



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 octobre 2018

méthylprednisolone

SOLUMEDROL 20 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour solution injectable

1 flacon en verre et 1 ampoule de solvant de 2 ml (CIP : 34009 309 717 0 3)

SOLUMEDROL 40 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour solution injectable

1 flacon en verre et 1 ampoule de solvant de 2 ml (CIP : 34009 309 718 7 1)

SOLUMEDROL 120 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour solution injectable

1 flacon en verre et 1 ampoule de solvant de 2 ml (CIP : 34009 315 528 1 9)

SOLUMEDROL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon en verre et 1 ampoule de solvant de 15.6 ml (CIP : 34009 386 772 2 5)

Laboratoire PFIZER PFE France

Code ATC	H02AB04 (glucocorticoïdes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	SOLUMEDROL 20 mg/2ml, 40 mg/2 ml, 120 mg/2ml « Les indications sont: • celles de la corticothérapie générale per os lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience); • les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide : ○ allergiques: - oedème de Quincke sévère en complément des antihistaminiques, - choc anaphylactique en complément de l'adrénaline. ○ infectieuses: - fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma, - laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

- neurologiques : oedème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme...)
- ORL : dyspnée laryngée.»

SOLUMEDROL 1 g

« Les indications sont celles de la corticothérapie générale, lorsque des posologies élevées sont nécessaires en particulier:

- manifestations extra-rénales de certaines maladies systémiques telles que lupus érythémateux disséminé, en cas d'échec de la corticothérapie à dose conventionnelle,
- traitement d'attaque de certaines glomérulopathies associées ou non à une maladie systémique: en cas d'échec d'un traitement usuel,
- certaines vascularites nécrosantes en association éventuelle aux échanges plasmatiques,
- transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques:
 - traitement du rejet de greffe,
 - traitement de la réaction du greffon contre l'hôte,
- les manifestations aiguës de la polyarthrite rhumatoïde en cas d'échec du traitement usuel, et de la corticothérapie à dose conventionnelle,
- certains purpuras thrombopéniques immunologiques très sévères,
- sclérose en plaques en poussée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale SOLUMEDROL 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml, 120 mg/2 ml : 23/09/1991 (procédure nationale) Date initiale SOLUMEDROL 1 g : 04/05/1999 (procédure nationale) Rectificatifs du RCP du 11/09/2017 et du 18/10/2017 : rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3 et 6.6 (cf. Tableaux en annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I SOLUMEDROL 1 g : Prescription hospitalière ; Réservé à l'usage en situation d'urgence selon l'article R5121-96 du code de la santé publique
Classification ATC	2018 H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H02 Corticoïdes à usage systémique H02A Corticoïdes à usage systémique non associés H02AB Glucocorticoïdes H02AB04 méthylprednisolone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités SOLUMEDROL 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml, 120 mg/2 ml et SOLUMEDROL 1 g réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction respectivement à compter 1^{er} janvier 2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 1er juillet 2015, la Commission a considéré que le SMR de SOLUMEDROL 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml, 120 mg/2 ml et de SOLUMEDROL 1g restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

SOLUMEDROL 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml, 120 mg/2 ml

« Les indications sont :

- celles de la corticothérapie générale per os lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience);
- les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide :
 - allergiques:
 - oedème de Quincke sévère en complément des antihistaminiques,
 - choc anaphylactique en complément de l'adrénaline.
 - infectieuses:
 - fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma,
 - laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.
 - neurologiques : oedème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme...)
 - ORL : dyspnée laryngée.»

SOLUMEDROL 1 g

« Les indications sont celles de la corticothérapie générale, lorsque des posologies élevées sont nécessaires en particulier :

- manifestations extra-rénales de certaines maladies systémiques telles que lupus érythémateux disséminé, en cas d'échec de la corticothérapie à dose conventionnelle,
- traitement d'attaque de certaines glomérulopathies associées ou non à une maladie systémique: en cas d'échec d'un traitement usuel,
- certaines vascularites nécrosantes en association éventuelle aux échanges plasmatiques,
- transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :
 - traitement du rejet de greffe,
 - traitement de la réaction du greffon contre l'hôte,
- les manifestations aiguës de la polyarthrite rhumatoïde en cas d'échec du traitement usuel, et de la corticothérapie à dose conventionnelle,
- certains purpuras thrombopéniques immunologiques très sévères,
- sclérose en plaques en poussée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période du 24/10/2010 au 30/11/2017).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3 et 6.6 (cf. Tableaux en annexe)

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), le nombre de prescriptions des spécialités SOLUMEDROL 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml, 120 mg/2 ml et SOLUMEDROL 1 g est estimé à 80 657.

Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

En raison de leurs effets anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunosuppresseurs, les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses pathologies, selon deux modalités de prescription :

- en cure courte, de moins de 10 jours, dans le traitement des affections aiguës et des urgences comme la crise d'asthme.
- en traitement au long cours, seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques.

Le champ des indications est large et non exclusif, ce qui ne permet pas de détailler la place dans la stratégie thérapeutique de chacune d'entre elles.

La voie d'administration la plus usuelle est la voie orale. La voie parentérale (intra-musculaire ou intra-veineuse) est réservée à l'urgence, aux fortes posologies. La posologie doit être adaptée en fonction de la gravité de l'atteinte, de la réponse du patient, de son âge et de la tolérance. Afin de réduire les effets indésirables, les corticoïdes doivent être prescrits à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible, avec une réduction progressive.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 1^{er} juillet 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOLUMEDROL 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml, 120 mg/2 ml et SOLUMEDROL 1g reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Modifications de RCP - SOLUMEDROL 20 mg/2ml, SOLUMEDROL 40 mg/2ml, SOLUMEDROL 120 mg/2ml et SOLUMEDROL 1g

RCP en vigueur lors de la précédente réinscription : 17/10/2011	Dernier RCP en vigueur :
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>HYPOKALIÉMIANTS</u> L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>HYPOKALIÉMIANTS</u> L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV). <u>METABOLISME PAR CYP3A4</u> La méthylprednisolone est un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP) et est principalement métabolisée par l'enzyme CYP3A4. CYP3A4 est l'enzyme dominante de la sous-famille la plus abondante du CYP dans le foie des sujets adultes. Elle catalyse la 6β-hydroxylation des stéroïdes, l'étape essentielle du métabolisme de phase I des corticoïdes endogènes ou de synthèse. De nombreux autres composés sont également des substrats de CYP3A4, dont certains (ainsi que d'autres médicaments) modifient le métabolisme des glucocorticoïdes par induction ou inhibition de cette enzyme. Inhibiteurs de CYP3A4 : [Antibiotiques (isoniazide), antiémétiques (aprépitant, fosaprépitant), antifongiques (itraconazole, kétoconazole), antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH : indinavir, ritonavir), agents de potentialisation pharmacocinétique (cobicistat), antagonistes calciques (diltiazem), contraceptifs oraux (éthinyloestradiol, norethindrone), jus de pamplemousse, immunosuppresseurs (ciclosporine), antibiotiques macrolides (clarythromycine, erythromycine, troleandomycine)]: Les médicaments qui inhibent l'activité de CYP3A4 diminuent généralement la clairance hépatique et augmentent la concentration plasmatique des médicaments substrats de cette enzyme telle la méthylprednisolone. En cas de traitement concomitant avec un inhibiteur de CYP3A4, il est nécessaire d'adapter la dose de méthylprednisolone afin d'éviter des manifestations de

<u>Associations déconseillées</u> + Acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires ≥ 1g par prise et /ou ≥ 3g par jour Majoration du risque hémorragique. + Vaccins vivants atténués	toxicité des corticoïdes. Inducteurs de CYP3A4 : [Antibiotiques, antituberculeux (rifampicine), anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, et phénytoïne)] : Les médicaments qui induisent l'activité de CYP3A4 augmentent généralement la clairance hépatique et diminuent la concentration plasmatique des médicaments substrats de cette enzyme. En cas d'administration concomitante, une augmentation de la dose de méthylprednisolone peut être nécessaire pour l'obtention du résultat souhaité. Substrats de CYP3A4 : [Anticonvulsivants (carbamazépine), antiémétiques (aprépitant, fosaprépitant), antifongiques (itraconazole, kétoconazole), antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH : indinavir, ritonavir), antagonistes calciques (diltiazem), contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/norethindrone), immunosuppresseurs (ciclosporine, cyclophosphamide, tacrolimus), antibiotiques macrolides (clarythromycine, erythromycine)] : En présence d'un autre substrat de CYP3A4, la clairance hépatique de la méthylprednisolone peut être affectée, ce qui nécessite une adaptation correspondante de la dose. Une administration conjointe pourrait accroître la probabilité d'effets indésirables associés à l'un ou l'autre médicament administré seul. <u>Associations contre-indiquées</u> + Vaccins vivants atténués Chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. <u>Associations déconseillées</u> + Acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires ≥ 1g par prise et /ou ≥ 3g par jour
--	--

~~Risque de maladie vaccinale généralisée potentiellement mortelle.~~

~~+ Médicaments donnant des torsades de pointes: astémizole, bépripil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénaire, vincamine~~

~~Torsades de pointe (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).~~

~~Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointe en cas d'hypokaliémie.~~

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

~~+ Antiarythmiques donnant des torsades de pointes: amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol~~

~~Torsades de pointe (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant).~~

~~Prévention de l'hypokaliémie, et, si besoin, correction; surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).~~

+ Anticoagulants oraux

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé (en cas de relais par voie orale) supérieur à 10 jours.

~~Pour des doses de 0,5 à 1g de méthylprednisolone administrées en bolus: augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.~~

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance: contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

~~Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.~~

Majoration du risque hémorragique.

Par ailleurs, la méthylprednisolone peut augmenter la clairance de l'acide acétylsalicylique administré à fortes doses ce qui peut provoquer une baisse des niveaux sériques de salicylate. L'arrêt du traitement par la méthylprednisolone peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de salicylate et conduire à un risque accru de toxicité aux salicylates.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Anticoagulants oraux

Impact éventuel **variable** de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Des cas de majoration et aussi de diminution de l'effet de l'anticoagulant ont été rapportés lorsqu'il est administré en concomitance avec les corticostéroïdes.

Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé (en cas de relais par voie orale) supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance: contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

+ Antivitamines K

+ Autres hypokaliémiants: diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV)

Risque ~~accru~~ d'hypokaliémie (~~effet additif~~).

Surveillance de la kaliémie, avec, si besoin, correction ~~à prendre particulièrement en compte en cas de thérapie digitale.~~

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Héparines par voie parentérale

~~Aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.~~

~~L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance.~~

+ Inducteurs enzymatiques: (anticonvulsivants: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), rifampicine.

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant ~~l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique.~~

+ Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémisants

Élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

+ Isoniazide (décrit pour la prednisolone)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme

Pour des doses de 0,5 à 1 g de méthylprednisolone administrées en bolus : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.

+ Autres hypokaliémiants: diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV), xanthènes et β 2 agonistes

Risque **majoré** d'hypokaliémie.

Surveillance de la kaliémie, avec, si besoin, correction.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Inducteurs enzymatiques: anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, **rifabutine, rifampicine)**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique **par l'inducteur** ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant **le traitement par l'inducteur et après son arrêt.**

+ Antidiabétiques

Élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

+ Isoniazide (décrit pour la prednisolone)

Diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué: augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide,

invoqué: augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes.

Surveillance clinique et biologique.

~~+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants (décrit pour la prednisone, la dexaméthasone)~~

~~Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes.~~

~~Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).~~

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques $\geq$ 500 mg par prise et /ou $<$ 3g par jour

Majoration du risque hémorragique.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

+ Antihypertenseurs

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Ciclosporine

Avec la méthylprednisolone administrée par voie IV : Augmentation possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de la créatinémie.

Mécanisme invoqué: diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.

+ Fluoroquinolones

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

+ Interféron alpha

potentiellement par acétylation, et diminution de celui des glucocorticoïdes et effet potentiel sur la clairance de l'isoniazide.

Surveillance clinique et biologique.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques $\geq$ 500 mg par prise et/ou $<$ 3 g par jour

Majoration du risque hémorragique.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

+ Antihypertenseurs

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Ciclosporine

Avec la méthylprednisolone administrée par voie IV : Augmentation possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de la créatinémie.

Mécanisme invoqué: diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.

Par conséquent, il est possible que les effets indésirables liés à l'administration d'un des deux médicaments surviennent lors d'une administration concomitante.

Des cas de convulsions ont été rapportés suite à l'administration concomitante de méthylprednisolone et de ciclosporine.

+ Fluoroquinolones

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

+ Interféron alpha

Risque d'inhibition de l'action de l'interféron.

Risque d'inhibition de l'action de l'interféron. + Curares non dépolarisants : Avec les glucocorticoïdes par voie IV : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).	+ Curares non dépolarisants Avec les glucocorticoïdes par voie IV : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois) (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Un antagonisme des effets bloquants neuromusculaires du pancuronium et du vécuronium a été décrit chez des patients recevant une corticothérapie. Cette interaction peut être attendue avec tous les curarisants compétitifs. + Inhibiteur de l'aromatase (aminoglutéthimide) L'inhibition de la fonction surrénalienne induite par l'aminoglutéthimide peut exacerber les changements endocriniens causés par un traitement prolongé par glucocorticoïdes. + Anticholinestérasiques Les stéroïdes peuvent réduire les effets des anticholinestérasiques sur la myasthénie grave. + Antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH) Les corticostéroïdes peuvent avoir un effet inducteur sur le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et réduire ainsi leurs concentrations plasmatiques. <u>Incompatibilités</u> Afin d'éviter les problèmes de compatibilité et de stabilité, il est recommandé d'administrer l'hémisuccinate de méthylprednisolone séparément des autres produits administrés par voie IV. Les médicaments physiquement incompatibles en solution avec l'hémisuccinate de méthylprednisolone comprennent mais ne sont pas limités aux médicaments suivants: allopurinol sodium, chlorhydrate de doxapram, tigécycline, chlorhydrate de diltiazem, gluconate de calcium, bromure de vécuronium, bromure de rocuronium, bésilate de cisatracurium, glycopyrrolate, propofol.
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticostéroïdes lorsqu'ils sont administrés chez les femelles à fortes doses. Cependant, les corticoïdes ne semblent pas provoquer des anomalies

Dans l'espèce humaine, ~~il existe un passage transplacentaire.~~ Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

~~Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées.~~

~~Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.~~

~~En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.~~

Allaitement

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

congénitales lorsqu'ils sont administrés chez des femmes enceintes.

Etant donné qu'aucune étude de reproduction humaine adéquate n'a été réalisée avec l'hémisuccinate de méthylprednisolone, ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour la mère et le fœtus.

Dans l'espèce humaine, ~~certaines corticostéroïdes traversent facilement le placenta.~~ Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Une étude rétrospective a montré une incidence accrue de faible poids à la naissance chez les nourrissons nés de mères recevant des corticostéroïdes. Chez l'Homme, le risque de faible poids de naissance semble être dose-dépendante et peut être minimisé par l'administration de doses plus faibles de corticostéroïdes. Bien que l'insuffisance surrénale néonatale semble être rare chez les nourrissons ayant été exposés in utero aux corticoïdes, les enfants nés de mères ayant reçu des doses substantielles de corticostéroïdes pendant la grossesse doivent être soigneusement observés et évalués pour des signes d'insuffisance surrénale.

Il n'y a aucun effet connu des corticostéroïdes sur le travail et l'accouchement.

Après corticothérapie à long terme pendant la grossesse, des cas de cataractes ont été observés chez les nourrissons.

Allaitement

Les corticostéroïdes passent dans le lait maternel et peuvent inhiber la croissance et perturber la production endogène de glucocorticoïdes chez le nourrisson allaité.

Ce médicament ne devra être utilisé pendant l'allaitement qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour la mère et le nourrisson.

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

Fertilité

Une altération de la fertilité a été mise en évidence lors de l'administration de corticostéroïdes dans les études menées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines L'effet des corticoïdes sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été évalué. Les effets indésirables, tels que des étourdissements, vertiges, troubles visuels et fatigue sont possibles après un traitement par corticostéroïdes. Si ces symptômes apparaissent, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.
4.8. Effets indésirables <u>Liés à l'administration par voie parentérale:</u> • De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (voir rubrique 4.4). • Des cas d'arythmie cardiaque et/ou de collapsus cardio-vasculaire et/ou d'arrêt cardiaque en cas d'administration trop rapide par voie intra veineuse de doses importantes ont été rapportés. • Il a parfois été constaté une tachycardie après l'injection du produit, celle-ci est rapidement réversible. • Des épisodes de bradychardie survenant pendant ou à la suite de perfusion de doses importantes ont été décrits indépendamment de la durée ou de la vitesse de perfusion. <u>Autres effets:</u> • Désordres hydro-électrolytiques: hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive. • Troubles endocriniens et métaboliques: syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles. • Troubles musculosquelettiques: atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique),	4.8. Effets indésirables Les réactions indésirables suivantes ont été signalées lors de l'administration contre-indiquée par voie intrathécale/épidurale : arachnoïdite, trouble gastro-intestinal fonctionnel/dysfonctionnement de la vessie, maux de tête, méningite, paraparésie/paraplégie, crise convulsive, troubles sensoriels.

~~ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.~~

- ~~Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.~~
- ~~Troubles digestifs: hoquets, ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.~~
- ~~Troubles cutanés: acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.~~
- ~~Troubles neuropsychiques:~~
 - ◊ ~~fréquemment: euphorie, insomnie, excitation;~~
 - ◊ ~~rarement: accès d'allure maniaque; états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions;~~
 - ◊ ~~état dépressif à l'arrêt du traitement.~~
- ~~Troubles oculaires: certaines formes de glaucome et de cataracte.~~

Classes de systèmes d'organes (MedDRA v. 18.0)	Effets indésirables
Infections et infestations	Infection opportuniste, infection, péritonite [#]
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytose
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes)
Affections endocriniennes	Cushingoïde, hypopituitarisme, syndrome de sevrage des stéroïdes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose métabolique, rétention hydrosodée, alcalose hypokaliémique, dyslipidémie, troubles de la tolérance au glucose, augmentation des besoins en insuline (ou en hypoglycémifiants oraux chez les diabétiques), lipomatose, augmentation de l'appétit (pouvant entraîner une prise de poids)
Affections psychiatriques	Troubles affectifs (incluant humeur dépressive, humeur euphorique, labilité, dépendance aux drogues, idées suicidaires), troubles psychotiques (incluant manie, illusion, hallucination et schizophrénie), troubles mentaux, changement de personnalité, état confusionnel, anxiété, sautes d'humeur, comportement anormal, insomnie, irritabilité
Affections du système nerveux	Lipomatose épidurale, augmentation de la pression intracrânienne (avec œdème papillaire [l'hypertension intracrânienne bénigne]), crise convulsive, amnésie, troubles cognitifs, étourdissements, maux de tête
Affections oculaires	Choriorétinopathie, cataracte, glaucome, exophtalmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients à risque), arythmie
Affections vasculaires	Thrombose, hypertension, hypotension, événements thrombotiques
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, hoquets
Affections gastro-intestinales	Ulcère gastroduodénal (éventuellement avec perforation et hémorragie), perforation intestinale, hémorragie digestive, pancréatite, œsophagite ulcéreuse, œsophagite, distension abdominale, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées
Affections hépatobiliaires	Hépatite**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Cédème de Quincke, hirsutisme, pétéchies, ecchymoses, atrophie cutanée, érythème, hyperhidrose, vergetures, rash, prurit, urticaire, acné, hypopigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire, myalgie, myopathie, atrophie musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, fracture pathologique, arthropathie neuropathique, arthralgie, retard de croissance

	<table border="1"> <tr> <td>Affections des organes de reproduction et du sein</td><td>Irrégularités menstruelles</td></tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td><td>Retard de cicatrisation, œdème périphérique, fatigue, malaise, réaction au site d'injection</td></tr> <tr> <td>Investigations</td><td>Augmentation de la pression intraoculaire, diminution de la tolérance glucidique, diminution du potassium sanguin, augmentation du calcium urinaire, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation de l'uricémie, suppression des réactions aux tests cutanés*</td></tr> <tr> <td>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</td><td>Fracture vertébrale par compression, rupture tendineuse</td></tr> </table> * n'est pas un terme MedDRA **Des cas d'hépatite ont été rapportés en administration par voie IV (voir rubrique 4.4). # La péritonite peut être le principal signe ou symptôme d'un trouble gastro-intestinal tel qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.	Affections des organes de reproduction et du sein	Irrégularités menstruelles	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Retard de cicatrisation, œdème périphérique, fatigue, malaise, réaction au site d'injection	Investigations	Augmentation de la pression intraoculaire, diminution de la tolérance glucidique, diminution du potassium sanguin, augmentation du calcium urinaire, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation de l'uricémie, suppression des réactions aux tests cutanés*	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fracture vertébrale par compression, rupture tendineuse
Affections des organes de reproduction et du sein	Irrégularités menstruelles								
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Retard de cicatrisation, œdème périphérique, fatigue, malaise, réaction au site d'injection								
Investigations	Augmentation de la pression intraoculaire, diminution de la tolérance glucidique, diminution du potassium sanguin, augmentation du calcium urinaire, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation de l'uricémie, suppression des réactions aux tests cutanés*								
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fracture vertébrale par compression, rupture tendineuse								
4.9. Surdosage Sans objet.	4.9. Surdosage Il n'y a pas de syndrome clinique de surdosage aigu lié aux corticoïdes. Les cas rapportés de toxicité aiguë et/ou de mort suite à un surdosage aux corticoïdes sont rares. En cas de surdosage, aucun antidote spécifique n'est disponible, le traitement est symptomatique. La méthylprednisolone est dialysable.								

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE NON ASSOCIES, Code ATC: H02AB04.

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la méthylprednisolone sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE NON ASSOCIES, Code ATC: H02AB04.

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la méthylprednisolone sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

La méthylprednisolone est un anti-inflammatoire puissant. Sa puissance anti-inflammatoire est supérieure à celle de la prednisolone et elle entraîne moins de rétention hydrosodée que cette dernière.

La méthylprednisolone est 4 fois plus puissante que l'hydrocortisone.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la méthylprednisolone sont linéaires et indépendants de la voie d'administration.

Absorption

Après l'administration d'une dose de 40 mg de succinate sodique de méthylprednisolone par voie intramusculaire (IM) à quatorze volontaires sains, adultes, de sexe masculin et en bonne santé, le pic de concentration moyenne de 454 ng/mL a été atteint en 1 heure. À 12 heures, la concentration plasmatique de méthylprednisolone a diminué à 31,9 ng/mL. La méthylprednisolone n'a pas été détectée 18 heures après l'administration. Sur la base de l'aire sous la courbe concentration-temps, une indication de la quantité totale de médicament absorbé, le succinate sodique de méthylprednisolone intramusculaire a été jugé équivalent à la même dose de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse (IV).

Les résultats d'une étude ont montré que l'ester de succinate sodique de méthylprednisolone est rapidement et largement transformé en méthylprednisolone active après toutes les voies d'administration. Le niveau d'absorption de la méthylprednisolone libre après administration IV et IM a été jugé équivalent et significativement supérieur par rapport à celui après administration de solution buvable et de comprimés de méthylprednisolone par voie orale. Etant donné que le niveau d'absorption de la

- La diffusion est rapide. La demi-vie est de 3h30. - L'élimination est à la fois urinaire et biliaire Passage dans le lait et à travers le placenta.	méthylprednisolone après administration IV et IM était équivalent en dépit de la plus grande quantité de l'ester d'hémisuccinate atteignant la voie systémique après administration IV, il apparaît que l'ester est converti dans le tissu après injection IM avec une absorption ultérieure en méthylprednisolone libre. <u>Distribution</u> La diffusion est rapide. La méthylprednisolone est largement distribuée dans les tissus, traverse la barrière hémoméningée et est sécrétée dans le lait. Son volume de distribution apparent est d'environ 1,4 l/kg. Le taux de liaison de la méthylprednisolone aux protéines plasmatiques est d'environ 77 % chez l'Homme. <u>Biotransformation</u> Chez l'Homme, la méthylprednisolone est métabolisée dans le foie en métabolites inactifs ; les principaux sont la 20α-hydroxyméthylprednisolone et la 20β-hydroxyméthylprednisolone. Le métabolisme hépatique s'effectue principalement par les enzymes du CYP3A4. (Voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). La méthylprednisolone, comme de nombreux substrats de CYP3A4 peut également être un substrat de la glycoprotéine P, protéine de transport de la famille des ABC (ATP-binding cassette), ce qui peut avoir un impact sur la distribution tissulaire et les interactions avec d'autres médicaments. <u>Élimination</u> La demi-vie moyenne d'élimination de la méthylprednisolone totale est de 1,8 à 5,2 heures. La clairance totale est d'environ 5 à 6 ml/min/kg. L'élimination est à la fois urinaire et biliaire.
5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet.	5.3. Données de sécurité préclinique Les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité à doses répétées n'ont révélé aucun risque inattendu. Les toxicités observées lors des études à doses répétées sont celles attendues avec une exposition continue à des stéroïdes exogènes. <u>Cancérogenèse :</u> La carcinogénicité de la méthylprednisolone n'a pas été évaluée

convenablement à travers des études chez les rongeurs. Des résultats variables ont été obtenus avec d'autres glucocorticoïdes testés pour leur potentiel carcinogène chez les souris et les rats. Cependant, les données publiées indiquent que plusieurs glucocorticoïdes apparentés, dont le budésonide, la prednisolone et l'acétonide de triamcinolone peuvent augmenter l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires après administration orale dans l'eau potable des rats mâles. Ces effets tumorigènes ont été observés à des doses qui étaient plus faibles que les doses cliniques habituelles sur une base mg/m².

Mutagenèse :

La génotoxicité de la méthylprednisolone n'a pas été évaluée convenablement. Cependant, le sulfonate de méthylprednisolone, qui possède une structure similaire à la méthylprednisolone, n'a pas été mutagène avec ou sans activation métabolique chez *Salmonella typhimurium* à des doses de 250 à 2 000 µg / plaque, ou via le test de mutation génique sur des cellules de mammifères utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois à des doses de 2 000 à 10 000 µg / ml. Le suleptanate de méthylprednisolone n'a pas induit la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes primaires de rat à des doses de 5 à 1 000 µg / ml. En outre, une revue des données publiées indique que la prednisolone farnésylée, qui possède une structure similaire à la méthylprednisolone, n'a pas été mutagène avec ou sans activation métabolique chez des souches *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* à des doses de 312 à 5 000 µg / plaque. Dans une lignée de cellules fibroblastiques de hamster chinois, la prednisolone farnésylée a entraîné une légère augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques structurelles avec activation métabolique à la plus forte concentration testée 1 500 µg / ml.

Toxicité sur la reproduction :

Une réduction de la fertilité a été mise en évidence lors de l'administration de corticostéroïdes chez le rat. Des doses de corticostérone de 0, 10 et 25 mg/kg/jour ont été administrées à des rats mâles par injection sous-cutanée une fois par jour pendant 6 semaines et ces rats mâles ont été accouplés à des femelles non traitées. La forte dose a été réduite à 20 mg/kg/jour après le 15ème jour. Une diminution du bouchon copulatoire a été observée, ce qui peut avoir été secondaire à une diminution du poids des organes accessoires. Le nombre d'implantations et de fœtus viables ont été réduits.

Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces après administration de doses équivalentes à celle chez l'Homme. Dans les études animales sur la reproduction, les glucocorticoïdes tels que la

	méthyprednisolone se sont avérés augmenter l'incidence des malformations (fente palatine, malformations squelettiques), de la létalité embryo-fœtale (par exemple, augmentation des résorptions), et un retard de croissance intra-utérine.
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Texte spécifique à chaque formulation	6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Texte spécifique à chaque formulation Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Modifications de RCP - SOLUMEDROL 120 mg/2ml et SOLUMEDROL 1g

RCP en vigueur lors de la précédente réinscription : 17/10/2011	Dernier RCP en vigueur :
4.3. Contre-indications Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes: (Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale): • tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiées (voir rubrique 4.1), • certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpes, varicelle, zona), • états psychotiques encore non contrôlés par un traitement, • vaccins vivants,	4.3. Contre-indications Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes: (Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale): • tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiées (voir rubrique 4.1), • certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpes, varicelle, zona), • états psychotiques encore non contrôlés par un traitement, • vaccins vivants, ou vaccins vivants atténués chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle,

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, - troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intra-musculaire. Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).	hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, en administration par voie intrathécale, en administration par voie épidurale, troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intra-musculaire. Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires (voir rubrique 4.5).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde</u>	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> Effets immunosuppresseurs/susceptibilité accrue aux infections La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie. Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Les sujets traités par des immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections que les sujets sains. Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole. Ces viroses peuvent suivre une évolution plus sévère, voire mortelle, chez les enfants non immunisés ou chez les adultes prenant des corticostéroïdes. L'administration des vaccins vivants ou vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les vaccins non vivants ou inactivés peuvent être administrés chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée. Les procédures d'immunisation indiquées peuvent être menées chez les patients recevant des doses non immunosuppressives de corticostéroïdes.

De rares cas de réactions de type pseudo-anaphylactiques étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.	Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses. En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné. L'utilisation de corticostéroïdes dans la tuberculose active doit être limitée aux cas de tuberculose fulminante ou disséminée dans lesquels les corticoïdes sont utilisés pour contrôler la maladie en association avec un régime thérapeutique antituberculeux approprié. Des cas de sarcome de Kaposi ont été rapportés chez les patients recevant une corticothérapie. L'arrêt de la corticothérapie peut entraîner une rémission clinique. Le rôle des corticostéroïdes dans le choc septique est controversé, les premières études rapportant des effets bénéfiques et des effets nocifs. Plus récemment, il a été démontré qu'un traitement complémentaire par corticostéroïdes pouvait être bénéfique aux patients présentant un choc septique établi et une insuffisance surrénalienne. Cependant, leur utilisation en routine en cas de choc septique n'est pas recommandée et une revue systématique a conclu que l'utilisation de corticostéroïdes à haute dose pendant une brève période n'était pas recommandée. Cependant, des méta-analyses et une autre revue suggèrent que des traitements plus longs (5-11 jours) par corticostéroïdes à faible dose pouvaient réduire la mortalité, en particulier chez les patients présentant un choc septique sensible aux vasoconstricteurs. Effets sur le système immunitaire Des réactions allergiques peuvent se produire. De rares cas de réactions cutanées et de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie, une attention particulière sera portée avant toute administration, en particulier chez les sujets présentant un terrain atopique. Effets endocriniens Chez les patients sous corticothérapie soumis à un stress inhabituel, l'augmentation de la dose de corticostéroïdes à action rapide avant, pendant et après la situation stressante est indiquée.
---	---

	L'administration prolongée de doses pharmacologiques de corticostéroïdes peut entraîner une inhibition hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (insuffisance corticosurrénale secondaire). L'importance et la durée de l'insuffisance corticosurrénale produite varient d'un patient à l'autre et dépendent de la dose, de la fréquence, de l'heure d'administration et de la durée du traitement par glucocorticoïdes. Cet effet peut être minimisé en administrant le traitement tous les deux jours. De plus, l'arrêt brutal des corticostéroïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë pouvant être fatale. L'insuffisance corticosurrénale secondaire d'origine médicamenteuse peut ainsi être minimisée par la réduction progressive de la posologie. Ce type d'insuffisance relative peut persister pendant des mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, dans toute situation de stress survenant pendant cette période, l'hormonothérapie devrait être réintroduite. Un «syndrome de sevrage» lié aux stéroïdes, visiblement sans rapport avec l'insuffisance corticosurrénale, peut également se produire après l'interruption brutale de glucocorticoïdes. Ce syndrome comprend des symptômes tels que: anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleurs articulaires, desquamation, myalgie, perte de poids, et/ou une hypotension. Il semblerait que ces effets sont dus au brusque changement de la concentration de glucocorticoïdes plutôt qu'à de faibles niveaux de corticostéroïdes. Sachant que les glucocorticoïdes peuvent entraîner ou aggraver un syndrome de Cushing, l'utilisation de glucocorticoïdes doit être évitée chez les patients atteints de la maladie de Cushing. Les corticostéroïdes ont un effet majoré chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Métabolisme et nutrition Les corticoïdes, dont la méthylprednisolone, peuvent augmenter la glycémie, aggraver un diabète préexistant ou prédisposer à un diabète les patients qui les reçoivent à long terme. Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète n'est pas une contre-indication mais le traitement peut entraîner son déséquilibre. Il convient de réévaluer sa prise en charge. Effets psychiatriques Des troubles psychiques peuvent apparaître lors de l'utilisation des
--	--

	corticostéroïdes, tels que l'euphorie, l'insomnie, les sautes d'humeur, les changements de personnalité, dépression sévère et aussi les manifestations psychotiques franches. De plus, l'instabilité émotionnelle existante ou les tendances psychotiques peuvent être aggravés par les corticostéroïdes. Des réactions indésirables psychiatriques potentiellement sévères peuvent survenir avec les stéroïdes systémiques. Les symptômes apparaissent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement. Bien qu'un traitement spécifique puisse dans certains cas être nécessaire, la plupart de ces réactions régressent après réduction de la dose ou arrêt du traitement. Des effets psychologiques ont été rapportés lors de l'arrêt des corticostéroïdes ; leur fréquence est inconnue. Les patients/soignants doivent demander un avis médical en cas d'apparition de symptômes psychologiques chez le patient, en particulier en cas de suspicion de dépression ou d'idées suicidaires. Les patients/soignants doivent être alertés de la possible survenue de troubles psychiatriques pouvant survenir pendant ou immédiatement après diminution de la dose ou l'arrêt des stéroïdes systémiques. Effets sur le système nerveux Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des troubles convulsifs. Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myasthénie grave (voir aussi paragraphe sur la myopathie dans la section Effets musculo-squelettiques). Bien que des essais cliniques contrôlés aient démontré l'efficacité des corticostéroïdes dans l'accélération de la résolution des poussées aiguës de la sclérose en plaques, ils ne démontrent pas que les corticostéroïdes affectent le résultat final ou l'évolution naturelle de la maladie. Les études indiquent que des doses relativement élevées de corticostéroïdes sont nécessaires pour démontrer un effet significatif. Des événements médicaux sévères ont été rapportés en association avec les voies d'administration intrathécales/épidurales (voir la rubrique 4.8). Des cas de lipomatose épidurale ont été rapportés chez des patients sous corticothérapie, généralement à long terme et avec des doses élevées. Effets oculaires Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'herpès oculaire en raison de la possible perforation cornéenne.
--	--

	L'utilisation prolongée des corticoïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires postérieures et des cataractes nucléaires (en particulier chez l'enfant), une exophtalmie ou une augmentation de la pression intra-oculaire, pouvant entraîner un glaucome avec une possible atteinte des nerfs optiques. La survenue d'infections oculaires fongiques et virales secondaires peut aussi être majorée chez les patients sous glucocorticoïdes. La corticothérapie a été associée à une chorio-rétinopathie séreuse centrale, pouvant occasionner 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 des facteurs de risque cardiovasculaire à d'autres effets cardiovasculaires, en cas de traitements prolongés et d'utilisation de doses élevées. Par conséquent, les corticoïdes doivent être utilisés judicieusement chez ces patients, une attention particulière à une modification du risque et une surveillance cardiaque supplémentaire si nécessaire devront être accordées. Un traitement à faibles doses ou tous les deux jours peut réduire l'incidence des complications de la corticothérapie. Des cas d'arythmies cardiaques et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque suite à une administration rapide de fortes doses intraveineuses d'hémisuccinate de méthylprednisolone ont été rapportés (plus de 0,5 g administré sur une durée de moins de 10 minutes). Une bradycardie a été rapportée pendant ou après l'administration de fortes doses d'hémisuccinate de méthylprednisolone, et peut ne pas être liée avec la vitesse ou la durée de la perfusion. En cas d'insuffisance cardiaque congestive, les corticostéroïdes systémiques doivent être utilisés avec précaution, et seulement si cela est strictement nécessaire. Effets vasculaires Des thromboses, y compris des cas de maladie thromboembolique veineuse, ont été rapportées avec les corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui ont ou qui peuvent être prédisposés à des troubles thromboemboliques. En cas d'hypertension, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution. Lorsque la corticothérapie est indispensable, l'hypertension n'est pas une
--	--

En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.

En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.

contre-indication mais le traitement peut entraîner son déséquilibre. Il convient de réévaluer sa prise en charge.

Effets gastro-intestinaux

De fortes doses de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë.

Il n'existe pas de consensus sur le fait que les corticostéroïdes en soi soient responsables des ulcères gastroduodénaux rencontrés au cours du traitement. Cependant, les glucocorticoïdes peuvent masquer les symptômes de l'ulcère gastro-duodéal de sorte qu'une perforation ou une hémorragie pourrait survenir sans douleur importante.

La corticothérapie peut masquer une péritonite ou d'autres signes ou symptômes associés à des troubles gastro-intestinaux tels qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite.

Le risque de développer des ulcères gastro-intestinaux augmente en cas d'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

En cas d'ulcère gastroduodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.

En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.

L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, les sujets présentant une colite ulcéreuse notamment en cas de risque de perforation, abcès ou autres infections pyogènes, diverticulites, anastomoses intestinales récentes, ulcère gastroduodéal évolutif ou latent.

Effets hépatobiliaires

Des injections IV cycliques de méthylprednisolone à fortes doses (habituellement à 1 g / jour), sur un court intervalle de temps et durant plusieurs jours peuvent induire une atteinte hépatique telle qu'une hépatite aiguë. Le délai de survenue de l'hépatite aiguë peut être de plusieurs semaines ou plus. La résolution de l'événement indésirable a été observé après l'arrêt du traitement.

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse incluant des hépatites aiguës ou l'augmentation des enzymes hépatiques peuvent être une conséquence de l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse en traitement intermittent cyclique (en général à une dose initiale ≥ 1 g/jour). De rares cas d'hépatotoxicité ont été rapportés. Le délai

~~Un traumatisme crânien par lui-même, quelle qu'en soit la gravité, ne représente pas une indication d'administration d'hémisuccinate de méthylprednisolone. Les résultats d'une étude multicentrique, randomisée,~~

d'apparition peut être de plusieurs semaines ou plus. Dans la majorité des études de cas, la résolution des effets indésirables a été observée après arrêt du traitement. Une surveillance adéquate est par conséquent requise.

Effets musculo-squelettiques

Une myopathie aiguë a été rapportée lors de l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes, le plus souvent chez des patients présentant des troubles de la transmission neuromusculaire (par exemple myasthénie grave) ou chez des patients recevant un traitement concomitant par des anticholinergiques tels que les inhibiteurs neuromusculaires (par exemple pancuronium). Cette myopathie aiguë est généralisée, peut toucher les muscles oculaires et respiratoires et peut entraîner une quadriparésie. On peut observer une augmentation de la créatine kinase. L'amélioration clinique ou le rétablissement, après arrêt des corticostéroïdes peut nécessiter plusieurs semaines à plusieurs années.

L'ostéoporose est un effet fréquent, mais rarement reconnu comme effet indésirable associé à une utilisation à long terme de fortes doses de glucocorticoïdes.

L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance en cas d'ostéoporose et de myasthénie grave.

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

Troubles rénaux et urinaires

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

Investigations

Des doses moyennes à fortes d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent provoquer une élévation de la pression artérielle, une rétention hydrosodée et une excrétion accrue de potassium. Ces effets sont le moins susceptibles de se produire avec les dérivés synthétiques, sauf s'ils sont utilisés à fortes doses. Un régime hyposodé et une supplémentation potassique peuvent être nécessaires.

Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium.

~~contrôlée versus placebo ont~~ montré une augmentation de la mortalité ~~précoce (à deux semaines) et tardive (à six mois)~~ après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. ~~Les causes de la surmortalité dans le groupe méthylprednisolone n'ont pas été établies.~~

~~La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.~~

~~Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.~~

~~Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses.~~

~~En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.~~

~~L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.~~

~~Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une~~

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Les corticostéroïdes par voie orale ne sont pas indiqués dans le traitement des traumatismes crâniens, et ne doivent donc pas être utilisés dans ces cas.

Une étude multicentrique, **a** montré une augmentation de la mortalité à deux semaines et à six mois après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. **Une relation de causalité avec le traitement par l'hémisuccinate de méthylprednisolone n'a pas été établie.**

Utilisation chez l'enfant

Il convient d'observer attentivement la croissance et le développement des nourrissons et des enfants recevant un traitement prolongé par corticostéroïdes.

La croissance peut être empêchée chez les enfants recevant un traitement quotidien à long terme de doses fractionnées de glucocorticoïdes. Ce protocole d'utilisation doit être limité aux indications les plus urgentes. La prise de glucocorticoïdes tous les deux jours évite habituellement ou minimise cet effet secondaire.

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

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

Autres

Les complications liées au traitement par glucocorticoïdes dépendent de la dose et la durée du traitement. De ce fait, une évaluation bénéfice/risque doit se faire au cas par cas, tant sur la dose et la durée du traitement que sur l'utilisation de la thérapie quotidienne ou intermittente.

La dose la plus faible possible de corticostéroïdes devra être utilisée pour contrôler l'état du patient sous traitement et lorsque la diminution de la dose est possible, elle doit être progressive.

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

L'administration concomitante avec des inhibiteurs de CYP3A, incluant des produits contenant du cobicistat, devrait augmenter le risque d'effets secondaires systémiques. Cette association devrait être évitée à moins que les bénéfices l'emportent sur l'augmentation du risque d'effets secondaires

transplantation rénale. L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient de la méthylprednisolone; ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes. Précautions d'emploi Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible. Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit. La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant. Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge. Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par 2 ml de solution, c'est à dire « sans sodium ».	systémique lié aux corticostéroïdes, auquel cas les patients devront être surveillés pour les effets secondaires systémiques liés aux corticostéroïdes (voir rubrique 4.5). Une crise de phéochromocytome, pouvant être fatale, a été rapportée après administration des corticostéroïdes par voie systémique. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients présentant un phéochromocytome suspecté ou avéré qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque. L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient de la méthylprednisolone; ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes. Précautions d'emploi Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible. Des thromboses, y compris des thromboembolies veineuses, ont été rapportées avec la prise de corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients qui présentent des troubles thromboemboliques ou qui y sont prédisposés. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par 2 ml de solution, c'est à dire « sans sodium ».
--	---

Modifications de RCP - SOLUMEDROL 20 mg/2ml et SOLUMEDROL 40 mg/2ml

RCP en vigueur lors de la précédente réinscription : 17/10/2011	Dernier RCP en vigueur :
4.2. Posologie et mode d'administration Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur. Equivalence anti-inflammatoire (équivalence) pour 5 mg de prednisone: 4 mg de méthylprednisolone.	4.2. Posologie et mode d'administration Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur. Equivalence anti-inflammatoire (équivalence) pour 5 mg de prednisone: 4 mg de méthylprednisolone.

INJECTIONS INTRAVEINEUSE OU INTRAMUSCULAIRE La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement. Après mélange, la solution obtenue peut être administrée directement par voie IM profonde, par voie IV lente (durée minimum: 20 à 30 minutes) ou par perfusion IV après dilution dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou de glucose. Adulte: 20 à 60 mg par jour. Cette dose peut être renouvelée 2 à 3 fois par 24 heures, si nécessaire. Enfant: 1 à 3 mg/kg/jour.	<u>Posologie</u> La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement. Après mélange, la solution obtenue peut être administrée directement par voie IM profonde, par voie IV lente (durée minimum: 20 à 30 minutes) ou par perfusion IV après dilution dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou de glucose. Adulte: 20 à 60 mg par jour. Cette dose peut être renouvelée 2 à 3 fois par 24 heures, si nécessaire. Enfant: 1 à 3 mg/kg/jour. <u>Mode d'administration</u> INJECTIONS INTRAVEINEUSE OU INTRAMUSCULAIRE
4.3. Contre-indications Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes: (Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale): • tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiées (voir rubrique 4.1), • certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpes, varicelle, zona), • états psychotiques encore non contrôlés par un traitement, • vaccins vivants, • hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,	4.3. Contre-indications Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes: (Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale): tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiées (voir rubrique 4.1), certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpes, varicelle, zona), états psychotiques encore non contrôlés par un traitement, vaccins vivants, ou vaccins vivants atténués chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle, hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. SOLUMEDROL 20 mg/2ml (ou 40 mg/ml) contient du lactose monohydraté fabriqué à partir du lait de vache et est donc contre-

troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intra-musculaire. Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).	indiqué chez les patients ayant une allergie connue ou suspectée au lait de vache, à l'un de ses constituants ou à d'autres produits laitiers, car il peut contenir des traces de substances laitières (voir rubrique 4.4), en administration par voie intrathécale, en administration par voie épidurale, troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant en cours en cas d'injection intra-musculaire. Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires (voir rubrique 4.5).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde</u>	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> Effets immunosuppresseurs/susceptibilité accrue aux infections La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie. Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Les sujets traités par des immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections que les sujets sains. Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole. Ces viroses peuvent suivre une évolution plus sévère, voire mortelle, chez les enfants non immunisés ou chez les adultes prenant des corticostéroïdes. L'administration des vaccins vivants ou vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les vaccins non vivants ou inactivés peuvent être administrés chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée. Les procédures d'immunisation indiquées

De rares cas de réactions ~~de type pseudo-anaphylactiques~~ étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie ~~parentérale~~, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.

peuvent être menées chez les patients recevant des doses non immunosuppressives de corticostéroïdes.

Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses.

En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

L'utilisation de corticostéroïdes dans la tuberculose active doit être limitée aux cas de tuberculose fulminante ou disséminée dans lesquels les corticoïdes sont utilisés pour contrôler la maladie en association avec un régime thérapeutique antituberculeux approprié.

Des cas de sarcome de Kaposi ont été rapportés chez les patients recevant une corticothérapie. L'arrêt de la corticothérapie peut entraîner une rémission clinique.

Le rôle des corticostéroïdes dans le choc septique est controversé, les premières études rapportant des effets bénéfiques et des effets nocifs. Plus récemment, il a été démontré qu'un traitement complémentaire par corticostéroïdes pouvait être bénéfique aux patients présentant un choc septique établi et une insuffisance surrénalienne. Cependant, leur utilisation en routine en cas de choc septique n'est pas recommandée et une revue systématique a conclu que l'utilisation de corticostéroïdes à haute dose pendant une brève période n'était pas recommandée. Cependant, des méta-analyses et une autre revue suggèrent que des traitements plus longs (5-11 jours) par corticostéroïdes à faible dose pouvaient réduire la mortalité, en particulier chez les patients présentant un choc septique sensible aux vasoconstricteurs.

Effets sur le système immunitaire

Des réactions allergiques peuvent se produire. De rares cas de réactions cutanées et de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie, une attention particulière sera portée avant toute administration, en particulier chez les sujets présentant un terrain atopique.

SOLUMEDROL 20 mg/2 ml contient du lactose monohydrate d'origine bovine comme excipient et peut donc contenir des traces de protéines du lait de vache (allergènes du lait de vache). Des réactions allergiques graves, y

	compris bronchospasme et anaphylaxie, ont été rapportées chez des patients allergiques aux protéines du lait de vache et qui étaient traitées pour des manifestations allergiques aiguës. Les patients présentant une allergie connue ou suspectée au lait de vache ne doivent pas recevoir SOLUMEDROL 20 mg/2 ml (ou 40mg/2ml) (voir rubrique 4.3). Le risque de réactions allergiques aux protéines du lait de vache doit être pris en compte chez les patients recevant SOLUMEDROL 20 mg/2 ml (ou 40mg/2ml) pour le traitement de réactions allergiques aiguës chez lesquels les symptômes s'aggravent ou de nouveaux symptômes allergiques apparaissent (voir rubrique 4.3). L'administration de SOLUMEDROL 20 mg/2 ml (ou 40mg/2ml) doit être arrêtée, et le patient doit être traité en conséquence. Effets endocriniens Chez les patients sous corticothérapie soumis à un stress inhabituel, l'augmentation de la dose de corticostéroïdes à action rapide avant, pendant et après la situation stressante est indiquée. L'administration prolongée de doses pharmacologiques de corticostéroïdes peut entraîner une inhibition hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (insuffisance corticosurrénale secondaire). L'importance et la durée de l'insuffisance corticosurrénale produite varient d'un patient à l'autre et dépendent de la dose, de la fréquence, de l'heure d'administration et de la durée du traitement par glucocorticoïdes. Cet effet peut être minimisé en administrant le traitement tous les deux jours. De plus, l'arrêt brutal des corticostéroïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë pouvant être fatale. L'insuffisance corticosurrénale secondaire d'origine médicamenteuse peut ainsi être minimisée par la réduction progressive de la posologie. Ce type d'insuffisance relative peut persister pendant des mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, dans toute situation de stress survenant pendant cette période, l'hormonothérapie devrait être réintroduite. Un «syndrome de sevrage» lié aux stéroïdes, visiblement sans rapport avec l'insuffisance corticosurrénale, peut également se produire après l'interruption brutale de glucocorticoïdes. Ce syndrome comprend des symptômes tels que: anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleurs articulaires, desquamation, myalgie, perte de poids, et/ou une hypotension. Il semblerait que ces effets sont dus au brusque changement de la concentration de glucocorticoïdes plutôt qu'à de faibles niveaux de
--	--

	corticostéroïdes. Sachant que les glucocorticoïdes peuvent entraîner ou aggraver un syndrome de Cushing, l'utilisation de glucocorticoïdes doit être évitée chez les patients atteints de la maladie de Cushing. Les corticostéroïdes ont un effet majoré chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Métabolisme et nutrition Les corticoïdes, dont la méthylprednisolone, peuvent augmenter la glycémie, aggraver un diabète préexistant ou prédisposer à un diabète les patients qui les reçoivent à long terme. Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète n'est pas une contre-indication mais le traitement peut entraîner son déséquilibre. Il convient de réévaluer sa prise en charge. Effets psychiatriques Des troubles psychiques peuvent apparaître lors de l'utilisation des corticostéroïdes, tels que l'euphorie, l'insomnie, les sautes d'humeur, les changements de personnalité, dépression sévère et aussi les manifestations psychotiques franches. De plus, l'instabilité émotionnelle existante ou les tendances psychotiques peuvent être aggravés par les corticostéroïdes. Des réactions indésirables psychiatriques potentiellement sévères peuvent survenir avec les stéroïdes systémiques. Les symptômes apparaissent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement. Bien qu'un traitement spécifique puisse dans certains cas être nécessaire, la plupart de ces réactions régressent après réduction de la dose ou arrêt du traitement. Des effets psychologiques ont été rapportés lors de l'arrêt des corticostéroïdes ; leur fréquence est inconnue. Les patients/soignants doivent demander un avis médical en cas d'apparition de symptômes psychologiques chez le patient, en particulier en cas de suspicion de dépression ou d'idées suicidaires. Les patients/soignants doivent être alertés de la possible survenue de troubles psychiatriques pouvant survenir pendant ou immédiatement après diminution de la dose ou l'arrêt des stéroïdes systémiques. Effets sur le système nerveux Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des troubles convulsifs.
--	--

	Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myasthénie grave (voir aussi paragraphe sur la myopathie dans la section Effets musculo-squelettiques). Bien que des essais cliniques contrôlés aient démontré l'efficacité des corticostéroïdes dans l'accélération de la résolution des poussées aiguës de la sclérose en plaques, ils ne démontrent pas que les corticostéroïdes affectent le résultat final ou l'évolution naturelle de la maladie. Les études indiquent que des doses relativement élevées de corticostéroïdes sont nécessaires pour démontrer un effet significatif. Des événements médicaux sévères ont été rapportés en association avec les voies d'administration intrathécales/épidurales (voir la rubrique 4.8). Des cas de lipomatose épidurale ont été rapportés chez des patients sous corticothérapie, généralement à long terme et avec des doses élevées. Effets oculaires Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'herpès oculaire en raison de la possible perforation cornéenne. L'utilisation prolongée des corticoïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires postérieures et des cataractes nucléaires (en particulier chez l'enfant), une exophtalmie ou une augmentation de la pression intra-oculaire, pouvant entraîner un glaucome avec une possible atteinte des nerfs optiques. La survenue d'infections oculaires fongiques et virales secondaires peut aussi être majorée chez les patients sous glucocorticoïdes. La corticothérapie a été associée à une chorio-rétinopathie séreuse centrale, pouvant occasionner 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 des facteurs de risque cardiovasculaire à d'autres effets cardiovasculaires, en cas de traitements prolongés et d'utilisation de doses élevées. Par conséquent, les corticoïdes doivent être utilisés judicieusement chez ces patients, une attention particulière à une modification du risque et une surveillance cardiaque supplémentaire si nécessaire devront être accordées. Un traitement à faibles doses ou tous les deux jours peut réduire l'incidence des complications de la corticothérapie. Des cas d'arythmies cardiaques et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque suite à une administration rapide de fortes doses intraveineuses
--	---

En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé. En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.	d'hémisuccinate de méthylprednisolone ont été rapportés (plus de 0,5 g administré sur une durée de moins de 10 minutes). Une bradycardie a été rapportée pendant ou après l'administration de fortes doses d'hémisuccinate de méthylprednisolone, et peut ne pas être liée avec la vitesse ou la durée de la perfusion. En cas d'insuffisance cardiaque congestive, les corticostéroïdes systémiques doivent être utilisés avec précaution, et seulement si cela est strictement nécessaire. Effets vasculaires Des thromboses, y compris des cas de maladie thromboembolique veineuse, ont été rapportées avec les corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui ont ou qui peuvent être prédisposés à des troubles thromboemboliques. En cas d'hypertension, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution. Lorsque la corticothérapie est indispensable, l'hypertension n'est pas une contre-indication mais le traitement peut entraîner son déséquilibre. Il convient de réévaluer sa prise en charge. Effets gastro-intestinaux De fortes doses de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë. Il n'existe pas de consensus sur le fait que les corticostéroïdes en soi soient responsables des ulcères gastroduodénaux rencontrés au cours du traitement. Cependant, les glucocorticoïdes peuvent masquer les symptômes de l'ulcère gastroduodéal de sorte qu'une perforation ou une hémorragie pourrait survenir sans douleur importante. La corticothérapie peut masquer une péritonite ou d'autres signes ou symptômes associés à des troubles gastro-intestinaux tels qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite. Le risque de développer des ulcères gastro-intestinaux augmente en cas d'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En cas d'ulcère gastroduodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé. En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec
--	--

	une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie. L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, chez les sujets présentant une colite ulcéreuse notamment en cas de risque de perforation, abcès ou autres infections pyogènes, diverticulites, anastomoses intestinales récentes, ulcère gastroduodéal évolutif ou latent. Effets hépatobiliaires Des injections IV cycliques de méthylprednisolone à fortes doses (habituellement à 1 g / jour), sur un court intervalle de temps et durant plusieurs jours peuvent induire une atteinte hépatique telle qu'une hépatite aiguë. Le délai de survenue de l'hépatite aiguë peut être de plusieurs semaines ou plus. La résolution de l'événement indésirable a été observé après l'arrêt du traitement. Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse incluant des hépatites aiguës ou l'augmentation des enzymes hépatiques peuvent être une conséquence de l'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse en traitement intermittent cyclique (en général à une dose initiale ≥ 1 g/jour). De rares cas d'hépatotoxicité ont été rapportés. Le délai d'apparition peut être de plusieurs semaines ou plus. Dans la majorité des études de cas, la résolution des effets indésirables a été observée après arrêt du traitement. Une surveillance adéquate est par conséquent requise. Effets musculo-squelettiques Une myopathie aiguë a été rapportée lors de l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes, le plus souvent chez des patients présentant des troubles de la transmission neuromusculaire (par exemple myasthénie grave) ou chez des patients recevant un traitement concomitant par des anticholinergiques tels que les inhibiteurs neuromusculaires (par exemple pancuronium). Cette myopathie aiguë est généralisée, peut toucher les muscles oculaires et respiratoires et peut entraîner une quadriparésie. On peut observer une augmentation de la créatine kinase. L'amélioration clinique ou le rétablissement, après arrêt des corticostéroïdes peut nécessiter plusieurs semaines à plusieurs années. L'ostéoporose est un effet fréquent, mais rarement reconnu comme effet indésirable associé à une utilisation à long terme de fortes doses de glucocorticoïdes. L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance en cas d'ostéoporose et de myasthénie grave.
--	--

Un traumatisme crânien par lui-même, quelle qu'en soit la gravité, ne représente pas une indication d'administration d'hémisuccinate de méthylprednisolone. Les résultats d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo ont montré une augmentation de la mortalité précoce (à deux semaines) et tardive (à six mois) après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. Les causes de la surmortalité dans le groupe méthylprednisolone n'ont pas été établies. La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie. Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie. Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écarter toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses.	Les corticoides oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale. Troubles rénaux et urinaires Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Investigations Des doses moyennes à fortes d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent provoquer une élévation de la pression artérielle, une rétention hydrosodée et une excrétion accrue de potassium. Ces effets sont le moins susceptibles de se produire avec les dérivés synthétiques, sauf s'ils sont utilisés à fortes doses. Un régime hyposodé et une supplémentation potassique peuvent être nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Les corticostéroïdes par voie orale ne sont pas indiqués dans le traitement des traumatismes crâniens, et ne doivent donc pas être utilisés dans ces cas. Une étude multicentrique, a montré une augmentation de la mortalité à deux semaines et à six mois après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. Une relation de causalité avec le traitement par l'hémisuccinate de méthylprednisolone n'a pas été établie. Utilisation chez l'enfant Il convient d'observer attentivement la croissance et le développement des nourrissons et des enfants recevant un traitement prolongé par corticostéroïdes. La croissance peut être empêchée chez les enfants recevant un traitement quotidien à long terme de doses fractionnées de glucocorticoïdes. Ce protocole d'utilisation doit être limité aux indications les plus urgentes. La prise de glucocorticoïdes tous les deux jours évite habituellement ou minimise cet effet secondaire. Les nourrissons et les enfants sous corticothérapie prolongée sont
---	---

~~En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.~~

~~L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance particulièrement adaptée, notamment chez les sujets âgés et en cas de colites ulcéreuses (risque de perforation), diverticulites, anastomoses intestinales récentes, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, ostéoporose, myasthénie grave.~~

~~Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.~~

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient de la méthylprednisolone; ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Précautions d'emploi

Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.

~~Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit.~~

~~La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.~~

particulièrement à risque d'hypertension intracrânienne.

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

Autres

Les complications liées au traitement par glucocorticoïdes dépendent de la dose et la durée du traitement. De ce fait, une évaluation bénéfice/risque doit se faire au cas par cas, tant sur la dose et la durée du traitement que sur l'utilisation de la thérapie quotidienne ou intermittente.

La dose la plus faible possible de corticostéroïdes devra être utilisée pour contrôler l'état du patient sous traitement et lorsque la diminution de la dose est possible, elle doit être progressive.

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

L'administration concomitante avec des inhibiteurs de CYP3A, incluant des produits contenant du cobicistat, devrait augmenter le risque d'effets secondaires systémiques. Cette association devrait être évitée à moins que les bénéfices l'emportent sur l'augmentation du risque d'effets secondaires systémique lié aux corticostéroïdes, auquel cas les patients devront être surveillés pour les effets secondaires systémiques liés aux corticostéroïdes (voir rubrique 4.5).

Une crise de phéochromocytome, pouvant être fatale, a été rapportée après administration des corticostéroïdes par voie systémique. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients présentant un phéochromocytome suspecté ou avéré qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient de la méthylprednisolone; ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.

Précautions d'emploi

Un traitement par voie orale sera institué en relais dès que possible.

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

~~Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.~~

~~Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.~~

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par 2 ml de solution, c'est à dire « sans sodium ».

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par 2 ml de solution, c'est à dire « sans sodium ».