ANSM - Mis à jour le : 19/12/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SOLUMEDROL 120 mg/2 mL, lyophilisat et solution pour usage parentéral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lyophilisat

Hémisuccinate de méthylprednisolone..... 152,06 mg
Quantité correspondant en méthylprednisolone à..... 120,00 mg

Pour un flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat et solution pour usage parentéral.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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 :**

    - œdème 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 :**

§ œdème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme).

o **ORL :**

§ dyspnée laryngée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur.

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

Posologie

Les doses requises sont variables et doivent être individualisées en fonction de la maladie traitée, de sa gravité et de la réponse du patient pendant toute la durée du traitement. Une évaluation continue du rapport bénéfice/risque doit être faite selon chaque cas individuellement.

La dose la plus faible possible de corticostéroïdes doit être utilisée pour contrôler la maladie en cours de traitement pendant la durée minimale. La dose d'entretien adéquate doit être déterminée en diminuant peu à peu la dose initiale du médicament à des intervalles de temps appropriés jusqu'à ce que la dose la plus faible permettant de maintenir une réponse clinique adéquate soit atteinte.

Si le médicament doit être arrêté après un traitement de longue durée, il doit être réduit progressivement jusqu'à l'arrêt plutôt que stoppé brutalement (voir rubrique 4.4).

Après la phase initiale d'urgence, il convient d'envisager l'utilisation d'une préparation injectable à action prolongée ou d'une forme orale.

Après mélange, la solution obtenue peut être administrée par voie IV :

- soit directement en injection lente, durée minimum : 20 à 30 minutes (voir rubrique 4.8),
- soit par perfusion IV après dilution dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou de glucose.

Lorsque la voie IV ne peut être utilisée, l'administration pourra être effectuée par voie IM profonde sous asepsie rigoureuse.

La posologie est de 120 mg par jour. Dans des situations très exceptionnelles, cette posologie pourra être répétée.

Mode d'administration

INJECTIONS INTRAVEINEUSE OU INTRAMUSCULAIRE

RESERVE A L'ADULTE

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 (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,

- 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 en association avec le mifamurtide, ainsi qu'en association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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 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.

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.

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 antituberculeux 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.

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.

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, la dépression sévère et aussi les manifestations psychotiques franches. De plus, l'instabilité émotionnelle existante ou les tendances psychotiques peuvent être aggravées 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 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 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.

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 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 gastroduodénal 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 gastroduodénal, 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 gastroduodénal 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 aigüe. Le délai de survenue de l'hépatite aiguë peut être de plusieurs semaines ou plus. La résolution de l'événement indésirable a été observée 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.

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

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 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 particulièrement à risque d'hypertension intracrânienne.

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

Des cardiomyopathies hypertrophiques ont été rapportées après administration systémique de glucocorticoïdes dont la méthylprednisolone chez des nourrissons nés prématurément ; il convient donc de procéder à une évaluation diagnostique et à une surveillance appropriées de la fonction et de la structure cardiaques, chez les nourrissons traités par méthylprednisolone à usage systémique.

Autres

Les complications liées au traitement par glucocorticoïdes dépendent de la dose et de 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'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).

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.

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.

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.

Excipients

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

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.

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), 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 (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 altérée, 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 ? 1 g par prise et /ou ? 3 g 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 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 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 tels que 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.

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

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, fosphénytoïne)

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

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

Surveillance clinique et biologique.

+ 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).

+ 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.

+ 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.

+ Héparines

Augmentation du risque hémorragique.

Incompatibilités

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. 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 corticoïdes ne semblent pas provoquer d’anomalies 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, certains 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-dépendant 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

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

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.

Classes de systèmes d'organes	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, 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), 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), arythmie, cardiomyopathies hypertrophiques chez les nourrissons prématurés (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires	Thrombose, hypertension, hypotension, événements thrombotiques, 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 hépatobiliaires	Hépatite**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke, hirsutisme, pétéchies, ecchymoses, atrophie cutanée, érythème, hyperhidrose, vergetures, rash, prurit, urticaire, acné, hypopigmentation cutanée, panniculite (fréquence indéterminée)?
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, 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

* 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).

? 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

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

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

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 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.

Distribution

La diffusion est rapide. La méthylprednisolone est largement distribuée dans les tissus, traverse la barrière hémoméningée et est secrétée 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.

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.

L'élimination est à la fois urinaire et biliaire.

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.

Cancérogenèse

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.

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 *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 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 méthylprednisolone 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lyophilisat

Phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, solution d'hydroxyde de sodium à 10 %.

Solvant

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

Après reconstitution, la solution reconstituée doit être utilisée extemporanément.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 lyophilisat en flacon (verre) + 2 mL de solvant en ampoule (verre) ou en seringue pré-remplie (verre).

1 lyophilisat en flacon (verre) + 2 mL de solvant en ampoule (verre) boîte de 5.

1 lyophilisat en flacon (verre) + 2 mL de solvant en ampoule (verre) boîte de 10.

1 lyophilisat en flacon (verre) boîte de 10 ou 50.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Le lyophilisat doit être reconstitué avec 2 mL d’eau pour préparations injectables.

La reconstitution doit s'effectuer à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'un diamètre extérieur de 0,8 mm (équivalent à 21 gauges).

L'utilisation d'une aiguille de diamètre supérieur risquerait d'entraîner la chute du bouchon dans le flacon.

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 337 447 0 1 : 1 lyophilisat en flacon (verre) + 2 mL de solvant en seringue pré-remplie (verre) boîte de 1.
- 34009 315 528 1 9 : 1 lyophilisat en flacon (verre) + 2 mL de solvant en ampoule (verre) boîte de 1.
- 34009 550198 8 6 : 1 lyophilisat en flacon (verre) + 2 mL de solvant en ampoule (verre) boîte de 5.
- 34009 554 420 7 3 : 1 lyophilisat en flacon (verre) + 2 mL de solvant en ampoule (verre) boîte de 10.
- 34009 558 651 3 1 : 1 lyophilisat en flacon (verre), boîte de 50.
- 34009 558 653 6 0 : 1 lyophilisat en flacon (verre) boite de 10.

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.