

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMEDROL*

Comprimés de méthylprednisolone, USP

dosés à 4 mg et à 16 mg

Glucocorticoïde

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
12 novembre 2019

Numéro de contrôle : 230711

* M.C. de Pharmacia Enterprises S.A.
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI, 2019

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
STABILITÉ ET CONSERVATION	22
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
TOXICOLOGIE	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	26

MEDROL

Comprimés de méthylprednisolone, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimé dosé à 4 mg et à 16 mg	Stéarate de calcium, amidon de maïs, lactose, huile minérale, saccharose et acide sorbique. Sans gluten. <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour obtenir la liste complète.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

1. Troubles endocriniens

Insuffisance corticosurrénale primitive ou secondaire (l'hydrocortisone ou la cortisone est prescrite en première intention; on peut utiliser leurs analogues synthétiques en association avec des minéralocorticoïdes, le cas échéant; chez le nourrisson, l'apport complémentaire de minéralocorticoïdes est particulièrement important). Hyperplasie surrénalienne congénitale. Thyroïdite non suppurée. Hypercalcémie associée au cancer.

2. Troubles rhumatismaux

Traitement d'appoint de courte durée (pour aider le patient à surmonter une poussée aiguë ou une période d'exacerbation) en cas de : rhumatisme psoriasique, polyarthrite rhumatoïde, dont la polyarthrite rhumatoïde juvénile (certains cas peuvent nécessiter un traitement d'entretien à faibles doses), spondylarthrite ankylosante, bursite aiguë ou subaiguë, ténosynovite aiguë non spécifique, arthrite goutteuse aiguë, arthrose post-traumatique, synovite de l'arthrose, épicondylite.

3. Maladies du collagène

Pendant une période d'exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains des cas suivants : lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite générale (polymyosite), cardite rhumatismale aiguë, pseudopolyarthrite rhyzomélique, artérite à cellules géantes.

4. Maladies dermatologiques

Pemphigus, dermatite bulleuse herpétiforme, érythème polymorphe sévère (syndrome de Stevens-Johnson), dermatite exfoliatrice, mycosis fongoïde, psoriasis sévère, eczéma séborrhéique sévère.

5. États allergiques

Maîtrise d'affections allergiques sévères ou invalidantes, réfractaires à des essais adéquats d'un traitement classique : rhinite allergique, saisonnière ou apériodique, maladie sérique, asthme bronchique, réactions d'hypersensibilité à des médicaments, eczéma de contact, eczéma atopique.

6. Maladies ophtalmiques

Allergies et inflammations sévères aiguës ou chroniques affectant l'œil et ses annexes, telles que : ulcère marginal de la cornée de type allergique, zona ophtalmique, inflammation du segment antérieur, choréïdite et uvéïte postérieure diffuse, ophtalmie sympathique, conjonctivite allergique, kératite, chorioretinite, névrite optique, iritis et iridocyclite.

7. Maladies digestives

Pour aider le patient à surmonter une période critique de la maladie en cas de rectocolite hémorragique ou d'iléite régionale.

8. Maladies respiratoires

Sarcoïdose symptomatique, syndrome de Loeffler ne pouvant être traité par d'autres méthodes, béryllose, tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée (en concomitance avec une chimiothérapie antituberculeuse appropriée), pneumonie par aspiration.

9. Troubles hématologiques

Purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte, thrombocytopénie secondaire chez l'adulte, anémie hémolytique acquise (auto-immune), érythroblastopénie (diminution des globules rouges) et anémie hypoplastique (érythroïde) congénitale.

10. Troubles néoplasiques

Traitement palliatif de leucémies et de lymphomes chez l'adulte et de la leucémie aiguë chez l'enfant.

11. États œdémateux

Induction de la diurèse ou de la rémission de la protéinurie dans le syndrome néphrotique, sans urémie, de type idiopathique ou dû au lupus érythémateux.

12. Troubles nerveux

Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques, traitement de l'œdème associé à une tumeur cérébrale.

13. Divers

Méningite tuberculeuse avec blocage ou menace de blocage sous-arachnoïdien, en association avec une chimiothérapie antituberculeuse appropriée. Trichinose avec atteinte neurologique ou myocardique.

14. Greffe d'organe

CONTRE-INDICATIONS

MEDROL est contre-indiqué :

- chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du produit (*voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*);
- chez les patients atteints d'infections fongiques généralisées;
- chez les patients à qui on administre un vaccin vivant ou vivant atténué alors qu'ils reçoivent des corticostéroïdes à des doses immunosuppressives;
- chez les patients souffrant d'herpès oculaire, sauf pour un traitement de courte durée ou en situation d'urgence, par exemple pour traiter une réaction d'hypersensibilité aiguë;
- chez les patients porteurs du virus de la vaccine ou de la varicelle, sauf pour un traitement de courte durée ou en situation d'urgence, par exemple pour traiter une réaction d'hypersensibilité aiguë.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Conseiller aux patients d'informer les autres médecins traitants de toute utilisation antérieure de MEDROL.

Carcinogenèse et mutagenèse

On a signalé des cas de maladie de Kaposi chez des patients recevant un traitement par des corticostéroïdes. L'arrêt des corticostéroïdes peut se traduire par une rémission clinique.

Des études menées chez des animaux ont mis en évidence un éventuel pouvoir tumorigène et mutagène des corticostéroïdes (*voir TOXICOLOGIE, Pouvoir cancérogène et Pouvoir mutagène*).

Appareil cardiovasculaire

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sur l'appareil cardiovasculaire, tels que la dyslipidémie et l'hypertension, peuvent prédisposer les patients présentant des facteurs de risque préexistants à des effets cardiovasculaires additionnels, en cas de fortes doses ou d'un traitement prolongé. Par conséquent, la prudence est de mise lorsqu'on prescrit des corticostéroïdes à ces patients; il faut prêter une attention particulière à la modification des facteurs de risque et accroître la surveillance de la fonction cardiaque, le cas échéant.

D'après certains articles publiés dans la littérature médicale, il y aurait un lien entre l'emploi de corticostéroïdes et la rupture de la paroi libre du ventricule gauche chez les patients ayant récemment subi un infarctus du myocarde. On doit donc faire preuve d'une grande prudence lorsqu'on utilise des corticostéroïdes chez ces patients.

Des cas de thrombose, y compris de thromboembolie veineuse, ont été signalés avec l'emploi de corticostéroïdes. Par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'on prescrit des corticostéroïdes à des patients atteints d'un trouble thromboembolique ou à ceux qui pourraient y être prédisposés.

Comme ils exposent les patients à la rétention sodique ainsi qu'à l'œdème et à la déplétion potassique qui l'accompagnent, les corticostéroïdes doivent être employés avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque congestive (uniquement en cas d'absolue nécessité), d'hypertension ou d'insuffisance rénale (*voir* aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Système endocrinien et métabolisme

L'administration de corticostéroïdes peut entraîner une suppression réversible de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien et un risque d'insuffisance glucocorticoïde par suite de l'arrêt du traitement. On peut réduire au minimum le risque d'insuffisance corticosurrénale secondaire due au médicament en diminuant progressivement la dose de ce dernier. Ce type d'insuffisance relative peut persister pendant des mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, si le patient est soumis à un stress pendant cette période, il y a lieu de rétablir l'hormonothérapie.

Par ailleurs, l'arrêt soudain du traitement par des glucocorticoïdes peut provoquer une insuffisance surrénale aiguë d'issue mortelle. Un syndrome de « retrait stéroïdien », apparemment non lié à l'insuffisance corticosurrénale, peut également s'observer après l'interruption brusque du traitement par les glucocorticoïdes. Ce syndrome se manifeste par les symptômes suivants : anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleur articulaire, desquamation, myalgie, perte de poids et/ou hypotension. Ces effets seraient imputables à une variation soudaine du taux de glucocorticoïdes plutôt qu'à une faible concentration de corticostéroïdes.

On peut réduire au minimum l'insuffisance corticosurrénale causée par un médicament en diminuant progressivement la dose de ce dernier. Ce type d'insuffisance relative peut persister pendant des mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, si le patient est soumis à un stress pendant cette période, il y a lieu de rétablir l'hormonothérapie. La sécrétion des minéralocorticoïdes pouvant être perturbée, il convient d'administrer aussi du sel et/ou des minéralocorticoïdes.

Comme les glucocorticoïdes peuvent causer ou aggraver un syndrome de Cushing, leur administration est à proscrire en présence de cette maladie.

Les doses moyennes et fortes d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent entraîner une élévation de la tension artérielle et une rétention hydrosodée ainsi qu'accroître l'excrétion de potassium. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec les dérivés synthétiques, sauf à fortes doses. Un régime pauvre en sel et un apport complémentaire de potassium peuvent se révéler nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion du calcium. *Voir* aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire.

L'effet des corticostéroïdes est plus prononcé chez les patients présentant une hypothyroïdie. La clairance métabolique des corticostéroïdes diminue en cas d'hypothyroïdie et augmente en cas d'hyperthyroïdie. Tout changement de la fonction thyroïdienne peut donc commander un ajustement de la dose.

Les corticostéroïdes, y compris la méthylprednisolone, peuvent accroître la glycémie, exacerber un diabète préexistant et prédisposer au diabète toute personne faisant l'objet d'une corticothérapie prolongée.

On a signalé des cas de crises hypertensives associées à un phéochromocytome après l'administration de corticostéroïdes à action générale, dont la méthylprednisolone. Ces crises peuvent être mortelles. Par conséquent, en présence d'un phéochromocytome présumé ou avéré, on n'aura recours à une corticothérapie que si l'on a soupesé convenablement les risques et les bienfaits associés à un tel traitement.

Appareil digestif

Un traitement par des glucocorticoïdes peut masquer les symptômes d'ulcère gastroduodéal, de sorte qu'il peut se produire une perforation ou une hémorragie sans douleur notable. Ce type de traitement peut aussi masquer les manifestations de la péritonite ou encore les signes ou symptômes de troubles gastro-intestinaux tels qu'une perforation, une occlusion ou une pancréatite. L'administration concomitante d'AINS (p. ex, d'acide acétylsalicylique [AAS]) et de corticostéroïdes augmente le risque d'ulcères gastro-intestinaux.

Étant donné que les corticostéroïdes peuvent accroître le risque de perforation, il faut les utiliser avec circonspection comme traitement direct ou comme adjuvant dans les cas de colite ulcéreuse non spécifique, s'il y a un risque de perforation imminente, d'abcès ou de toute autre infection pyogène, ainsi qu'en cas de diverticulite, d'anastomoses intestinales récentes ou d'ulcère gastroduodéal évolutif ou latent. Les signes d'irritation péritonéale après une perforation gastro-

intestinale chez les patients traités par des corticostéroïdes peuvent être minimales, voire inexistantes.

Hématologie

Dans les cas d'hypoprothrombinémie, user de prudence s'il faut administrer de l'acide acétylsalicylique au cours d'une corticothérapie. *Voir* aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'effet des corticostéroïdes est plus marqué chez les patients présentant une cirrhose.

La prise de fortes doses de corticostéroïdes peut provoquer une pancréatite aiguë.

Des cas de troubles hépatobiliaires ont été signalés, mais ils pourraient être réversibles après l'arrêt du traitement. Il faut donc prévoir une surveillance appropriée.

Système immunitaire

Les corticostéroïdes peuvent affaiblir le système immunitaire et, de ce fait, augmenter la vulnérabilité aux infections et masquer certains signes d'infection. Par ailleurs, de nouvelles infections peuvent survenir au cours du traitement. Ils peuvent donc diminuer la résistance aux infections et nuire à la localisation de celles-ci. Des infections, quels que soient les pathogènes en cause (virus, bactéries, champignons, protozoaires ou helminthes) et quel qu'en soit le foyer, peuvent être associées à l'emploi de corticostéroïdes seuls ou en association avec d'autres agents immunosuppresseurs affectant l'immunité cellulaire, l'immunité humorale ou la fonction des neutrophiles. Ces infections peuvent être bénignes, mais elles peuvent aussi être sévères et parfois mortelles. La fréquence d'apparition de complications infectieuses augmente en fonction de la dose de corticostéroïdes.

Infections fongiques

Étant donné que les corticostéroïdes sont susceptibles d'exacerber les infections fongiques généralisées, il ne faut pas les utiliser en présence de telles infections. On a rapporté des cas d'hypertrophie du cœur et d'insuffisance cardiaque congestive par suite de l'emploi concomitant d'amphotéricine B et d'hydrocortisone (*voir* CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Agents pathogènes particuliers

Une maladie latente peut être activée ou il peut y avoir une exacerbation d'infections intercurrentes causées par certains agents pathogènes, dont les amibes, *Candida*, *Cryptococcus*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Pneumocystis* et *Toxoplasma*.

Il est recommandé d'écartier toute possibilité d'une amibiase latente ou évolutive avant d'entreprendre une corticothérapie chez les patients qui ont séjourné dans des pays tropicaux ou qui présentent une diarrhée sans cause connue.

De la même façon, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec une extrême prudence chez les patients que l'on sait ou soupçonne d'être atteints d'une infestation par le nématode *Strongyloïdes*. En pareil cas, l'immunosuppression produite par la corticothérapie peut mener à une hyperinfection et à la dissémination de *Strongyloïdes* (migration étendue des larves), laquelle s'accompagne souvent d'une entérocolite sévère et d'une septicémie à germes Gram négatif potentiellement mortelle.

Les corticostéroïdes ne doivent pas être utilisés pour le traitement du paludisme cérébral, puisqu'ils n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité dans ce cas.

Tuberculose

L'emploi de corticostéroïdes pour le traitement de la tuberculose évolutive doit se limiter aux cas de tuberculose fulminante ou disséminée, dans lesquels les corticostéroïdes sont utilisés pour le traitement de la maladie en association avec le traitement antituberculeux approprié. Si les corticostéroïdes sont indiqués chez des patients présentant une réactivité due à une tuberculose latente, il convient de surveiller étroitement ces patients, car la maladie peut être réactivée. Il convient aussi de les soumettre à une chimioprophylaxie durant une corticothérapie prolongée.

Vaccinations

L'administration d'un vaccin, vivant ou vivant atténué, est contre-indiquée chez les patients recevant des corticostéroïdes à des doses immunosuppressives (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Les vaccins à virus morts ou inactivés peuvent cependant leur être administrés. Toutefois, la réponse vaccinale peut être diminuée dans ces cas. Les vaccinations indiquées peuvent être effectuées chez les patients traités par des corticostéroïdes à des doses non immunosuppressives.

On ne doit pas administrer de vaccin antivariolique aux patients qui suivent une corticothérapie, particulièrement à des doses élevées, ni procéder à d'autres types d'immunisation chez ces patients, en raison du risque de complications d'origine neurologique et de l'absence de réaction immunitaire.

Infections virales

La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent être plus graves, voire mortelles, chez les enfants non immunisés ou les adultes sous corticostéroïdes. Il faut veiller tout particulièrement à ce que les enfants et les adultes qui n'ont jamais contracté ces infections n'y soient pas exposés. On ignore dans quelle mesure l'affection sous-jacente et/ou les corticothérapies antérieures accroissent le risque. Dans le cas d'une exposition à la varicelle, un traitement prophylactique par des immunoglobulines antivarielle-zona (VZIG) pourrait être indiqué. Dans le cas d'une exposition à la rougeole, un traitement prophylactique par des immunoglobulines (IG) pourrait être indiqué. (Pour obtenir des renseignements thérapeutiques complets sur les VZIG et les IG, veuillez consulter les notices d'emballage respectives de ces agents.) Si la varicelle est contractée, l'utilisation d'antiviraux peut être envisagée.

Les études récentes n'appuient pas l'emploi de MEDROL dans les cas de choc septique et portent à croire à un accroissement de la mortalité dans certains sous-groupes exposés à un risque élevé (p. ex., créatininémie élevée, > 2 mg/dL, ou infections secondaires).

Appareil locomoteur

Des cas de myopathie aiguë ont été signalés lors de la prise de fortes doses de corticostéroïdes, le plus souvent par des patients atteints de troubles de la transmission neuromusculaire (p. ex., myasthénie grave) ou recevant simultanément des anticholinergiques, entre autres des agents de blocage neuromusculaire (p. ex., pancuronium). Cette forme de myasthénie aiguë, à caractère généralisé, peut toucher les muscles oculaires et respiratoires et entraîner une quadriparésie. Les taux de créatine kinase peuvent augmenter. L'obtention d'une amélioration ou d'une guérison clinique après l'arrêt de la corticothérapie peut prendre des semaines, voire des années.

Les corticostéroïdes ralentissent l'ostéogenèse et accélèrent la résorption osseuse en agissant sur la régulation du calcium (diminution de l'absorption et augmentation de l'excrétion du calcium) et en inhibant la fonction des ostéoblastes. Lorsque ces effets sont associés à une diminution de la production d'hormones sexuelles et à une fragilisation de la trame protéique des os secondaire à une augmentation du catabolisme protéique, ils peuvent inhiber la croissance des os chez l'enfant et favoriser l'apparition d'une ostéoporose, quel que soit l'âge du patient. Il faut en tenir compte avant de prescrire une corticothérapie aux patients qui présentent un risque élevé d'ostéoporose (notamment, les femmes ménopausées). L'ostéoporose est un effet indésirable courant, mais rarement décelé, associé à l'emploi prolongé de glucocorticoïdes.

Système nerveux

Il convient d'utiliser les corticostéroïdes avec prudence en présence de troubles convulsifs.

Des convulsions ont été signalées en association avec l'administration concomitante de méthylprednisolone et de cyclosporine. Étant donné que l'administration concomitante de ces agents produit une inhibition mutuelle de leur biotransformation, il est possible qu'elle augmente le risque de convulsions et d'autres réactions indésirables associées à l'utilisation de ces médicaments en monothérapie.

Les corticostéroïdes à action générale ne sont pas indiqués dans le traitement des traumatismes crâniens et ne devraient donc pas être utilisés à cette fin. En effet, selon les résultats d'un essai multicentrique, comparatif avec placebo, l'administration de succinate sodique de méthylprednisolone s'est associée à une hausse du taux de mortalité 2 semaines ou 6 mois suivant la blessure. Un lien de causalité n'a toutefois pas été établi.

On a signalé des cas de lipomatose épidurale chez des patients sous corticothérapie (y compris chez les enfants).

Il faut utiliser les corticostéroïdes avec prudence en cas de myasthénie grave.

Yeux

L'usage de corticostéroïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires postérieures et des cataractes nucléaires (surtout chez l'enfant), une exophtalmie ou une élévation de la pression intraoculaire, ce qui peut se traduire par l'apparition d'un glaucome et d'une éventuelle atteinte des nerfs optiques. Il peut aussi accroître le risque d'une infection oculaire secondaire d'origine

fongique ou virale. Par ailleurs, comme la pression intraoculaire augmente dans certains cas, il faut surveiller ce paramètre chez les patients qui suivent une corticothérapie de plus de 6 semaines. L'emploi de corticostéroïdes à action générale n'est pas recommandé pour le traitement de la névrite optique et peut même accroître le risque de nouveaux épisodes. Compte tenu du risque de perforation de la cornée, on veillera à utiliser les corticostéroïdes avec prudence chez les patients atteints d'herpès oculaire. On ne doit pas administrer de corticostéroïdes aux patients atteints d'herpès oculaire évolutif.

La corticothérapie a été associée à une chorioretinopathie séreuse centrale, ce qui peut entraîner un décollement de la rétine.

Facultés mentales

Une corticothérapie peut s'accompagner de perturbations psychiques provoquant euphorie, insomnie, sautes d'humeur, changement de la personnalité, dépression sévère et manifestations psychotiques franches. Les corticostéroïdes peuvent aussi aggraver une instabilité émotionnelle ou des tendances psychotiques préexistantes. La prudence est donc de mise.

L'administration d'une corticothérapie à action générale peut s'accompagner de réactions psychiatriques pouvant être sévères (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). Les symptômes se manifestent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement. La plupart des réactions se résorbent après la réduction de la dose ou l'arrêt du médicament, mais un traitement particulier peut s'avérer nécessaire dans certains cas. Des effets psychologiques ont été rapportés après l'arrêt du traitement par des corticostéroïdes; la fréquence de telles réactions est inconnue. Patients et aidants doivent être avisés de consulter un médecin advenant tout symptôme psychologique, notamment s'ils soupçonnent la présence de dépression ou d'idées suicidaires. Il faut également les mettre en garde contre l'éventuelle survenue de troubles psychiatriques pendant ou immédiatement après l'ajustement de la dose ou l'arrêt des corticostéroïdes.

Fonction rénale et appareil urinaire

La prudence est de mise chez les patients atteints de sclérose systémique, car une fréquence accrue de crises de sclérodermie rénale a été observée avec l'administration de corticostéroïdes, y compris la méthylprednisolone.

Il faut utiliser les corticostéroïdes avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Hypersensibilité et résistance

Des réactions allergiques (p. ex., angio-œdème) peuvent se produire. De rares réactions cutanées et anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été observées chez des patients sous corticothérapie. Il importe donc de prendre les précautions nécessaires avant l'administration du produit, particulièrement chez les personnes ayant des antécédents d'allergie médicamenteuse.

Ce médicament contient du lactose produit à partir de lait de vache. La prudence est donc de rigueur chez les patients ayant une hypersensibilité connue ou soupçonnée au lait de vache, à ses

composants ou à d'autres produits laitiers, car MEDROL peut contenir des traces d'ingrédients laitiers.

Fonction sexuelle et reproduction

Les corticostéroïdes peuvent accroître ou réduire le nombre de spermatozoïdes ainsi que la motilité de ceux-ci.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les corticostéroïdes franchissent facilement la barrière placentaire. Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces à des doses équivalentes à la dose recommandée chez l'humain. Lors d'études ayant évalué l'administration de corticostéroïdes à des souris, à des rates et à des lapines gravides, on a observé une fréquence accrue de fente palatine chez la progéniture exposée (*voir* TOXICOLOGIE, Toxicité sur la reproduction).

Lors d'une étude rétrospective, les bébés des mères sous corticostéroïdes ont été plus nombreux à présenter un faible poids à la naissance. Des cas de cataractes ont été observés chez des nouveau-nés de mères ayant suivi une corticothérapie prolongée durant la grossesse.

Étant donné qu'aucune étude rigoureuse des effets de la méthylprednisolone sur la reproduction humaine n'a été effectuée, on doit administrer ce médicament aux femmes enceintes à la plus faible dose possible, seulement si le traitement est absolument nécessaire et si les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur les risques auxquels pourraient être exposés l'embryon ou le fœtus.

Il convient de surveiller attentivement les nouveau-nés de mères ayant reçu des doses considérables de corticostéroïdes durant la grossesse, pour déceler tout signe éventuel d'insuffisance surrénale. Les corticostéroïdes n'ont aucun effet connu sur le travail et l'accouchement.

Femmes qui allaitent : Les corticostéroïdes administrés par voie générale sont excrétés dans le lait maternel. Ils peuvent inhiber la croissance, perturber la production endogène de corticostéroïdes ou entraîner d'autres effets indésirables. Étant donné qu'un nourrisson qui est exposé à un corticostéroïde durant l'allaitement risque d'avoir des réactions indésirables graves, il convient de peser soigneusement les bienfaits et les risques pour déterminer s'il faut soit interrompre l'allaitement, soit abandonner le traitement, en tenant compte de l'importance de ce dernier pour la mère.

Enfants : Un traitement prolongé comportant l'administration de doses quotidiennes fractionnées de glucocorticoïdes peut provoquer un arrêt de la croissance chez l'enfant. Un tel traitement doit être limité aux indications les plus urgentes. Il est possible de réduire au minimum cet effet indésirable en administrant les glucocorticoïdes tous les 2 jours (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement tous les 2 jours). Les enfants peuvent connaître un ralentissement de leur croissance, lequel s'observe à de faibles doses systémiques et en l'absence de signes cliniques de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Chez l'enfant, la vitesse de la croissance serait donc un indicateur de l'exposition à des corticostéroïdes à action générale plus sensible que certaines méthodes d'évaluation de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui sont utilisées couramment. Afin de réduire au minimum les effets possibles des corticostéroïdes sur la croissance, il faut les employer chez l'enfant à la dose efficace la plus faible.

La croissance et le développement des nourrissons et des enfants sous corticothérapie prolongée doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Par ailleurs, il est essentiel de surveiller attentivement un enfant qui reçoit des corticostéroïdes, comme on le ferait pour un adulte, en mesurant fréquemment sa tension artérielle, son poids, sa taille et sa pression intraoculaire, et en le soumettant à des examens cliniques visant à déceler d'éventuels signes d'infection, de troubles psychosociaux, de thromboembolie, d'ulcère gastroduodéal, de cataracte ou d'ostéoporose.

Les nourrissons et les enfants sous corticothérapie prolongée présentent un risque particulier d'hypertension intracrânienne.

La prise de fortes doses de corticostéroïdes peut provoquer une pancréatite chez les enfants.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les corticostéroïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

La méthylprednisolone supprime l'activité corticosurrénale endogène. Il est donc extrêmement important de surveiller de près le patient qui reçoit MEDROL, non seulement durant le traitement, mais aussi durant un certain temps par la suite. La surveillance des signes et des symptômes éventuels d'une insuffisance corticosurrénale secondaire d'origine médicamenteuse peut devoir se poursuivre jusqu'à un an après l'arrêt d'une corticothérapie prolongée ou par de fortes doses.

EFFETS INDÉSIRABLES

Remarque : Les effets indésirables suivants sont des effets types des corticostéroïdes à action générale. Le fait qu'ils soient mentionnés dans cette liste n'indique pas nécessairement qu'ils ont été observés avec cette préparation en particulier.

Réactions allergiques : réactions allergiques ou réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactoïdes, anaphylaxie, œdème angioneurotique.

Système hématopoïétique et lymphatique : leucocytose.

Système cardiovasculaire : bradycardie, arrêt cardiaque, arythmie, hypertrophie cardiaque, collapsus circulatoire, insuffisance cardiaque congestive, embolie graisseuse, hypertension, hypotension, cardiomyopathie hypertrophique chez les nourrissons prématurés, rupture myocardique faisant suite à un infarctus du myocarde, œdème pulmonaire, syncope, tachycardie, thromboembolie, thrombophlébite, thrombose, vascularite.

Peau : acné, dermatite allergique, atrophie cutanée ou sous-cutanée, dessèchement et desquamation de la peau, ecchymoses et pétéchies, œdème, érythème, hyperpigmentation, hypopigmentation, mauvaise cicatrisation des plaies, diaphorèse, éruption cutanée, prurit, abcès stérile, stries cutanées, suppression des réactions aux tests cutanés, amaigrissement et fragilisation de la peau, perte de cheveux et urticaire. Des cas de sarcome de Kaposi ont été signalés chez des patients sous corticothérapie.

Système endocrinien : diminution de la tolérance aux glucides, notamment au glucose; développement d'un état cushingoïde, faciès lunaire; gain pondéral; distribution anormale des graisses corporelles; glycosurie; hirsutisme; hypertrichose; chez les diabétiques, augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémifiants oraux; manifestation d'un diabète latent; règles irrégulières; insuffisance corticosurrénale et hypophysaire secondaire (en particulier en cas de stress [p. ex., traumatisme, intervention chirurgicale, maladie]); arrêt de la croissance chez l'enfant; acidose métabolique.

Un syndrome de « retrait stéroïdien », apparemment non lié à l'insuffisance corticosurrénale, peut également s'observer après l'interruption brusque du traitement par les glucocorticoïdes. Ce syndrome se manifeste par les symptômes suivants : anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleur articulaire, desquamation, myalgie, perte de poids et/ou hypotension. Ces effets seraient imputables à une variation soudaine du taux de glucocorticoïdes plutôt qu'à une faible concentration de corticostéroïdes.

Déséquilibres hydroélectrolytiques : rétention sodée, rétention hydrique, insuffisance cardiaque chez les patients prédisposés, déplétion potassique, hypercalciurie, alcalose hypokaliémique.

Appareil digestif : distension abdominale, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, dysfonctionnement intestinal/vésical consécutif à une injection intrathécale, augmentation de l'appétit, nausées, pancréatite, ulcère gastroduodéal accompagné d'un risque de perforation et d'hémorragie, perforation de l'intestin grêle et du gros intestin (en particulier chez les patients qui sont atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin), hémorragie gastrique, œsophagite, œsophagite ulcéreuse, péritonite (il pourrait s'agir du premier signe ou symptôme évoquant un trouble gastro-intestinal comme une perforation, une occlusion ou une pancréatite).

Effets sur la fonction hépatique : Une augmentation du taux d'alanine-transaminase (ALAT, SGPT), d'aspartate-transaminase (ASAT, SGOT) et des phosphatases alcalines a été observée après un traitement par des corticostéroïdes. Ces changements sont généralement minimes, ne sont pas associés à un syndrome clinique et sont réversibles à la cessation du traitement. Des cas d'hépatomégalie ont également été observés.

Système immunitaire : masquage des infections; diminution de la résistance aux infections; activation d'infections latentes; infections opportunistes; réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie; suppression possible des réactions aux tests cutanés.

Examens et analyses : augmentation de l'urémie, suppression des réactions aux tests cutanés.

Métabolisme : bilan azoté négatif dû au catabolisme protéique, dyslipidémie.

Appareil locomoteur : arthralgie, nécrose aseptique des têtes fémorale et humérale, calcinose (après une injection par voie intra-articulaire ou intra-lésionnelle), arthropathie neurogène (de type Charcot), myalgie, perte de masse musculaire, faiblesse musculaire, malaise, ostéoporose, fractures pathologiques des os longs, myopathie stéroïdienne, rupture de tendons, particulièrement du tendon d'Achille, fractures par tassement des vertèbres.

Système nerveux/facultés mentales : convulsions, céphalées, étourdissements, vertiges, amnésie, troubles cognitifs, augmentation de la pression intracrânienne avec œdème papillaire (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) survenant généralement après l'arrêt du traitement, névrite, neuropathie, paresthésie, lipomatose épидurale, insomnie, sautes d'humeur, dépression, instabilité émotionnelle, euphorie, comportement anormal, changements de la personnalité, dépendance psychologique, troubles psychotiques, labilité émotionnelle, idées suicidaires, anxiété, confusion, comportement psychotique, manie, délire, hallucinations, [aggravation de la] schizophrénie.

Yeux : cataractes, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome, exophtalmie, chorioretinopathie séreuse centrale.

Appareil reproducteur : augmentation ou diminution du nombre de spermatozoïdes et de la motilité de ceux-ci, règles irrégulières.

Autres : fatigue, hoquet, embolie pulmonaire, œdème périphérique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La méthylprednisolone, un substrat des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), est métabolisée essentiellement par la CYP3A4. Cette dernière est l'isoenzyme prédominante de la sous-famille de CYP majoritairement présente dans le foie de l'adulte. Elle catalyse la 6 β -hydroxylation des stéroïdes, réaction de phase I essentielle à la biotransformation des corticostéroïdes tant endogènes que synthétiques.

SUBSTRATS DE LA CYP3A4 – De nombreuses molécules (médicamenteuses ou non) sont des substrats de la CYP3A4; certaines d'entre elles agissent sur la biotransformation des glucocorticoïdes par induction (régulation positive) ou inhibition de la CYP3A4. En présence d'un autre substrat de la CYP3A4, la clairance hépatique de la méthylprednisolone peut être modifiée; la posologie doit donc être ajustée en conséquence. Il est possible que les effets indésirables de chacun des médicaments soient plus susceptibles de se manifester au cours d'une administration concomitante.

INHIBITEURS DE LA CYP3A4 – Les médicaments qui inhibent l'activité de la CYP3A4, comme le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le diltiazem et la cyclosporine (voir le tableau 1 ci-dessous), réduisent habituellement la clairance hépatique et accroissent la concentration plasmatique des substrats de la CYP3A4 (comme la méthylprednisolone). Lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur de la CYP3A4, il convient de réduire la dose de méthylprednisolone pour éviter tout effet toxique.

INDUCTEURS DE LA CYP3A4 – Les médicaments qui induisent l'activité de la CYP3A4, comme le phénobarbital, la rifampine, la carbamazépine et la phénytoïne (voir le tableau 1 ci-dessous), accroissent habituellement la clairance hépatique, d'où une diminution de la concentration plasmatique des substrats de la CYP3A4. Ainsi, lors de l'administration concomitante, il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de méthylprednisolone pour obtenir l'effet escompté.

Au terme de l'utilisation d'inhibiteurs ou d'inducteurs de la CYP3A4, les changements cliniques produits sont réversibles, ce qui peut commander un autre ajustement posologique.

Interactions médicament-médicament

EFFETS NON TRIBUTAIRES DE LA CYP3A4 – D'autres effets et interactions observés durant le traitement par la méthylprednisolone sont décrits ci-dessous, au **tableau 1**.

Le **tableau 1** énumère et décrit les interactions médicamenteuses ou les effets les plus fréquents ou les plus importants sur le plan clinique associés à l'utilisation de méthylprednisolone.

Tableau 1. Interactions médicamenteuses/effets importants associés à l'utilisation de méthylprednisolone

Classe ou type de médicament - AGENT	Interaction/Effet
Antibactérien - ISONIAZIDE	INHIBITEUR de la CYP3A4. De plus, la méthylprednisolone peut augmenter le taux d'acétylation et la clairance de l'isoniazide.
Antibiotique - RIFAMPINE	INDUCTEUR de la CYP3A4 Les médicaments qui stimulent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent causer une accélération de la biotransformation des corticostéroïdes, ce qui peut nécessiter une augmentation de la dose de ces derniers.
Anticoagulants (oraux)	L'effet de la méthylprednisolone sur les anticoagulants oraux est variable. D'après certains rapports, l'effet des anticoagulants administrés en même temps que des corticostéroïdes peut être accentué ou réduit. L'administration concomitante de corticostéroïdes et de warfarine entraîne généralement une inhibition de la réponse à la warfarine; précisons toutefois que les rapports de cas dont on dispose sont contradictoires. Par conséquent, il faut surveiller régulièrement les indices de coagulation pour maintenir l'effet anticoagulant désiré.
Anticonvulsivants - CARBAMAZÉPINE	INDUCTEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4 Les médicaments qui stimulent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent causer une accélération de la biotransformation des corticostéroïdes, ce qui peut nécessiter une augmentation de la dose de ces derniers.
Anticonvulsivants - PHÉNOBARBITAL - PHÉNYTOÏNE	INDUCTEURS de la CYP3A4 Les médicaments qui stimulent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent causer une accélération de la biotransformation des corticostéroïdes, ce qui peut nécessiter une augmentation de la dose de ces derniers.
Anticholinergiques - AGENTS DE BLOCAGE NEUROMUSCULAIRE	Les corticostéroïdes peuvent modifier l'effet des anticholinergiques. 1) Des cas de myopathie aiguë ont été signalés lors de la prise concomitante de fortes doses de corticostéroïdes et d'anticholinergiques, entre autres des agents de blocage neuromusculaire (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur</i>). 2) On a noté une suppression des effets de blocage neuromusculaire du pancuronium et du vécuronium chez des patients sous corticothérapie. On peut s'attendre à une telle interaction lors de l'utilisation de tout agent de blocage neuromusculaire agissant par antagonisme compétitif.
Anticholinestérases	Les stéroïdes peuvent réduire les effets des anticholinestérases en cas de myasthénie grave. L'emploi concomitant d'un agent anticholinestérasique et d'un corticostéroïde peut provoquer une faiblesse sévère chez les patients souffrant de myasthénie grave. Lorsque cela est possible, il est conseillé d'interrompre l'administration de l'agent anticholinestérasique au moins 24 heures avant le début de la corticothérapie.
Antidiabétiques	Étant donné que les corticostéroïdes peuvent augmenter la glycémie, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques.

Classe ou type de médicament - AGENT	Interaction/Effet
Antiémétiques - APRÉPITANT - FOSAPRÉPITANT	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la CYP3A4 Les médicaments qui inhibent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des corticostéroïdes. Par conséquent, la dose de méthylprednisolone devrait être réglée pour éviter une toxicité stéroïdienne.
Antituberculeux - ISONIAZIDE	INDUCTEUR de la CYP3A4 La concentration sérique de l'isoniazide peut diminuer. Les médicaments qui stimulent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent causer une accélération de la biotransformation des corticostéroïdes, ce qui peut nécessiter une augmentation de la dose de ces derniers.
Inhibiteurs de l'aromatase - AMINOGLUTÉTHIMIDE	La suppression surrénale induite par l'aminoglutéthimide peut exacerber les changements hormonaux causés par une corticothérapie prolongée. L'aminoglutéthimide peut provoquer la perte de la suppression surrénale causée par la corticothérapie.
Bloqueurs des canaux calciques - DILTIAZEM	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4
Contraceptifs (oraux) - ÉTHINYLESTRADIOL/ NORÉTHINDRONE	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4 Les estrogènes peuvent ralentir la biotransformation hépatique de certains corticostéroïdes, et par voie de conséquence, accentuer les effets de ces derniers.
Glucosides digitaliques	Les patients qui prennent un glucoside digitalique sont exposés à un risque accru d'arythmie associé à l'hypokaliémie.
Immunosuppresseurs - CYCLOSPORINE	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4 1) Compte tenu de l'inhibition réciproque de la biotransformation qui s'opère lorsque la méthylprednisolone et la cyclosporine sont administrées de façon concomitante, il se peut que la concentration plasmatique de l'un ou de l'autre médicament, ou des deux, augmente. Il est par conséquent possible que les manifestations indésirables associées à l'emploi de l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie soient plus susceptibles de se produire. 2) On a signalé des cas de convulsions à la suite de l'administration concomitante de méthylprednisolone et de cyclosporine. 3) L'emploi concomitant de la cyclosporine et d'un corticostéroïde peut entraîner une intensification de l'activité des deux agents.
Immunosuppresseurs - CYCLOPHOSPHAMIDE - TACROLIMUS	SUBSTRATS de la CYP3A4
Macrolides - CLARITHROMYCINE - ÉRYTHROMYCINE	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la CYP3A4 On a constaté que les antibiotiques de la famille des macrolides causent une diminution importante de la clairance des corticostéroïdes. Les médicaments qui inhibent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des corticostéroïdes. Par conséquent, la dose de méthylprednisolone devrait être réglée pour éviter une toxicité stéroïdienne.

Classe ou type de médicament - AGENT	Interaction/Effet
Kétoconazole	Il a été rapporté que le kétoconazole entraîne un ralentissement notable de la biotransformation de certains corticostéroïdes (pouvant atteindre 60 %); par conséquent, le risque d'effets indésirables associés aux corticostéroïdes devient plus important.
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) - AAS (acide acétylsalicylique) à forte dose	1) Les hémorragies et les ulcères digestifs pourraient être plus fréquents lorsqu'on administre en concomitance des corticostéroïdes et des AINS. 2) La méthylprednisolone peut augmenter la clairance de l'AAS utilisé à dose élevée. Il s'ensuit une diminution des concentrations sériques de salicylate pouvant entraîner un accroissement du risque de toxicité des salicylates lors du retrait de la méthylprednisolone. L'administration simultanée d'AAS et de corticostéroïdes chez les patients souffrant d'hypoprothrombinémie commande la prudence.
Agents provoquant une déplétion potassique	Il faut surveiller de près les patients sous corticostéroïdes qui prennent également des agents provoquant une déplétion potassique (p. ex., diurétiques) afin de déceler l'apparition éventuelle d'une hypokaliémie. Il existe également un risque accru d'hypokaliémie lors de l'administration de corticostéroïdes en concomitance avec de l'amphotéricine B, de la xanthine ou des agonistes des récepteurs bêta ₂ . On a rapporté des cas d'hypertrophie du cœur et d'insuffisance cardiaque par suite de l'emploi concomitant d'amphotéricine B et d'hydrocortisone.
Antiviraux - INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la 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 induire la biotransformation des inhibiteurs de la protéase du VIH et, par conséquent, réduire la concentration plasmatique de ces derniers.
Cholestyramine	La cholestyramine peut augmenter la clairance des corticostéroïdes.
Vaccins	Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, la réponse immunitaire aux anatoxines ainsi qu'aux vaccins vivants et inactivés peut être moins importante en raison de l'inhibition de la réaction des anticorps. Les corticostéroïdes peuvent également potentialiser la réplication de certains micro-organismes présents dans les vaccins vivants atténués. Si possible, il est conseillé de reporter l'administration de vaccins et d'anatoxines jusqu'à ce que la corticothérapie soit terminée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, <i>Vaccinations</i>).

Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur de la CYP3A4. Voir la section INHIBITEURS DE LA CYP3A4 sous INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les corticostéroïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

Interactions du médicament sur le mode de vie

Étourdissements, vertiges, troubles visuels et fatigue sont des effets indésirables possibles de la corticothérapie. S'ils se produisent, le patient doit s'abstenir de conduire ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Étant donné que les complications du traitement aux glucocorticoïdes dépendent de la dose du médicament et de la durée du traitement, les décisions portant sur la dose et la durée ainsi que sur la fréquence d'administration, quotidienne ou intermittente, doivent être fondées sur l'évaluation des risques et des bienfaits.

Conseiller aux patients d'informer les autres médecins traitants de toute utilisation antérieure de MEDROL.

En présence de diabète, d'ostéoporose, d'insuffisance rénale, de psychose chronique, de maladie cardiovasculaire, de myasthénie grave ou de prédisposition à la thrombophlébite, administrer MEDROL avec prudence.

Personnes âgées : On doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Posologie recommandée et réglage posologique

La dose initiale de comprimés MEDROL peut varier de 4 à 48 mg par jour, selon l'affection traitée. Les corticostéroïdes doivent être administrés à la plus faible dose permettant de maîtriser l'affection pour laquelle on les utilise.

Si l'on n'obtient pas de réponse clinique satisfaisante après un laps de temps raisonnable, il faut cesser d'administrer les comprimés MEDROL et instaurer un autre traitement approprié. Si on doit cesser d'administrer la méthylprednisolone après un traitement prolongé, il est recommandé de le faire graduellement plutôt que de manière abrupte.

Si l'on obtient une réponse favorable, on détermine la dose d'entretien nécessaire en réduisant peu à peu la dose initiale, à des intervalles appropriés, jusqu'à l'obtention de la dose la plus faible qui permette de maintenir une réponse clinique adéquate. Il est important de noter qu'une surveillance constante de la posologie s'impose.

Certaines situations peuvent nécessiter un réglage de la posologie :

- rémission de la maladie;
- exacerbation de la maladie;
- réponse du patient au traitement;

- effet de l'exposition du patient à un stress émotionnel ou physique (p. ex., infection grave, chirurgie ou lésion). Il pourrait être nécessaire d'accroître la dose de MEDROL pendant et après la situation stressante.

Il importe de souligner que les doses requises varient et doivent être individualisées en fonction de l'affection traitée et de la réponse du patient.

Traitement tous les 2 jours : Cette méthode de traitement consiste à doubler la dose quotidienne habituelle de corticostéroïdes et à l'administrer une fois tous les 2 jours, le matin.

Elle a pour but de permettre aux patients qui requièrent un traitement prolongé avec des doses pharmacologiques de bénéficier des effets favorables des corticostéroïdes, tout en réduisant au minimum certains effets indésirables, dont la suppression de l'axe hypophyso-surrénalien, l'état cushingoïde, les symptômes de sevrage des corticostéroïdes et l'arrêt de la croissance chez les enfants.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose, lui conseiller de prendre sa dose le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque l'heure pour lui de prendre la prochaine dose, lui dire de sauter la dose oubliée et de prendre la prochaine dose à l'heure prévue. Avertir les patients qu'ils ne doivent pas prendre deux doses à la fois.

SURDOSAGE

Le traitement du surdosage aigu consiste à prodiguer des soins de soutien et à soulager les symptômes. Pour éviter un surdosage chronique en présence d'une maladie sévère nécessitant une corticothérapie continue, on peut réduire la posologie du corticostéroïde, pourvu que cet ajustement soit temporaire. La méthylprednisolone est dialysable.

Pour connaître la marche à suivre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

La méthylprednisolone est un puissant corticostéroïde anti-inflammatoire. Beaucoup plus active que la prednisolone, elle a moins tendance à provoquer une rétention hydrosodée. La puissance relative de la méthylprednisolone est au moins 4 fois plus élevée que celle de l'hydrocortisone.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la méthylprednisolone est linéaire, quelle que soit la voie d'administration choisie.

Absorption : La méthylprednisolone est absorbée rapidement, et le pic plasmatique est atteint en 1,5 à 2,3 heures (selon la dose) à la suite de l'administration orale de l'agent à des sujets en santé. Chez les sujets en santé, la biodisponibilité absolue de la méthylprednisolone est habituellement élevée (de l'ordre de 82 à 89 %) après administration orale.

Distribution: La méthylprednisolone se distribue largement dans les tissus, traverse la barrière hémato-encéphalique et est excrétée dans le lait maternel. Son volume de distribution apparent est d'environ 1,4 L/kg. Chez l'humain, elle se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 77 %.

Métabolisme : Chez l'humain, la méthylprednisolone est transformée dans le foie en métabolites inactifs, dont les principaux sont la 20 α -hydroxyméthylprednisolone et la 20 β -hydroxyméthylprednisolone. La biotransformation hépatique est essentiellement tributaire de la CYP3A4 (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La méthylprednisolone, à l'instar de nombreux autres substrats de la CYP3A4, peut également être un substrat de la glycoprotéine P – de la superfamille des transporteurs ABC (pour ATP-binding cassette) –, ce qui influe sur la distribution tissulaire de l'agent et ses interactions avec certains médicaments.

Excrétion : 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.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C.

Conserver en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Un comprimé de forme elliptique, sécable en quatre, contient : 4 mg (comprimé blanc, marqué « Medrol 4 ») ou 16 mg (comprimé blanc, marqué « Medrol 16 ») de méthylprednisolone).

Ingrédients non médicinaux : stéarate de calcium, amidon de maïs, lactose, huile minérale et saccharose. De plus, les comprimés dosés à 4 mg contiennent de l'acide sorbique. Sans gluten.

Offert en flacons de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

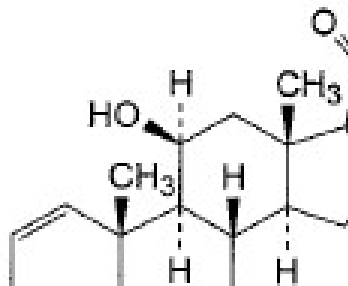
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : méthylprednisolone

Dénomination chimique : (6 α , 11 β)-11, 17, 21-trihydroxy-6-méthylpregna-1,4-diène -3,20-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₃₀O₅ et 374,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche

TOXICOLOGIE

Des études classiques sur l'innocuité, la pharmacologique et la toxicité de doses multiples de succinate sodique de méthylprednisolone ont été effectuées; le médicament était administré par voie intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée, intramusculaire et orale à des souris, des rats, des lapins et des chiens. Les effets toxiques observés lors des études à doses multiples sont ceux auxquels on s'attend lors d'une exposition continue à des glucocorticoïdes exogènes.

Pouvoir cancérogène

On n'a pas mené d'études chez les rongeurs afin d'évaluer les effets cancérogènes possibles de la méthylprednisolone.

L'évaluation de la cancérogénicité d'autres glucocorticoïdes chez la souris et le rat a entraîné des résultats variables. Toutefois, selon les données publiées, plusieurs glucocorticoïdes apparentés à la méthylprednisolone (notamment le budésonide, la prednisolone et l'acétonide de triamcinolone) peuvent accroître l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les rats mâles qui ont ingéré le médicament avec leur eau. Ces effets tumorigènes se sont produits à des doses (en mg/m²) inférieures à celles utilisées normalement en pratique clinique.

Pouvoir mutagène

La génotoxicité de la méthylprednisolone n'a pas été évaluée.

Cependant, le sulfonate de méthylprednisolone, qui présente une structure similaire à celle du succinate sodique de méthylprednisolone, ne s'est pas révélé mutagène pour les souches de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation métabolique, ni pour les cellules de mammifères (cellules ovariennes du hamster chinois) ayant fait l'objet d'une analyse de mutagenèse. Le suleptanate de méthylprednisolone n'a pas induit de synthèse d'ADN non programmée sur des cultures primaires d'hépatocytes de rat. De plus, selon une revue des données publiées, le farnésylate de prednisolone, qui présente une structure similaire à celle de la méthylprednisolone, ne s'est pas révélé mutagène pour les souches de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli*, avec ou sans activation métabolique. Dans une lignée cellulaire de fibroblastes du hamster chinois, le farnésylate de prednisolone a légèrement accru l'incidence d'aberrations chromosomiques structurelles (avec activation métabolique) à la plus forte concentration testée.

Toxicité sur la reproduction

L'administration de corticostéroïdes chez le rat a entraîné une baisse de la fertilité. Des rats mâles ayant reçu de la corticostérone à raison de 0, 10 et 25 mg/kg/jour par injection sous-cutanée 1 fois par jour pendant 6 semaines ont été accouplés à des femelles non traitées. La dose la plus élevée a été ramenée à 20 mg/kg/jour après le jour 15. On a observé une diminution des bouchons copulatoires, phénomène qui pourrait découler d'une baisse de poids des organes accessoires. Il y a eu moins d'implantations et de fœtus vivants chez les femelles non traitées accouplées aux mâles qui avaient reçu des doses de 10 et de 25 mg/kg/jour.

Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces à des doses équivalentes à la dose recommandée chez l'humain. Dans le cadre d'études sur la reproduction animale, on a montré que les glucocorticoïdes, comme la méthylprednisolone, accroissent l'incidence de malformations (fente palatine, malformations du squelette), de mortalité embryofœtale (augmentation du nombre de résorptions, par exemple) et de retard de croissance intra-utérin.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrMEDROL*
(Comprimés de méthylprednisolone, USP)
dosés à 4 mg et à 16 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation de MEDROL pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MEDROL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MEDROL est utilisé dans le traitement de divers types d'allergies ou d'inflammation; on peut aussi l'employer pour remplacer les hormones corticostéroïdes lorsque l'organisme n'en produit pas suffisamment à cause d'un problème aux **glandes surrénales** (par exemple, l'insuffisance surrénalienne).

Les effets de ce médicament :

MEDROL contient une hormone corticostéroïde qui diminue la réponse immunitaire de l'organisme en réaction à certaines maladies et réduit les symptômes comme l'enflure et la rougeur).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MEDROL si :

- vous êtes allergique à la méthylprednisolone ou à n'importe quel autre stéroïde, ou encore à l'un des ingrédients des comprimés MEDROL; ou
- vous avez une infection fongique (causée par un champignon).
- vous avez une maladie virale, y compris la vaccine (cowpox), la varicelle (picote) et les infections de l'œil par le virus de l'herpès.

Il ne faut pas inoculer de vaccin vivant aux personnes qui sont traitées par MEDROL.

L'ingrédient médicinal :

Méthylprednisolone

Les ingrédients non médicinaux :

Stéarate de calcium, amidon de maïs, lactose, huile minérale et saccharose. De plus, les comprimés dosés à 4 mg contiennent de l'acide sorbique.

La présentation :

Un comprimé de forme ovale, qui peut être coupé en quatre, contient 4 mg (comprimé blanc, marqué « Medrol 4 ») ou 16 mg (comprimé blanc, marqué « Medrol 16 ») de méthylprednisolone.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Dans les circonstances suivantes, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser MEDROL :

- allergie connue ou soupçonnée au lait de vache, à ses composants ou à d'autres produits laitiers;
- infection (herpès simplex, varicelle, tuberculose, infection par un parasite [nématode]);
- infarctus du myocarde (crise cardiaque) récent;
- troubles thromboemboliques (troubles hémorragiques ou de la coagulation);
- os fragiles (ostéoporose);
- hypertension (haute pression);
- rétention d'eau (œdème);
- problème cardiaque, comme l'insuffisance cardiaque;
- maladie des reins;
- diabète;
- crises d'épilepsie (convulsions) ou autres problèmes neurologiques;
- problèmes de thyroïde;
- douleur ou faiblesse musculaire (par exemple, myasthénie);
- cancer de la peau (sarcome de Kaposi) ou tumeur des glandes surrénales (phéochromocytome);
- maladie de l'œil, comme le glaucome, les cataractes, une infection par le virus de l'herpès ou tout problème touchant la rétine;
- maladie du foie comme la cirrhose;
- troubles mentaux ou troubles de l'humeur (comme la dépression);
- problèmes d'estomac ou d'intestins (ulcère, colite ulcéreuse);
- faible taux de potassium ou de calcium;
- réponse immunitaire faible;
- maladie de Cushing (causée par un excès de cortisol, une hormone);
- taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie);
- prise antérieure de MEDROL;
- sclérose systémique, une maladie causée par une production excessive par l'organisme d'une protéine appelée *collagène*.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, dentaire ou autre, mentionnez au médecin, au dentiste ou à l'anesthésiste que vous prenez MEDROL.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, pensez que vous êtes enceinte ou essayez de le devenir, informez-en votre médecin, car ce médicament pourrait nuire à la croissance du bébé.

Si vous allaitez, vous devriez le dire à votre médecin, car il est possible que les médicaments à base de corticostéroïdes passent en petite quantité dans le lait maternel.

Enfants :

Les corticostéroïdes peuvent perturber la croissance chez l'enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de prendre MEDROL, il faut mentionner au médecin tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre (sans ordonnance) et les produits naturels ou à base de plantes médicinales, en particulier s'il s'agit des produits suivants :

- médicaments pour traiter le glaucome et l'épilepsie, comme l'acétazolamide;
- médicaments pour prévenir ou soulager les nausées et les vomissements, comme l'aprépitant ou le fosaprépitant;
- médicaments contre le cancer, comme l'aminoglutéthimide ou le cyclophosphamide;
- médicaments anticoagulants (pour « éclaircir » le sang), comme l'acénocoumarol, le phénindione et la warfarine;
- médicaments pour traiter la myasthénie (maladie qui touche les muscles), comme la distigmine et la néostigmine;
- antibiotiques et antifongiques (comme le kétoconazole, l'itraconazole, l'amphotéricine B, l'érythromycine, la clarithromycine, la troléandomycine, la rifampine et la rifabutine);
- aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (aussi appelés AINS), comme l'ibuprofène;
- médicaments pour traiter l'épilepsie, comme les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne et la primidone;
- les médicaments contre les brûlures d'estomac et l'indigestion causée par l'hyperacidité, comme la cimétidine;
- cyclosporine;
- médicaments pour les problèmes cardiaques ou la pression artérielle élevée, comme la digoxine et le diltiazem;
- diurétiques (pour éliminer le surplus d'eau);
- hormonothérapie substitutive ou contraceptifs oraux à base d'hormones;
- médicaments contre l'infection à VIH, comme l'indinavir ou le ritonavir;
- pancuronium ou vécuronium – ou autres médicaments appelés « agents de blocage neuromusculaire », utilisés lors de certaines interventions chirurgicales;
- tacrolimus – utilisé après une greffe d'organe pour en prévenir le rejet;
- vaccins – si vous avez eu un vaccin récemment ou si vous êtes sur le point d'en avoir un, informez-en le médecin ou l'infirmière;
- médicaments contre le diabète;
- médicaments contre la tuberculose;
- médicaments qui abaissent le taux de cholestérol (cholestyramine).

Conduite automobile et utilisation de machines

MEDROL peut causer des étourdissements, des vertiges, des troubles visuels et de la fatigue. Si vous éprouvez ces effets

secondaires, abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner des machines.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle : De 4 à 48 mg par jour, selon la maladie à traiter et la gravité de celle-ci.

Votre médecin pourra vous dire de prendre votre médicament en une seule dose ou en plusieurs doses par jour.

Avalez le comprimé avec de l'eau. Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par MEDROL.

Lorsque vous irez mieux, votre dose de médicament sera réduite graduellement.

Il ne faut pas cesser brusquement de prendre MEDROL. N'arrêtez pas de prendre MEDROL sans en parler d'abord à votre médecin.

Surdosage

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital le plus proche ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée

Prenez la dose oubliée aussitôt que vous vous apercevez de l'oubli. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée – attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MEDROL peut entraîner des effets indésirables, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

MEDROL peut masquer les signes et les symptômes d'une infection; il peut activer une infection qui couvait et il peut entraîner une infection par des microbes généralement inoffensifs, en abaissant la résistance de l'organisme.

MEDROL peut également entraîner les effets secondaires suivants :

Réactions allergiques :

- anaphylaxie (réaction allergique sévère qui peut être mortelle)
- arrêt cardiaque
- bronchospasme (rétrécissement des voies respiratoires)

Maladies cardiovasculaires :

- insuffisance cardiaque
- crise cardiaque
- arythmie (battements irréguliers du cœur)
- élévation ou baisse de la pression sanguine

- caillots de sang
- thrombophlébite (inflammation des veines)
- thrombose (caillot de sang dans un vaisseau sanguin)

Problèmes de peau :

- peau mince et fragile
- problèmes de cicatrisation après une blessure
- enflure
- ecchymoses (bleus sur la peau causés par la rupture de petits vaisseaux sanguins)
- pétéchies (points rouges sur la peau contenant du sang)
- vergetures
- peau sèche et squameuse (qui pèle)
- éruption cutanée
- rougeur
- démangeaisons
- acné
- augmentation de la transpiration
- éclaircissement ou assombrissement d'une région de la peau
- abcès
- suppression des réactions aux tests cutanés
- perte de cheveux

Système endocrinien et métabolisme :

- apparition d'un état cushingoïde (anomalie causée par un excès de corticostéroïdes dans l'organisme)
- faciès lunaire (visage bouffi et front bombé)
- gain de poids
- distribution anormale des graisses corporelles
- suppression de l'axe entre l'hypophyse et les glandes surrénales (qui peut empêcher l'organisme de répondre à diverses atteintes comme une infection ou une blessure sévères)
- arrêt de la croissance chez l'enfant
- anomalies de la croissance des poils
- apparition de nouveaux symptômes de diabète

Troubles digestifs :

- ulcère d'estomac
- saignement dans l'estomac
- inflammation du pancréas et de l'œsophage
- perforation de l'intestin
- nausées
- vomissements ou altération du goût (lors de l'administration rapide de fortes doses)
- douleur abdominale
- ballonnements
- diarrhée
- indigestion
- dysfonctionnement des intestins/de la vessie
- augmentation de l'appétit
- péritonite

Problèmes de foie :

- augmentation du volume du foie

Atteintes des os et des muscles :

- perte de masse musculaire
- faiblesse musculaire

- douleur musculaire
- malaise (sensation de gêne généralisée)
- ostéoporose
- fractures pathologiques
- fractures par tassement des vertèbres
- rupture de tendons, particulièrement du tendon d'Achille
- arthropathie neurogène (dite de Charcot)
- douleur aux articulations

Troubles neurologiques :

- convulsions
- maux de tête
- étourdissements
- amnésie
- vertiges
- douleur et sensibilité
- troubles de la sensibilité et diminution de la force et des réflexes
- sensations cutanées anormales (picotements, chatouillements, fourmillements ou sensation de brûlure)

Troubles oculaires :

- cataractes
- élévation de la pression intraoculaire
- glaucome

Troubles psychiatriques :

- anxiété
- confusion
- dépression
- hallucinations
- instabilité émotionnelle
- euphorie (bien-être, exultation, bonheur, excitation et joie intenses)
- insomnie
- sautes d'humeur
- modifications de la personnalité
- idées suicidaires

Fonction sexuelle et reproduction :

- règles irrégulières
- augmentation ou diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur mouvement

Troubles sanguins :

- augmentation anormale du nombre de globules blancs
- augmentation anormale des taux de cholestérol ou de triglycérides
- résultats anormaux aux analyses sanguines (p. ex., enzymes hépatiques et urée)

Autres :

- fatigue, hoquet, enflure

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez IMMÉDIATEMENT des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Hémorragie ou perforation d'un ulcère (douleur à l'estomac, saignement de l'anus, selles noires ou taches de sang dans les selles et/ou vomissement de sang)			√
Réactivation de la tuberculose (toux accompagnée de crachements de sang ou douleur à la poitrine)			√
Infection (fièvre et sensation de malaise général)		√	
Hypertension (maux de tête ou sensation de malaise général)		√	
Enflure		√	
Crampes et spasmes		√	
Altération de la vision		√	
Humeur dépressive, y compris idées suicidaires		√	
Humeur exaltée (manie) ou sautes d'humeur		√	
Anxiété, difficulté à dormir, difficulté à penser, confusion et pertes de mémoire		√	
Variations de l'état mental ou de l'humeur : sautes d'humeur, dépression, idées suicidaires, agitation, anxiété		√	
Sentir, voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles		√	
Envies plus fréquentes de boire ou d'uriner		√	
Battements de cœur rapides, irréguliers ou très forts		√	
Acné	√		
Mauvaise cicatrisation des plaies	√		
Amincissement de la peau	√		
Augmentation de la pousse des cheveux ou des poils	√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez IMMÉDIATEMENT des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Étourdissements, fatigue, faiblesse, essoufflement (insuffisance cardiaque)			√
Faiblesse musculaire			√
Douleur dans les os et les articulations			√
Os plus sujets aux fractures			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de MEDROL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le produit dans son emballage, à une température entre 15 °C et 30 °C. Ne prenez pas MEDROL après la date de péremption qui apparaît sur l'emballage. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada SRI, au : 1-800-463-6001.

Pfizer Canada SRI a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 12 novembre 2019