP3A4 (voir Tableau 1).

Les INHIBITEURS DU CYP3A4, comme le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine et le jus de pamplemousse, diminuent généralement la clairance hépatique et augmentent la concentration plasmatique de la méthylprednisolone. En présence d'un inhibiteur du CYP3A4, la dose de méthylprednisolone devra éventuellement être réduite pour éviter une toxicité liée aux stéroïdes (voir Tableau 1).

Les INDUCTEURS DU CYP3A4, comme la rifampine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, augmentent généralement la clairance hépatique et diminuent la concentration plasmatique de la méthylprednisolone. En présence d'un inducteur du CYP3A4, la dose de méthylprednisolone devra éventuellement être augmentée pour obtenir l'effet désiré (voir Tableau 1).

En présence d'un autre substrat du CYP3A4, la clairance hépatique de la méthylprednisolone peut être affectée, ce qui nécessitera 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 (voir Tableau 1).

La méthylprednisolone interagit aussi avec quelques autres médicaments sans lien avec la métabolisation par le CYP3A4.

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

Tableau 1. Interactions/effets importants du médicament ou de la substance avec la méthylprednisolone

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction/effet
Antibactériens - ISONIAZIDE	INHIBITEUR DU CYP3A4. De plus, il existe un effet potentiel de la méthylprednisolone augmentant le taux d'acétylation et la clairance de l'isoniazide.
Antibiotiques, antituberculeux - RIFAMPINE	INDUCTEUR DU CYP3A4
Anticoagulants oraux (Antagonistes de la vitamine K et non antagonistes de la vitamine K)	L'effet de l'utilisation concomitante de la méthylprednisolone et les anticoagulants oraux peut varier. Des rapports mentionnent aussi bien la diminution que l'augmentation des effets de ces anticoagulants en administration concomitante avec les corticostéroïdes. Par conséquent, il faut contrôler les indices de coagulation afin de conserver les effets anticoagulants souhaités.
Anticonvulsivants - CARBAMAZÉPINE	INDUCTEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT)
Anticonvulsivants - PHÉNOBARBITAL - PHÉNYTOÏNE	INDUCTEURS DU CYP3A4
Anticholinergiques - PARALYSANTS	Les corticostéroïdes peuvent influencer l'action des anticholinergiques. 1) Une myopathie aiguë a été observée lors de l'administration

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction/effet
NEUROMUSCULAIRES	concomitante de doses élevées de corticostéroïdes et d'anticholinergiques, tels que les paralysants neuromusculaires (voir rubrique 4.4, Effets musculosquelettiques, pour plus d'informations). 2) Un antagonisme des effets bloquants neuromusculaires du pancuronium et du vécuronium a été rapporté chez les patients prenant des corticostéroïdes. Cette interaction pourrait se produire avec tous les paralysants neuromusculaires compétitifs.
<u>Anticholinestérases</u>	Les stéroïdes peuvent réduire les effets des anticholinestérases (comme la néostigmine ou la pyridostigmine) dans la myasthénie grave.
Antidiabétiques - INSULINE - HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX	Les glucocorticoïdes peuvent accroître les besoins en insuline ou en hypoglycémifiants oraux des diabétiques.
Antiémétiques - APRÉPITANT - FOSAPRÉPITANT	INHIBITEURS DU CYP3A4 (et SUBSTRATS)
Antifongiques - ITRACONAZOLE - KETOCONAZOLE	INHIBITEURS DU CYP3A4 (et SUBSTRATS)
Antiviraux - INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH	INHIBITEURS DU CYP3A4 (et SUBSTRATS) 1) Les inhibiteurs de la protéase, tels que l'indinavir et le ritonavir, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des corticostéroïdes. 2) Les corticostéroïdes peuvent induire le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH, entraînant une réduction des concentrations plasmatiques.
Potentialisateurs pharmacocinétiques - COBICISTAT	INHIBITEURS DU CYP3A4
Antagonistes calciques - DILTIAZEM	INHIBITEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT)
Contraceptifs (oraux) - ÉTHINYLESTRADIOL/ NORÉTHINDRONE	INHIBITEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT)
- JUS DE PAMPLEMOUSSE	INHIBITEUR DU CYP3A4
Immunosuppresseurs - CICLOSPORINE	INHIBITEUR DU CYP3A4 (et SUBSTRAT) 1) L'administration concomitante de ciclosporine et de méthylprednisolone provoque une inhibition réciproque de leur métabolisme, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'une ou des deux substances. Il est donc possible que les effets

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction/effet
	indésirables associés à l'utilisation de chaque médicament en monothérapie se produisent plus lors de leur combinaison. 2) Des convulsions ont été rapportées lors de l'administration concomitante de méthylprednisolone et de ciclosporine.
Immunosuppresseurs - CYCLOPHOSPHAMIDE - TACROLIMUS	SUBSTRATS DU CYP3A4
Antibiotiques macrolides - CLARITHROMYCINE - ÉRYTHROMYCINE	INHIBITEURS DU CYP3A4 (et SUBSTRATS)
Antibiotiques macrolides - TROLÉANDOMYCINE	INHIBITEUR DU CYP3A4
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) - Acide acétylsalicylique à dose élevée	1) En cas d'administration concomitante de corticostéroïdes et d'AINS, l'incidence des hémorragies et des ulcérations gastro-intestinales peut être augmentée. 2) La méthylprednisolone peut augmenter la clairance de l'acide acétylsalicylique à dose élevée. Cette diminution des taux sériques des salicylés pourrait donner lieu à un risque accru de toxicité des salicylés lors de l'arrêt de la méthylprednisolone.
Agents augmentant la perte de potassium - DIURETIQUES THIAZIDIQUES	L'association de glucocorticoïdes et de diurétiques thiazidiques augmente le risque d'intolérance au glucose et renforce le risque d'hypokaliémie.
Vaccins	L'administration de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Les vaccins inactivés et les vaccins biogénétiques peuvent par contre être administrés à ces patients, mais la réaction thérapeutique à ces vaccins peut être diminuée ou même s'avérer inefficace. Chez les patients qui reçoivent des doses non-immunosuppressives de corticostéroïdes, les procédures d'immunisation nécessaires peuvent être mises en œuvre.
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.

Lidocaïne

Les médicaments qui inhibent le métabolisme de la lidocaïne (par exemple, la cimétidine) peuvent entraîner des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques lorsque la lidocaïne est administrée de façon répétée à fortes doses sur de longues périodes. De telles interactions

n'ont aucune pertinence clinique lors d'un traitement à court terme par la lidocaïne aux doses recommandées. La lidocaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des antiarythmiques de classe Ib, car les effets toxiques s'additionnent.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Méthylprednisolone

Certaines études animales ont démontré que l'administration de corticostéroïdes y compris méthylprednisolone, à doses élevées, pendant la gestation, peut provoquer des anomalies dans le développement fœtal, y compris des fentes palatines, un retard de croissance intra-utérine et des effets sur la croissance et le développement du cerveau (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données indiquant que les corticostéroïdes résultent en une incidence accrue de malformations congénitales, telles que la fente palatine/le bec-de-lièvre chez l'être humain.

Les corticostéroïdes traversent facilement le placenta.

Une étude rétrospective a montré une incidence accrue de faibles poids à la naissance chez les enfants nés de mères sous corticostéroïdes. Chez l'humain, le risque de faible poids à la naissance semble être lié à la dose et peut donc être réduit en administrant des doses de corticostéroïdes plus faibles pour une durée la plus courte possible.

Les nouveau-nés, dont la mère a été traitée avec des grandes quantités de glucocorticoïdes pendant la grossesse, doivent être étroitement surveillés afin de détecter des symptômes d'insuffisance surrénalienne, même si l'insuffisance surrénalienne néonatale semble rare chez les nouveau-nés qui ont été exposés *in utero* à des corticostéroïdes.

Lidocaïne

La lidocaïne traverse facilement le placenta.

L'utilisation d'anesthésiques locaux tels que la lidocaïne pendant le travail et l'accouchement peut donner lieu à des effets indésirables pour la mère et le fœtus.

Acétate de méthylprednisolone avec lidocaïne

Les études adéquates sur la reproduction utilisant l'acétate de méthylprednisolone avec lidocaïne n'ayant pas été réalisées chez l'homme, l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse exige tout d'abord une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque pour la mère et le fœtus.

Aucune influence des corticostéroïdes n'a été observée sur le travail et l'accouchement.

Des cas de cataracte ont été observés chez les nourrissons nés de mères traitées à long terme par des corticostéroïdes pendant la grossesse.

L'alcool benzylique peut traverser le placenta (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Méthylprednisolone

Les corticostéroïdes sont excrétés dans le lait maternel.

Les corticostéroïdes passés dans le lait maternel peuvent inhiber la croissance et interférer avec la production de glucocorticoïdes endogènes chez les nourrissons allaités.

Lidocaïne

La lidocaïne est excrétée dans le lait maternel.

Acétate de méthylprednisolone avec lidocaïne

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement exige une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque pour la mère et le nourrisson.

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

L'effet des corticostéroïdes sur la capacité à conduire ou à utiliser une machine n'a pas été systématiquement évalué.

Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, vertiges, troubles visuels et fatigue sont possibles après un traitement aux corticostéroïdes, et une altération temporaire de la mobilité et de la coordination des mouvements peut survenir en raison de l'effet anesthésique local de la lidocaïne. Si des anesthésiques sont administrés en ambulatoire à des patients amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, ceux-ci doivent être informés de la nécessité d'éviter ces activités jusqu'au rétablissement complet de leurs fonctions normales.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés lors du traitement par DEPO-MEDROL + Lidocaïne aux fréquences suivantes :

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec les voies d'administration contre-indiquées suivantes :

Voie intrathécale/voie périurale : arachnoïdite, troubles fonctionnels gastro-intestinaux, troubles vésicaux, céphalées, méningite, paraparésie/paraplégie, crises convulsives, troubles sensoriels. La fréquence de ces effets indésirables est indéterminée.

Voie intranasale : troubles temporaires ou définitifs de la vision pouvant aller jusqu'à la cécité ; réactions allergiques; rhinite.

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

Divers endroits d'injection : (cuir chevelu, oropharynx, ganglion sphéno-palatin) : cécité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Infections et infestations</i>	Fréquence indéterminée	Infections*, infections opportunistes*, masquage d'infections*, activation d'infections latentes*, péritonite [#] *
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquence indéterminée	Hyperleucocytose*
<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

<i>Affections endocriniennes</i>	Fréquence indéterminée	Syndrome cushingoïde*, suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien*, syndrome de sevrage des stéroïdes*
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Réactivation d'un diabète latent*
	Fréquence indéterminée	Acidose métabolique*, rétention sodique*, rétention hydrique*, alcalose hypokaliémique*, dyslipidémie*, intolérance au glucose*, besoins accrus en insuline (ou en agents hypoglycémiant oraux chez les diabétiques)*, lipomatose*, augmentation de l'appétit (ce qui peut entraîner une prise de poids)*
<i>Affections psychiatriques</i>	Fréquence indéterminée	Troubles affectifs* (humeur euphorique, humeur déprimée*, labilité affective*, pharmacodépendance*, idées suicidaires*), troubles psychotiques* (dont manie*, délire*, hallucination* et aggravation de la schizophrénie*), état confusionnel, troubles mentaux*, anxiété, sautes d'humeur*, comportement anormal*, modification de la personnalité*, insomnie*, irritabilité*, nervosité**
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquence indéterminée	Augmentation de la pression intracrânienne (avec œdème papillaire [hypertension intracrânienne bénigne])* , crises convulsives, amnésie*, troubles cognitifs*, sensations vertigineuses, céphalées*, lipomatose épidurale*, perte de conscience**, tremblement**, tics nerveux**, rigidité**, hypo-esthésie**, somnolence**
<i>Affections oculaires</i>	Fréquence indéterminée	Cataracte*, glaucome*, exophtalmie*, rares cas de cécité associés à un traitement intralésionnel du visage et de la tête, chorioretinopathie séreuse centrale*, diplopie**, vision floue** (voir rubrique 4.4)
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	Fréquence indéterminée	Vertige*, acouphènes**
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients sensibles)*, rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde*, bradycardie**, arrêt cardiaque**,

		troubles du rythme cardiaque**
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquence indéterminée	Thrombose*, hypertension*, hypotension, collapsus circulatoire**, bouffées congestives*
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Fréquence indéterminée	Embolie pulmonaire*, hoquet*, hoquet persistant avec des doses élevées de corticostéroïdes*, arrêt respiratoire**, dépression respiratoire**, bronchospasme**, dyspnée**
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquence indéterminée	Ulcère peptique†/*, hémorragie gastrique*, perforation intestinale*, pancréatite*, œsophagite ulcéreuse*, œsophagite*, douleur abdominale*, distension abdominale*, diarrhée*, dyspepsie*, nausées, vomissement**
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquence indéterminée	Angioœdème, œdème de la face**, pétéchies*, ecchymoses*, atrophie cutanée*, stries cutanées*, hyperpigmentation cutanée*, hypopigmentation cutanée*, hirsutisme*, rash, érythème* prurit*, urticaire, acné*, hyperhidrose*, lésion de la peau**
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire*, ostéonécrose*, fracture pathologique*, atrophie musculaire*, ostéoporose*, myopathie*, arthropathie neuropathique*, arthralgie*, retard de croissance*, myalgie*, contractions musculaires**, poussée de douleur post-injection (suite à des injections intra-articulaires, périarticulaires et dans la gaine tendineuse) ^a /*
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Fréquence indéterminée	Règles irrégulières*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquence indéterminée	Retard de cicatrisation*, réactions au site d'injection*, sensation de froid**, sensation de chaud**, fatigue*, malaise*, abcès stérile*, œdème**, œdèmes périphériques*, infections au site d'injection après administration non-stérile. Lors d'administration in situ: atrophie dermique et hypodermique, dépressions cutanées au site d'injection*

<i>Investigations</i>	Fréquence indéterminée	Alanine aminotransférase augmentée*, aspartate aminotransférase augmentée*, phosphatase alcaline du sang augmentée*, pression intra-oculaire augmentée*, tolérance aux glucides diminuée*, potassium sanguin diminué*, calcium dans les urines augmenté*, suppression des réactions aux tests cutanés*, urée sanguine augmentée*
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	Fréquence indéterminée	Rupture d'un tendon (en particulier du tendon d'Achille)*, fracture vertébrale par tassement*

†perforation liée à un ulcère peptique, hémorragie liée à un ulcère peptique

*effet indésirable rapporté uniquement avec l'acétate de méthylprednisolone

**effet indésirable rapporté uniquement avec la lidocaïne

#La péritonite peut être le premier signe ou symptôme qui se présente en cas de trouble gastro-intestinal, comme la perforation, l'obstruction et la pancréatite (voir rubrique 4.4)

^a n'est pas un terme privilégié MedDRA

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

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

Une injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux peut provoquer une toxicité systémique immédiate (en quelques secondes à quelques minutes). Les signes de toxicité systémique due à un surdosage apparaissent plus tard (15 à 60 minutes après l'injection) en raison d'une augmentation plus lente des concentrations sanguines de l'anesthésique local (voir rubrique 4.4). Si des signes de toxicité systémique apparaissent, l'injection doit être immédiatement interrompue.

Méthylprednisolone :

Les rapports de toxicité aiguë et/ou de décès suite à un surdosage de corticostéroïdes sont rares. Des doses répétées fréquentes (quotidiennement ou plusieurs fois par semaine) administrées pendant une période prolongée peuvent induire des complications typiques telles qu'un syndrome de Cushing.

En cas de surdosage, il n'existe aucun antidote; un traitement de soutien symptomatique sera instauré.

Lidocaïne :

Symptômes de la toxicité systémique aiguë

La toxicité pour le système nerveux central se manifeste par des symptômes de sévérité croissante. Les patients peuvent présenter initialement une paresthésie péri-buccale, un engourdissement de la langue, une tête légère, une hyperacousie et des acouphènes. Les perturbations visuelles et les tremblements musculaires ou les contractions fasciculaires sont plus graves et précèdent l'apparition de convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être confondus avec un comportement névrotique. Une perte de conscience et des convulsions grand mal peuvent suivre, qui peuvent durer de quelques secondes à plusieurs minutes. L'hypoxie et l'hypercapnie surviennent rapidement après les convulsions en raison de l'augmentation de l'activité musculaire, ainsi que de l'interférence avec la respiration normale et la perte des voies respiratoires. Dans les cas sévères, une apnée peut survenir. L'acidose augmente les effets toxiques des anesthésiques locaux.

Des effets sur le système cardiovasculaire peuvent être observés dans les cas sévères. Une hypotension, une bradycardie, une arythmie et un arrêt cardiaque peuvent survenir en raison de concentrations systémiques élevées, avec une issue potentiellement fatale.

La récupération se produit à la suite de la redistribution du médicament anesthésique local à partir du système nerveux central et du métabolisme et peut être rapide à moins que de grandes quantités de médicament aient été injectées.

Traitement de la toxicité aiguë

Si des signes de toxicité systémique aiguë apparaissent, l'injection de l'anesthésique doit être immédiatement arrêtée.

Un traitement sera nécessaire en cas de convulsions et de dépression du SNC. Les objectifs du traitement sont de maintenir l'oxygénation, d'arrêter les convulsions et de soutenir la circulation. Les voies respiratoires doivent être dégagées et de l'oxygène doit être administré, ainsi qu'une ventilation assistée (masque et ballon) si nécessaire. La circulation doit être maintenue par des perfusions de plasma ou de liquides intraveineux. Si un traitement de soutien supplémentaire de la dépression circulatoire est nécessaire, l'utilisation d'un agent vasopresseur peut être envisagée, bien que cela comporte un risque d'excitation du SNC. Les convulsions peuvent être contrôlées par l'administration intraveineuse de diazépam ou de thiopental sodique, en gardant à l'esprit que les médicaments anticonvulsifs peuvent également déprimer la respiration et la circulation. Des convulsions prolongées peuvent compromettre la ventilation et l'oxygénation du patient et une intubation endotrachéale précoce doit être envisagée. En cas d'arrêt cardiaque, les procédures standard de réanimation cardio-pulmonaire doivent être instaurées. L'oxygénation, la ventilation et l'assistance circulatoire optimales continues ainsi que le traitement de l'acidose sont d'une importance vitale.

La dialyse est d'une valeur négligeable dans le traitement du surdosage aigu en lidocaïne.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique de l'acétate de méthylprednisolone : glucocorticoïdes. Code ATC : H02AB04.

DEPO-MEDROL + Lidocaïne est une suspension aqueuse stérile d'acétate de méthylprednisolone, un glucocorticostéroïde synthétique, et de chlorhydrate de lidocaïne monohydraté, un anesthésique local. L'acétate de méthylprednisolone est un glucocorticostéroïde anti-inflammatoire puissant à longue durée d'action. Il inhibe les inflammations locales induites par des facteurs mécaniques, chimiques ou immunologiques. La lidocaïne est un anesthésique local puissant du type amide.

Méthylprednisolone :

L'acétate de méthylprednisolone possède les propriétés générales de la méthylprednisolone, mais il est moins soluble et il est métabolisé moins rapidement, ce qui explique sa longue durée d'action. Il est plus puissant que la prednisolone et donne lieu à moins de rétention hydrosodée, moins de perte potassique et moins d'hypertension. Par rapport aux corticoïdes plus anciens, l'acétate de méthylprednisolone, tout comme la méthylprednisolone, a l'avantage de présenter la même activité anti-inflammatoire avec des doses plus faibles. On considère que 4,4 mg d'acétate de méthylprednisolone correspondent à 20 mg d'hydrocortisone.

Les glucocorticoïdes diffusent à travers les membranes cellulaires et forment des complexes avec certains récepteurs cytoplasmiques spécifiques. 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 de diverses enzymes qui seraient finalement responsables des nombreux effets observés lors de l'utilisation systémique de glucocorticoïdes. L'activité pharmacologique maximale des corticostéroïdes se manifeste plus tard que les pics sériques, ce qui semble indiquer que la plupart des effets de ces médicaments ne reposent pas sur une action médicamenteuse directe, mais sur une modification de l'activité enzymatique.

Lidocaïne :

En empêchant ou en diminuant la conduction des stimuli nerveux le long des voies nerveuses et au niveau des terminaisons nerveuses, le chlorhydrate de lidocaïne monohydraté induit un état d'insensibilité et d'analgésie sans que cela s'accompagne d'une diminution du contrôle des voies nerveuses motrices. Après injection, le chlorhydrate de lidocaïne monohydraté agit rapidement. Ses effets sont réversibles, plus intenses et de plus longue durée que ceux de la procaine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec le produit combinant la méthylprednisolone et la lidocaïne. On dispose toutefois de données issues d'études pharmacocinétiques réalisées avec les composants séparés (méthylprednisolone et lidocaïne).

Absorption

Méthylprednisolone :

L'acétate de méthylprednisolone est hydrolysé en sa forme active par des cholinestérases sériques.

Une étude interne conduite auprès de huit volontaires a déterminé le profil pharmacocinétique d'une dose intramusculaire unique de 40 mg d'acétate de méthylprednisolone. La moyenne des pics de concentrations plasmatiques individuels était de $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, la moyenne des temps d'obtention des pics individuels ($T_{\max}$) était de $7,25 \pm 1,04$ heures, et l'aire sous la courbe (AUC) moyenne était de $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml x heures (Jour 1-21).

Une injection intra-articulaire de 40 mg dans les deux genoux (dose totale : 80 mg) donne, après 4 à 8 heures, un pic sérique de méthylprednisolone d'environ 21,5 µg/100 ml.

Après administration intra-articulaire, l'acétate de méthylprednisolone diffuse de l'articulation vers la circulation sanguine pendant environ 7 jours.

Lidocaïne :

Le chlorhydrate de lidocaïne monohydraté est rapidement absorbé à partir du site d'injection et il se répartit rapidement dans les tissus avoisinants.

La pharmacocinétique de la lidocaïne, après absorption synoviale suite à une injection intra-articulaire en bolus chez des patients soumis à une arthroscopie du genou, a été étudiée avec les différentes valeurs de concentration maximales ($C_{\max}$) rapportées. Les valeurs de $C_{\max}$ sont de 2,18 µg/ml à 1 heure (sérum) et de 0,63 µg/ml à 0,5 heure (plasma), après l'administration de doses de lidocaïne de 7 mg/kg et 400 mg, respectivement. D'autres valeurs de $C_{\max}$ sériques rapportées s'élèvent à 0,69 µg/ml à 5 minutes et 0,278 µg/ml, à 2 heures après l'administration de doses de lidocaïne de 25 ml de 1% et 20 ml de 1,5%, respectivement.

On ne dispose pas de données pharmacocinétiques de la lidocaïne après administration intrabursale ou intrakystique pour un effet local.

Distribution

Méthylprednisolone :

La méthylprednisolone est largement distribuée dans les tissus, elle traverse la barrière hémato-encéphalique et est sécrétée dans le lait maternel. Son volume de distribution apparent est d'approximativement 1,4 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques de la méthylprednisolone chez l'homme est d'environ 77%.

Chez l'homme, la méthylprednisolone se lie faiblement à l'albumine et à la transcortine.

Lidocaïne :

La liaison aux protéines plasmatiques de la lidocaïne dépend de la concentration et la liaison diminue à mesure que la concentration augmente. À des concentrations de 1 à 5 µg/ml, 60%-80% de la lidocaïne se lient aux protéines. La liaison dépend également de la concentration plasmatique de l' α 1-glycoprotéine acide.

La lidocaïne a un volume de distribution à l'état d'équilibre de 91 l.

La lidocaïne traverse aisément le placenta, et l'équilibre des concentrations de médicament non lié est rapidement atteint. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est plus faible chez le fœtus que chez la mère, ce qui donne lieu à des concentrations plasmatiques totales moindres chez le fœtus.

La lidocaïne passe dans le liquide cérébro-spinal.

Biotransformation

Méthylprednisolone :

Chez l'homme, la méthylprednisolone est métabolisée dans le foie en métabolites inactifs; les principaux sont la 20 α -hydroxyméthylprednisolone et la 20 β -hydroxyméthylprednisolone. Le métabolisme dans le foie se produit essentiellement via le CYP3A4. La liste des interactions médicamenteuses basées sur le métabolisme médié par le CYP3A4 figure à 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 modulés par P-gp.

Lidocaïne :

La lidocaïne est essentiellement métabolisée par le foie. Les principaux métabolites de la lidocaïne sont le monoéthylglycine xylidide, le glycine-xylidide, la 2,6-diméthylaniline et la 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline. La N-déalkylation de la lidocaïne en monoéthylglycine xylidide est considérée comme étant médiée tant par le CYP1A2 que le CYP3A4. Le métabolite 2,6-diméthylaniline est converti en 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline par le CYP2A6 et le CYP2E1.

Elimination

Méthylprednisolone :

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.

Les métabolites sont éliminés dans l'urine sous forme de glucuronides, de sulfates et de dérivés non conjugués. Ces réactions de conjugaison se produisent principalement au niveau du foie, mais également, dans une certaine mesure, au niveau des reins.

Lidocaïne :

La clairance de la lidocaïne dans le plasma après administration veineuse en bolus est de 9 à 10 ml/min/kg. La demi-vie d'élimination de la lidocaïne après injection intraveineuse en bolus est généralement de 1,5 à 2 heures.

Les actions pharmacologiques du monoéthylglycine xylidide et du glycine-xylidide sont similaires, quoique moins puissantes, à celles de la lidocaïne. Le monoéthylglycine xylidide a une demi-vie d'approximativement 2,3 heures et le glycine-xylidide a une demi-vie d'environ 10 heures et peut s'accumuler après une administration à long terme.

Seulement 3 % de la lidocaïne sont excrétés sous forme inchangée par les reins. Environ 73 % de la lidocaïne se retrouvent dans l'urine sous la forme du métabolite 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline.

Populations particulières

Méthylprednisolone :

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'une 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'une 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.

Lidocaïne :

Insuffisance hépatique

Suite à l'administration intraveineuse, la demi-vie de la lidocaïne est multipliée environ par trois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. On ne dispose pas de données pharmacocinétiques de la lidocaïne après administration intra-articulaire, intrabursale et intrakystique pour un effet local, en cas d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale légère à modérée (CLcr 30-60 ml/min) n'affecte pas la pharmacocinétique de la lidocaïne mais peut augmenter l'accumulation du métabolite glycine-xylylde après l'administration intraveineuse. Toutefois, la clairance de la lidocaïne diminue environ de moitié et sa demi-vie est approximativement doublée avec une accumulation accrue du métabolite glycine-xylylde chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr <30 ml/min).

La pharmacocinétique de la lidocaïne et de son principal métabolite, le monoéthylglycine xylylde n'est pas significativement modifiée chez les patients hémodialysés qui reçoivent une dose intraveineuse de lidocaïne.

On ne dispose pas de données pharmacocinétiques de la lidocaïne après administration intra-articulaire, intrabursale et intrakystique pour un effet local, en cas d'insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Méthylprednisolone

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 glucocorticoïdes exogènes.

Cancérogénèse

La méthylprednisolone n'a pas totalement été évaluée lors d'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. Toutefois, les données publiées indiquent que plusieurs glucocorticoïdes de même type, y compris le budésonide, la prednisolone et l'acétonide de triamcinolone peuvent augmenter l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires après une administration orale dans l'eau potable à des rats mâles. Ces effets cancérogènes ont été observés à des doses inférieures aux doses cliniques typiques sur une base de mg/m².

Mutagénèse

La méthylprednisolone n'a pas été totalement évaluée pour la génotoxicité. Cependant, il n'y a aucune preuve de mutagénèse dans des glucocorticoïdes de structure similaire.

Toxicité sur la reproduction

Il a été montré que les corticostéroïdes réduisent la fertilité lorsqu'ils sont administrés aux rats à de faibles multiples de la dose humaine sur la base d'un mg/m².

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 méthylprednisolone augmentent l'incidence des malformations (fente palatine, malformations squelettiques), la létalité embryo-fœtale (p. ex. une augmentation des résorptions) et un retard de croissance intra-utérine.

LidocaïneCancérogénèse

Aucune étude à long terme sur des animaux n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène de la lidocaïne.

Un métabolite de la lidocaïne, le 2,6-xylidine, s'est révélé carcinogène chez les rats, mais la signification clinique concernant l'utilisation à court terme/intermittente de la lidocaïne comme anesthésique local n'est pas connue.

Mutagénèse

Des tests de génotoxicité réalisés avec la lidocaïne n'ont pas révélé de potentiel mutagène. La 2,6-xylidine, un métabolite de la lidocaïne, a montré un faible potentiel génotoxique in vitro et in vivo.

Toxicité sur la reproduction

Aucun effet indésirable n'a été démontré dans une étude de toxicité reproductive multigénérationnelle.

Méthylprednisolone plus lidocaïne

Les études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de toxicité intra-articulaire 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 glucocorticoïdes exogènes.

Cancérogénèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée sur l'association de méthylprednisolone et de lidocaïne (voir plus haut la cancérogénicité de chaque médicament séparément).

Mutagénèse

Aucune étude de génotoxicité n'a été menée sur l'association de méthylprednisolone et de lidocaïne (voir plus haut la génotoxicité de chaque médicament séparément).

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude de toxicité reproductive n'a été menée sur l'association de méthylprednisolone et de lidocaïne (voir plus haut la toxicité reproductive de chaque médicament séparément).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**6.1 Liste des excipients**

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

DEPO-MEDROL + Lidocaïne 40 mg/ml + 10 mg/ml, suspension injectable est disponible dans les conditionnements suivants :

- boîtes de 1 flacon de 1 ml
- boîtes de 3 flacons de 1 ml
- boîtes de 1 flacon de 2 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'administration, les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement afin de détecter la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration.

Agiter avant emploi.

UTILISATION DU FLACON EN MULTIDOSE

L'utilisation d'un flacon de DEPO-MEDROL + Lidocaïne en multidose exige des précautions spéciales pour éviter une contamination.

Bien que le contenu de ces flacons soit initialement stérile, l'utilisation des flacons en multidose peut néanmoins amener une contamination, à moins que l'on applique strictement les techniques stériles. En cas d'administration intra-synoviale il faut être particulièrement prudent, en utilisant par exemple des seringues et des aiguilles stériles à usage unique. Certains éléments permettent de penser que le chlorure de benzalkonium n'est pas un antiseptique adéquat pour stériliser les flacons de DEPO-MEDROL + Lidocaïne. Une solution de polyvidone iodée ou un produit similaire est recommandé pour nettoyer le sommet du flacon avant d'en aspirer le contenu.

L'utilisation des flacons de DEPO-MEDROL + Lidocaïne en multidose n'est pas indiquée pour l'injection intra-synoviale.

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. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DEPO-MEDROL + Lidocaïne 40 mg/ml + 10 mg/ml, suspension injectable (flacons de 1 ml) :
BE094692 ; LU 2008019607

DEPO-MEDROL + Lidocaïne 40 mg/ml + 10 mg/ml, suspension injectable (flacons de 2 ml) :
BE094586 ; LU 2008019607

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

Date de première autorisation : 28 mai 1975

Date de dernier renouvellement : 09 novembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026

Date d'approbation AFMPS : 06/2026

BEL 26F10