ANSM - Mis à jour le : 01/09/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MEDROL 16 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méthylprednisolone ..... 16 mg

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc de forme elliptique, convexe, portant la mention « MEDROL 16 » gravée sur une face et une gravure en croix sur l'autre face.

La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AFFECTIONS OU MALADIES :

- COLLAGENOSES-CONNECTIVITES
  - Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.
- DERMATOLOGIQUES
  - Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
  - Formes graves des angiomes du nourrisson.
  - Certaines formes de lichen plan.
  - Certaines urticaires aiguës.
  - Formes graves de dermatoses neutrophiliques.
- DIGESTIVES
  - Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.

- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose)
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

- ENDOCRINIENNES
  - Thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère.
  - Certaines hypercalcémies.

- HÉMATOLOGIQUES
  - Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
  - Anémies hémolytiques auto-immunes.
  - En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
  - Erythroblastopénies chroniques acquises ou congénitales.

- INFECTIEUSES
  - Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
  - Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère.

- NÉOPLASIQUES
  - Traitement anti-émétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
  - Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

- NEPHROLOGIQUES
  - Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
  - Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
  - Stades III et IV de la néphropathie lupique.
  - Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
  - Vascularites avec atteinte rénale.
  - Glomérulonéphrites extra-capillaires primitives.

- NEUROLOGIQUES
  - Myasthénie.
  - Œdème cérébral de cause tumorale.

- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West) / syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

- OPHTALMOLOGIQUES
  - Uvéite antérieure et postérieure sévère.
  - Exophtalmies œdémateuses.
  - Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).

- ORL
  - Certaines otites séreuses.
  - Polypose nasosinusienne.
  - Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
  - Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
  - Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous glottique) chez l'enfant.

- RESPIRATOIRES
  - Asthme persistant de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
  - Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
  - Bronchopneumopathies chroniques, obstructives en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
  - Sarcoïdose évolutive.
  - Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

- RHUMATOLOGIQUES
  - Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
  - Pseudo polyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
  - Rhumatisme articulaire aigu.
  - Névralgies cervico-brachiales sévères et rebelles.

- TRANSPLANTATION D'ORGANE ET DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ALLOGENIQUES

- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie orale.

Equivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 4 mg de méthylprednisolone.

Les comprimés seront avalés avec un peu d'eau au cours du repas.

RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT DE PLUS DE 6 ANS.

MEDROL 16 mg est plus particulièrement adapté aux traitements d'attaque ou aux traitements de courte durée nécessitant des doses moyennes ou fortes.

En traitement d'entretien, il existe des dosages plus appropriés.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, il existe des formes pharmaceutiques plus adaptées.

Adultes

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.

Traitement d'attaque : de 0,3 mg à 1,0 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,35 mg à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 1 à 4 comprimés chez un adulte de 60 kg.

Au cours des maladies inflammatoires graves, la posologie varie de 0,60 à 1,00 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,75 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 2 à 4 comprimés par jour pour un adulte de 60 kg.

Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.

Enfants de plus de 6 ans (en raison de la forme pharmaceutique)

La posologie doit être adaptée à l'affection et au poids de l'enfant.

Traitement d'attaque : de 0,4 mg à 1,6 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,5 mg à 2 mg/kg/jour équivalent prednisone). A titre indicatif : 1 à 4 comprimés chez un enfant de 40 kg.

Des comprimés de MEDROL à un dosage inférieur (4 mg) sont disponibles et devront être utilisés si nécessaire pour atteindre la posologie appropriée.

La prescription de la corticothérapie à jour alterné (un jour sans corticoïde et le deuxième jour avec une posologie double de la posologie quotidienne qui aurait été requise) s'utilise chez l'enfant pour tenter de limiter le retard de croissance. Ce schéma à jour alterné ne peut s'envisager qu'après le contrôle de la maladie inflammatoire par les fortes doses de corticoïdes, et lorsqu'au cours de la décroissance aucun rebond n'est observé.

En général

Le traitement « à la dose d'attaque » doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. La décroissance doit être lente. L'obtention d'un sevrage est le but recherché. Le maintien d'une dose d'entretien (dose minimale efficace) est un compromis parfois nécessaire.

Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique de préférence le matin au cours du repas.

Arrêt du traitement

Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.

Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Lors du sevrage, l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.

Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance.

Lors de la décroissance des doses (cure prolongée) : à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope. Si une corticothérapie doit être maintenue à une dose inférieure à 5 mg d'équivalent prednisone par jour, il est possible d'y adjoindre une petite dose d'hydrocortisone pour atteindre un équivalent d'hydrocortisone de 20 à 30 mg par jour. Lorsque le patient est seulement sous hydrocortisone, il est possible de tester l'axe corticotrope par des tests endocriniens. Ces tests n'éliminent pas à eux seuls, la possibilité de survenue d'insuffisance surrénale au cours d'un stress.

Sous hydrocortisone ou même à distance de l'arrêt, le patient doit être prévenu de la nécessité d'augmenter la posologie habituelle ou de reprendre un traitement substitutif (par exemple 100 mg d'hydrocortisone en intramusculaire toutes les 6 à 8 heures) en cas de stress : intervention chirurgicale, traumatisme, infection.

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) non contrôlé par un traitement spécifique,
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatite, herpès, varicelle, zona),
- Etats psychotiques encore non contrôlés par un traitement,
- Vaccins vivants ou vivants atténués (vaccins contre la fièvre jaune, la tuberculose, le rotavirus, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le zona, la grippe) 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.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires, en association avec le mifamurtide ainsi qu'en association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

En cas d'ulcère gastro-duodénal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement antiulcéreux est associé. En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.

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 tropicales, subtropicales, 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 corticostéroïdes peuvent exacerber les infections existantes, augmenter le risque de réactivation ou d'exacerbation des infections latentes.

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

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.

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.

Les sujets traités par des immunosuppresseurs sont plus sensibles aux infections que les sujets sains.

Le rôle des corticostéroïdes dans le choc septique est controversé, les premières études rapportant des effets bénéfiques et des effets nocifs. Plus récemment, des études ont indiqué qu’un traitement complémentaire par corticostéroïdes pourrait 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’est pas recommandée. Cependant, des méta-analyses et une autre revue suggèrent que des traitements plus longs (5-11jours) par corticostéroïde à faible dose pourraient réduire la mortalité, en particulier en cas de choc septique dépendant aux vasopresseurs.

Système immunitaire

Des réactions allergiques (œdème de Quincke) peuvent survenir.

De rares cas de réactions cutanées et de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été observées chez les patients recevant un traitement par corticostéroïdes.

De ce fait, il convient de prendre les mesures de précaution nécessaires avant le traitement, surtout si le patient présente des antécédents d’allergie à un médicament.

Ce médicament contient du lactose produit à partir de lait de vache. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou suspectée au lait de vache ou à ses composants ou à d’autres produits laitiers, car il peut contenir des traces d’ingrédients laitiers.

Fonction endocrine

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 glucocorticoïde. Cet effet peut être minimisé en administrant le traitement tous les deux jours (voir rubrique 4.2, Posologie et mode d'administration, Administration tous les deux jours.)

De plus, l'arrêt brutal des corticostéroïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë pouvant être fatale.

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.

La paralysie périodique thyrotoxique (PPT) peut survenir chez les patients présentant une hyperthyroïdie et une hypokaliémie induite par la méthylprednisolone.

Une PPT doit être suspectée chez les patients traités par méthylprednisolone présentant des signes ou symptômes de faiblesse musculaire, en particulier chez les patients présentant une hyperthyroïdie.

En cas de suspicion de PPT, le taux sanguin de potassium doit être immédiatement contrôlé et doit faire l'objet d'une prise en charge adéquate afin d'assurer un retour à la normale de la kaliémie.

Métabolisme et nutrition

Les 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.

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 (voir rubrique 4.8, Effets indésirables, Troubles psychiatriques).

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.

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 le paragraphe sur la myopathie dans la rubrique Effets musculo-squelettiques).

- Bien que les 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 (voir rubrique 4.2).

Des cas de lipomatose épidurale ont été rapportés chez des patients sous corticothérapie, généralement à long terme et avec des doses élevées.

Système oculaire

L'utilisation prolongée des corticoïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires 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 renforcée chez les patients sous glucocorticoïdes.

La corticothérapie a été associée à une choriorétinopathie séreuse centrale, pouvant occasionner un décollement de la rétine.

Troubles visuels

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

Système cardiaque

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. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez ces patients, une attention doit être accordée à la modification des risques et une surveillance cardiaque supplémentaire doit être prévue, si nécessaire. Un traitement à faibles doses ou tous les deux jours peut réduire l'incidence des complications de la corticothérapie.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive, les corticostéroïdes systémiques doivent être utilisés avec précaution, et seulement si cela est strictement nécessaire.

Système vasculaire

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.

Système gastro-intestinal

De fortes doses de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë.

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

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.

Effets hépatobiliaires

Des affections hépatobiliaires ont été rarement rapportées et étaient réversibles dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement. Une surveillance adéquate est par conséquent requise.

Effets musculo-squelettiques

Une myopathie aiguë a été 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'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance en cas d'ostéoporose et de myasthénie grave.

Affections du rein et des voies urinaires

La prudence est requise chez les patients atteints de sclérodermie systémique, car une augmentation de l'incidence de la crise rénale sclérodermique a été observée avec les corticostéroïdes, y compris la méthylprednisolone. La pression sanguine et la fonction rénale (créatinine S) doivent dès lors être vérifiées régulièrement. En cas de suspicion de crise rénale, la pression sanguine doit être minutieusement contrôlée.

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

Utilisation chez l'enfant

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

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 l'enfant.

Autres

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

L'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux et de méthylprednisolone peut augmenter le risque de saignement. Des effets diminués des anticoagulants oraux ont également été rapportés. Pour les patients traités par antivitamines K, une surveillance plus fréquente du temps de prothrombine (INR) est recommandée, notamment lors de l'initiation du traitement ou des ajustements posologiques de méthylprednisolone (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.

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

Au cours de l’expérience après commercialisation, des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été rapportés chez des patients atteints de tumeurs malignes, notamment des tumeurs malignes hématologiques et des tumeurs solides, après l'utilisation de corticostéroïdes systémiques seuls ou en association avec d’autres agents chimiothérapeutiques. Les patients présentant un risque élevé de SLT, comme les patients dont les tumeurs présentent un taux de prolifération élevé, une charge tumorale élevée et une grande sensibilité aux agents cytotoxiques, doivent être étroitement surveillés et des précautions appropriées doivent être prises.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

Précautions d'emploi

En cas de traitement par corticoïdes au long cours

Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.

Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles. 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.

Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.

Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète n’est pas une contre-indication mais le traitement peut entraîner son déséquilibre. Il convient de réévaluer la prise en charge des patients.

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.

Les corticostéroïdes par voie systémique 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.

En cas de traitement par corticoïdes au long cours, le patient sera surveillé sur le plan clinique et biologique à la recherche d'éventuelles complications.

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.

- 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.

Une précaution est à prendre en cas d'association à des topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants.

Arrêt du traitement

Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.

Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable.

Lors du sevrage (sauf pour les cures courtes de moins de 10 jours), l'arrêt doit se faire progressivement, par paliers en raison du risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne.

A la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer le corticoïde de synthèse par 20 mg/jour d'hydrocortisone jusqu'à la reprise de la fonction corticotrope.

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

HYPOKALIÉMIANTS

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).

METABOLISME PAR CYP3A4

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 6?-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), antiémétique (aprépitant, fosaprépitant), antifongiques (itraconazole, kétoconazole), antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH : indinavir, ritonavir), agents de potentialisation pharmacocinétique (cobicistat) utilisés dans le traitement du VIH, antagonistes calciques (diltiazem), contraceptifs oraux (éthinylestradiol/noréthindrone), jus de pamplemousse, immunosuppresseurs (ciclosporine),

antibiotiques macrolides (clarithromycine, érythromycine, troléandomycine)]**:**

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 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 (éthinylestradiol/noréthindrone), immunosuppresseurs (ciclosporine, cyclophosphamide, tacrolimus), antibiotiques macrolides (clarithromycine, érythromycine)] :

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.

Associations contre-indiquées

+ Vaccins vivants atténués (vaccins contre la fièvre jaune, la tuberculose, le rotavirus, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le zona, la grippe)

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.

Associations déconseillées

+ Acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires ? 1g par prise et /ou ? 3g par jour

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 concentrations 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.

+ Mifamurtide

Risque de moindre efficacité du mifamurtide.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4

En cas d'utilisation prolongée par voie orale : augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur, avec risque d'apparition d'un syndrome de cushingoïde, voire d'une insuffisance surrénalienne. Préférer un corticoïde non métabolisé.

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 (acénocoumarol, apixaban, dabigatran, fluindione, phenindione, rivaroxaban, warfarine)

Glucocorticoïdes (voies générale et rectale) : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'antivitamine K 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 supérieur à 10 jours.

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

+ Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine)

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

Risque majoré d'hypokaliémie.

Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

+ Digitaliques (digoxine)

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

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

+ Inducteurs enzymatiques

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 traités par l'hydrocortisone 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.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, fosphénytoine)

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 traités par l'hydrocortisone 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

Augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes.

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique 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, potentiellement par acétylation, et diminution de celui des glucocorticoïdes et effet potentiel sur la clairance de l'isoniazide.

Surveillance clinique et biologique.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Diminution de l'absorption de méthylprednisolone. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de ce médicament (plus de 2 heures, si possible).

+ Cobimétinib

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques ? 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).

+ Interféron alpha

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

+ Fluoroquinolones

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

+ 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).

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.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3

En cas d'utilisation prolongée par voie orale ou inhalée, augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

+ Héparines

Augmentation du risque hémorragique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 corticostéroïdes ne semblent pas causer d'anomalies congénitales lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes.

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

Certains corticostéroïdes traversent la barrière placentaire. Une étude rétrospective a détecté une plus grande incidence de faible poids à la naissance parmi les enfants 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. Les enfants nés de mères ayant reçu des doses importantes de corticostéroïdes pendant la grossesse doivent être soigneusement observés et évalués pour des signes d'insuffisance surrénale, bien que l'insuffisance surrénale néonatale semble être rare chez les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux corticostéroïdes.

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

Des cas de cataracte ont été observés chez des nourrissons nés de mères sous traitement prolongé par corticostéroïdes pendant leur grossesse.

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

L'effet des corticostéroïdes sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a pas été systématiquement évalué. Des effets indésirables, tels que 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

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	Infection opportuniste, infection, péritonite?
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytose

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes)
Affections endocriniennes	Cushingoïde, inhibition de l'axe hypothalamo-pituito-surrénal, 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 hypoglycémiants 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), comportements psychotiques, 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, vision floue (voir rubrique 4.4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients à risque)
Affections vasculaires	Evénements thrombotiques, thrombose, hypertension, hypotension, bouffées congestives
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 de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke, hirsutisme, pétéchies, ecchymoses, atrophie cutanée, érythème, hyperhidrose, vergetures, rash, prurit, urticaire, acné, panniculite (fréquence indéterminée)?

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire, myalgie, myopathie, atrophie musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, fracture pathologique, arthropathie neuropathique, arthralgie, retard de croissance
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
Investigations	Augmentation de la pression intraoculaire, diminution du potassium sanguin, augmentation de la calciurie, diminution de la tolérance glucidique, augmentation des enzymes hépatiques : alanine aminotransférase et 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

* n'est pas un terme MedDRA

? 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).

? Quelques cas de panniculite ont été rapportés après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement, en particulier après un traitement prolongé à forte dose. La panniculite est plus fréquente chez les patients pédiatriques que chez les adultes, et la plupart des cas guérissent spontanément.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Les cas de toxicité aiguë et/ou de décès rapportés après surdosage de corticostéroïdes sont rares.

En cas de surdosage, il n'existe pas d'antidote spécifique, le traitement est symptomatique.

La méthylprednisolone est dialysable.

Après intoxication chronique la survenue d'un déficit surrénalien peut être prévenue par la diminution progressive des doses. Dans ce cas le patient peut nécessiter une surveillance et une thérapeutique adaptée durant un éventuel épisode de stress.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : GLUCOCORTICOIDE - USAGE SYSTEMIQUE (H – HORMONES NON SEXUELLES), code ATC : H02AB04.

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles.

Les corticoïdes synthétiques incluant MEDROL 16 mg comprimé, 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

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

Absorption

La méthylprednisolone est rapidement absorbée et sa concentration plasmatique a atteint une valeur maximale au bout d’environ 1,5 à 2,3 heures sur l’ensemble des doses à la suite d’une administration orale chez des sujets adultes sains. La biodisponibilité absolue de la méthylprednisolone chez des sujets sains a été généralement élevée (82 à 89 %) à la suite d’une administration orale.

Distribution

La méthylprednisolone est largement distribuée dans les tissus, traverse la barrière hémoméningée et est secrétée dans le lait. Son volume apparent de distribution est d’environ 1,4 l/kg.

Le taux de liaison de la méthylprednisolone aux protéines plasmatiques est d’environ 77 % chez l’homme.

Biotransformation

Chez l’homme, la méthylprednisolone est métabolisée dans le foie en métabolites inactifs ; les principaux sont la 20?-hydroxyméthylprednisolone et la 20?-hydroxyméthylprednisolone. Le métabolisme hépatique s’effectue principalement par les enzymes du CYP3A4. (Voir rubrique 4.5).

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.

Élimination

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

5.3. Données de sécurité préclinique

La base de données non clinique ainsi que les preuves concernant l'innocuité glanées au cours des années d'expérience clinique et de pharmacovigilance, démontrent l'innocuité des comprimés de méthylprednisolone en tant qu'agent anti-inflammatoire puissant en cas de troubles inflammatoires à court terme.

Sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, la toxicité à doses répétées chez les souris, les rats, les lapins et les chiens recevant la substance par voie intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée et intramusculaire n'a révélé aucun risque attendu. Les toxicités observées lors des études à doses répétées sont celles attendues avec une exposition continue à des stéroïdes exogènes.

Potentiel carcinogène

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/m^2.

Potentiel mutagène

La génotoxicité de la méthylprednisolone n'a pas été officiellement évaluée. 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 d'*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 pour 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 $15^{ème}$ 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 méthylprednisolone augmentaient 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, saccharose, paraffine liquide, stéarate de calcium, amidon de maïs.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ou 40 comprimés sous film (Aluminium).
20, 40 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

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

- 34009 331 897 8 5 : 20 comprimés sous film (Aluminium).
- 34009 331 899 0 7 : 40 comprimés sous film (Aluminium).
- 34009 331 898 4 6 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 331 900 9 5 : 40 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 556 820 2 8 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I