

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSUCCINATE SODIQUE DE méthylPREDNISolone POUR INJECTION USP

méthylPREDNISolone

Poudre stérile
Fioles de 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g et 5 g

Glucocorticoïde / Anti-inflammatoire

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 5 mai 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 173204

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	20
PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES.....	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SUCCINATE SODIQUE DE méthylPREDNISolone POUR INJECTION, USP

méthylPREDNISolone

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Glucocorticoïde / Anti-inflammatoire

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intraveineuse ou intramusculaire ou perfusion intraveineuse	Poudre stérile de 40 mg, 125 mg, 500 mg et 1 g	Lactose anhydre <i>Pour une liste complète, reportez-vous à la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'administration intraveineuse de succinate sodique de méthylPREDNISolone est indiquée dans les situations requérant un effet hormonal rapide et intense, telles que :

États d'hypersensibilité et dermatoses

- État de mal asthmatique
- Réactions anaphylactiques (voir ci-dessous)
- Réactions médicamenteuses
- Dermatite de contact
- Urticaire
- Névrodermite généralisée
- Réactions aux piqûres d'insectes
- Pemphigus foliacé ou vulgaire
- Dermatite exfoliative
- Érythème polymorphe

Traitement adjuvant dans les cas suivants :

- Lupus érythémateux aigu disséminé
- Rhumatisme articulaire aigu

- Accès de goutte

Colite ulcéreuse

Outre l'emploi dans les états mentionnés ci-dessus, le succinate sodique de méthylPREDNISolone, administré dans le côlon sous forme de lavement à garder ou d'instillation continue, s'est révélé utile comme traitement d'appoint chez les patients souffrant de colite ulcéreuse.

En cas de réactions anaphylactiques, administrer d'abord de l'épinéphrine ou de la norépinéphrine afin d'obtenir un effet hémodynamique immédiat, puis administrer le succinate sodique de méthylPREDNISolone par voie intraveineuse ainsi que les autres traitements d'usage. Il a été prouvé que, grâce à leurs effets hémodynamiques prolongés, les corticostéroïdes sont utiles pour prévenir la récurrence de réactions anaphylactiques.

En cas de réaction d'hypersensibilité, par exemple, de maladie du sérum, de dermatose allergique (urticair) ou de réactions aux piqûres d'insectes, le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut apporter un soulagement en 0,5 à 2 h. Chez certains sujets asthmatiques, il peut être avantageux d'administrer le succinate sodique de méthylPREDNISolone en goutte-à-goutte intraveineux lent sur une période de plusieurs heures.

Comme traitement d'appoint du lupus érythémateux aigu disséminé fulminant et de la fièvre rhumatismale aiguë, et soulagement de la douleur durant les épisodes aigus de goutte, le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut être administré lentement par voie intraveineuse sur une période de plusieurs minutes. Par la suite, la voie intramusculaire ou la voie orale sera employée pour procurer un soulagement continu des symptômes. Le traitement des états mentionnés en rubrique nécessite également le recours aux mesures d'usage.

Choc

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut être employé par voie intraveineuse comme traitement d'appoint dans les cas d'hémorragie ou de choc traumatique graves pour aider à rétablir l'hémodynamie. La corticothérapie ne doit pas remplacer les mesures standard utilisées pour combattre le choc. Toutefois, il existe des preuves qui indiquent que l'emploi concomitant de fortes doses de corticostéroïdes et d'autres mesures peuvent améliorer le taux de survie.

Transplantation d'organes

Les corticostéroïdes ont été utilisés à fortes doses tant par voie orale que par voie parentérale afin de réduire le phénomène de rejet après la transplantation d'organes. Le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut être utilisé pour le même dessein.

Œdème cérébral d'origine non traumatique

On utilise depuis de nombreuses années la corticothérapie comme adjuvant au traitement courant de l'œdème cérébral. En effet, utilisé pour traiter l'œdème cérébral associé à des lésions craniocérébrales ou à des hématomes intracrâniens d'origine traumatique, le succinate sodique de méthylPREDNISolone a amélioré le taux de survie global et a permis de réduire les séquelles permanentes engendrées par ces états. L'administration de ce médicament immédiatement avant

la chirurgie intracrânienne et tout de suite après l'opération a réduit la durée des complications postopératoires associées à l'œdème cérébral.

Lésion aiguë de la moelle épinière

L'emploi de fortes doses de succinate sodique de méthylPREDNISolone a amélioré le rétablissement des fonctions motrices et sensorielles. Le traitement doit commencer dans les 8 heures qui suivent le traumatisme.

CONTRE-INDICATIONS

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone est contre-indiqué en présence d'infections fongiques générales non traitées ou d'hypersensibilité connue au succinate sodique de méthylPREDNISolone ou à d'autres corticostéroïdes.

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone est contre-indiqué en présence de tuberculose inactive, de kératite herpétique, de psychose aiguë, de syndrome de Cushing, d'ulcère gastroduodéal, d'élévation marquée de la créatinine sérique, de vaccine et de varicelle, sauf si on l'emploie durant une courte période ou pour le traitement d'urgence, comme dans les cas de réactions aiguës d'hypersensibilité. Le succinate sodique de méthylPREDNISolone est également contre-indiqué dans les cas d'infections fongiques générales et d'hypersensibilité connue à l'un des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone ne doit pas servir à traiter les blessures à la tête, car, selon les résultats d'un essai multicentrique, comparatif avec placebo, l'administration de succinate sodique de méthylPREDNISolone s'est associée à une hausse du taux de mortalité (risque relatif : 1,18) durant les 2 semaines suivant la blessure.

D'après les études récentes, le succinate sodique de méthylPREDNISolone n'est pas efficace dans le choc septique et pourrait même augmenter le taux de mortalité dans certains sous-groupes davantage exposés (c.-à-d. créatinine sérique supérieure à 2,0 mg/dL ou présence d'infections secondaires).

Étant donné que les complications de la corticothérapie dépendent de la dose et de la durée du traitement, il faut déterminer celles-ci et décider s'il faut avoir recours à une administration quotidienne ou à un traitement intermittent en évaluant les risques et les avantages dans chaque cas.

On recommande d'augmenter la dose de corticostéroïde à action rapide avant, pendant et après un épisode de stress chez les patients soumis à un stress inhabituel. Après quelques jours d'administration du médicament, il faut diminuer la dose ou cesser le traitement progressivement.

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut entraîner l'apparition de cataractes sous-capsulaires supérieures ou de glaucome avec possibilité de lésion du nerf optique. Elle peut également favoriser la survenue d'infections oculaires secondaires d'origine fongique ou virale.

L'administration de doses moyennes ou élevées de corticostéroïdes peut provoquer une augmentation de la tension artérielle, une rétention hydrosodique et une excrétion accrue de potassium. Ces effets sont cependant moins susceptibles de se produire avec les dérivés de synthèse, sauf si l'on emploie de fortes doses. Un régime hyposodé et des suppléments de potassium peuvent être nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion du calcium. Les patients qui suivent une corticothérapie ne doivent pas recevoir de vaccin contre la rougeole. Compte tenu du danger potentiel de complications neurologiques et d'une absence possible de la réponse immunitaire, aucun traitement d'immunisation ne doit être entrepris chez les patients qui prennent des corticostéroïdes, et en particulier si les doses sont élevées.

Conseiller aux patients d'informer les autres médecins traitants de toute utilisation antérieure de succinate sodique de méthylPREDNISolone. L'eau bactériostatique pour injection employée pour reconstituer le contenu des fioles contient de l'alcool benzylique. On a associé l'administration d'alcool benzylique à des cas de « syndrome de halètement » mortels chez les prématurés.

L'effet des corticostéroïdes est plus prononcé chez les patients qui souffrent d'hypothyroïdie ou de cirrhose du foie.

Une dépendance psychologique, physiologique, ou mixte, peut se développer par suite d'un traitement prolongé. L'interruption d'un traitement par les glucocorticoïdes peut entraîner un syndrome de sevrage dont les symptômes comprennent la fièvre, la myalgie, l'arthralgie et des malaises. Ce syndrome peut se produire même chez les patients qui ne présentent pas d'insuffisance surrénalienne.

L'utilisation conjointe de corticostéroïdes et d'aspirine (AAS) ou d'autres AINS doit se faire avec prudence en présence d'hypoprothrombinémie.

On recommande d'hospitaliser et de surveiller de près les patients qui souffrent de myasthénie grave, car une aggravation transitoire des symptômes peut précéder l'amélioration de l'état clinique et mener à une détresse respiratoire.

Il faut avertir les patients de ne pas interrompre l'usage du succinate sodique de méthylPREDNISolone brusquement ou sans la surveillance d'un médecin. En outre, il faut les avertir d'informer le personnel soignant qu'ils prennent ce médicament et, en cas de fièvre ou d'un autre signe d'infection, de consulter immédiatement un médecin.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection et de nouvelles infections peuvent apparaître durant l'emploi de ces médicaments. La résistance aux infections peut diminuer pendant la corticothérapie et il peut être plus difficile de situer les foyers infectieux.

Si le patient subit un stress inhabituel, comme une chirurgie, un traumatisme ou une infection grave, on doit administrer sans tarder une corticothérapie de soutien adéquate comprenant de l'ACTH.

Les personnes qui prennent des corticostéroïdes à des doses immunodépressives doivent être informées d'éviter l'exposition à la varicelle ou à la rougeole. Elles doivent aussi savoir qu'il leur faut consulter un médecin sans tarder si elles y sont exposées (voir MISES EN GARDE).

Les stéroïdes peuvent augmenter ou diminuer la motilité et le nombre des spermatozoïdes chez certains patients. On ignore cependant si ce phénomène nuit à la reproduction chez l'être humain.

Système cardiovasculaire

Certains comptes rendus font état d'arythmies cardiaques et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque s'étant produits par suite de l'administration rapide d'une dose massive de succinate sodique de méthylPREDNISolone par voie intraveineuse (dose supérieure à 0,5 g administrée en moins de 10 minutes). Des cas de bradycardie se sont produits pendant comme après l'administration de fortes doses de succinate sodique de méthylPREDNISolone et pourraient n'avoir aucun lien avec la vitesse ou la durée de la perfusion.

Système endocrinien et métabolisme

La méthylprednisolone, comme la prednisolone, supprime l'activité corticosurrénale endogène. Il est donc extrêmement important de surveiller de près le patient qui reçoit du succinate sodique de méthylPREDNISolone, non seulement durant le traitement, mais aussi durant un certain temps par la suite.

La suppression de l'axe HHS (hypothalamo-hypophyso-surrénalien) provoquée par les glucocorticoïdes dépend de la dose et de la durée du traitement. Le retour à la normale survient graduellement, au fur et à mesure que la dose diminue et que le traitement prend fin. Après l'arrêt du traitement, la suppression persiste un certain temps, variable selon que la dose ait été plus ou moins élevée et le traitement plus ou moins long.

Appareil digestif

En présence de diabète, d'ostéoporose, d'insuffisance rénale, de psychose chronique, de diverticulite, d'anastomose intestinale récente, d'ulcère gastroduodéal évolutif ou latent, d'hypertension, de myasthénie grave ou de prédisposition à la thrombophlébite, administrer du succinate sodique de méthylPREDNISolone avec des précautions extrêmes. Prendre les mêmes précautions dans les cas de colite ulcéreuse non spécifique s'il y a risque de perforation imminente, d'abcès ou d'autres infections pyogènes.

Système immunitaire

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et de nouvelles infections peuvent survenir durant leur utilisation. La corticothérapie peut réduire la résistance du patient à l'infection et la possibilité d'en délimiter le siège. Des infections d'origine virale, bactérienne, fongique, protozoaire ou helminthique, quel qu'en soit le siège, peuvent être associées à l'administration de corticostéroïdes seuls ou en association avec d'autres immunosuppresseurs qui modifient l'immunité cellulaire ou humorale ou qui affectent la fonction des leucocytes

neutrophiles. Ces infections peuvent être légères, mais également graves et parfois mortelles. La fréquence des complications infectieuses augmente avec la dose.

L'administration de vaccins à virus vivants ou vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant des corticostéroïdes à des doses immunosuppressives. Les vaccins à virus morts ou inactivés peuvent cependant leur être administrés. Toutefois, la réponse vaccinale peut être diminuée dans ces cas. Les vaccinations indiquées peuvent être effectuées chez les patients traités par des corticostéroïdes à des doses non immunosuppressives.

Les patients qui prennent des médicaments immunodépresseurs sont plus exposés aux infections que les personnes saines. La varicelle et la rougeole peuvent avoir des effets plus sérieux, voire fatals, chez les enfants qui ne sont pas immunisés ou chez les adultes qui prennent des corticostéroïdes. Il faut prendre particulièrement soin de ne pas exposer ces enfants à ces maladies, ou les adultes qui ne les ont jamais contractées. On ignore à quel point la maladie sous-jacente ou une corticothérapie antérieure contribue au risque. Il peut être utile d'administrer un traitement prophylactique à base d'immunoglobulines de varicelle-zona (IGVZ) si le patient est exposé à la varicelle. Si le patient est exposé à la rougeole, la prophylaxie consiste en l'administration d'un concentré d'immunoglobulines par voie intramusculaire. Si la varicelle se développe, considérer l'administration d'un traitement antiviral.

L'emploi du succinate sodique de méthylPREDNISolone dans la tuberculose évolutive doit se limiter aux cas de tuberculose fulminante ou généralisée, pour lesquels le corticostéroïde doit être utilisé conjointement avec le traitement antituberculeux approprié.

Si des corticostéroïdes sont indiqués chez des patients atteints de tuberculose latente ou réagissant à la tuberculine, il faut exercer une surveillance étroite, car la maladie peut se manifester de nouveau. Dans le cas d'une corticothérapie prolongée, ces patients doivent être soumis à une chimioprophylaxie.

De rares réactions anaphylactoïdes (p. ex., bronchospasme) s'étant manifestées chez des patients soumis à une corticothérapie par voie parentérale, il importe de prendre les mesures préventives appropriées avant l'administration, surtout si le patient a des antécédents d'allergie médicamenteuse.

Système nerveux

On a signalé des cas de convulsions à la suite de l'administration concomitante de méthylprednisolone et de cyclosporine. Étant donné que l'administration concomitante de ces agents produit une inhibition mutuelle de leur biotransformation, il est possible qu'elle augmente le risque de convulsions et d'autres réactions indésirables associées à l'utilisation de ces médicaments en monothérapie.

On a décrit l'apparition d'une myopathie aiguë après l'administration de fortes doses de corticostéroïdes, le plus souvent chez des patients souffrant d'anomalies de la transmission neuromusculaire (p. ex., myasthénie grave) ou des patients recevant simultanément des médicaments bloquant la transmission neuromusculaire (p. ex., pancuronium). Cette myopathie aiguë, qui est généralisée, peut affecter les muscles oculaires et respiratoires et entraîner une

quadriparésie. Le taux de créatine kinase peut être augmenté. L'amélioration clinique ou le rétablissement de la fonction musculaire après l'arrêt de la corticothérapie peut prendre des semaines, voire des années.

Fonction visuelle

Compte tenu du risque de perforation de la cornée, on veillera à utiliser les corticostéroïdes avec prudence chez les patients atteints d'herpès oculaire.

Facultés mentales

Les corticostéroïdes peuvent provoquer des troubles psychiques comme l'euphorie, l'insomnie, des sautes d'humeur, des modifications de la personnalité et même une dépression grave ou des manifestations psychotiques franches. Ils peuvent aussi aggraver une instabilité émotionnelle existante ou des tendances psychotiques. La prudence est donc de mise.

Peau et annexes cutanées

Des cas de sarcome de Kaposi ont été signalés chez des patients sous corticothérapie. L'interruption de la corticothérapie pourrait entraîner une rémission clinique.

Des examens de laboratoire courants doivent être pratiqués à intervalles réguliers durant une corticothérapie au long cours, comme des analyses d'urine, une évaluation de la glycémie 2 heures après le repas, la mesure de la pression sanguine et de la masse corporelle, ainsi qu'une radiographie thoracique. Si la dose de succinate sodique de méthylPREDNISolone est élevée, surveiller régulièrement le potassium sérique. On conseille fortement d'envisager un examen des voies digestives hautes si le patient se plaint de symptômes gastriques au cours du traitement.

L'insuffisance surrénalienne secondaire causée par le médicament peut être atténuée par une réduction graduelle de la posologie. Comme ce genre d'insuffisance relative peut persister des mois après l'arrêt du traitement, l'hormonothérapie doit reprendre si un événement stressant, quel qu'il soit, se produit durant cette période. Étant donné que le traitement peut affecter la sécrétion de minéralocorticoïdes, on doit administrer du sel et/ou des minéralocorticostéroïdes en concomitance.

Populations particulières

Grossesse : Certaines études sur les animaux ont montré que l'administration de doses élevées de corticostéroïdes à des femelles gravides pouvait causer des malformations fœtales. Il n'existe par contre aucune étude comparative adéquate concernant les femmes enceintes. Étant donné que les résultats des études sur la reproduction des animaux ne s'extrapolent pas toujours à l'humain, il faut, avant d'utiliser ce médicament pendant la grossesse, pendant l'allaitement et chez la femme apte à procréer, peser soigneusement les avantages du médicament et les risques auxquels la mère, l'embryon ou le fœtus sont exposés. Il convient de surveiller les nouveau-nés de mères ayant reçu un tel traitement durant la grossesse, pour déceler les signes d'insuffisance surrénale, et de prendre des mesures appropriées en présence de tels signes. Les corticostéroïdes n'ont aucun effet connu sur le travail ni sur l'accouchement.

Allaitement : La prednisolone est excrétée dans le lait maternel. Il est donc raisonnable de supposer que tous les corticostéroïdes le sont aussi. On ne dispose d'aucune donnée particulière à ce sujet pour le succinate sodique de méthylPREDNISolone.

Emploi chez les enfants : Il faut surveiller de près la croissance et le développement des nourrissons et des enfants qui prennent des corticostéroïdes pendant une période prolongée. La dose de corticostéroïdes administrée aux enfants doit se limiter à la plus petite dose efficace.

Les enfants sont plus sensibles que les adultes aux effets de la suppression de l'axe HHS et ils sont plus vulnérables eu égard au syndrome de Cushing. Suppression de l'axe HHS, syndrome de Cushing et hypertension crânienne ont été signalés chez des enfants prenant des corticostéroïdes par voie orale. Chez les enfants, les manifestations de la suppression surrénalienne comprennent un retard de la croissance linéaire, un gain pondéral tardif, de faibles taux de cortisol plasmatique et une absence de réponse à la stimulation par l'ACTH. Les manifestations de l'hypertension crânienne comprennent le bombement des fontanelles, des céphalées et un œdème papillaire bilatéral.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les corticostéroïdes peuvent produire de nombreux effets indésirables. Il existe essentiellement deux types de toxicité aux doses thérapeutiques : un syndrome de sevrage, qui peut produire une insuffisance surrénalienne menaçant le pronostic vital, et une toxicité produite par l'administration de fortes doses sur de longues périodes, laquelle peut entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique, une hyperglycémie, un risque accru d'infection, un ulcère gastroduodéal, de l'ostéoporose, une myopathie, des troubles de comportement, des cataractes ou un habitus de Cushing. L'administration de doses uniques ou des traitements de courte durée (sur plusieurs jours) produisent habituellement moins d'effets nuisibles. La stratégie de traitement doit être basée sur les séquences logiques et rationnelles suivantes : 1) tentative de maîtrise de l'état au moyen de traitements plus courants, 2) évaluation des avantages de la corticothérapie par rapport aux risques, 3) amorce du traitement avec une dose de charge élevée que l'on réduira dès que possible, jusqu'à atteindre la plus petite dose efficace.

On a signalé les effets indésirables suivants avec l'utilisation des corticostéroïdes par voie générale comme le succinate sodique de méthylPREDNISolone. Leur mention ne signifie pas nécessairement qu'ils ont été observés avec le succinate sodique de méthylPREDNISolone :

Infections et infestations : masquage des infections, activation d'infections latentes et infections opportunistes

Réactions immunitaires : réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie avec ou sans collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, bronchospasme et suppression possible des réactions aux tests cutanés

Troubles hormonaux : développement d'un état cushingoïde, inhibition de l'axe hypophyso-surrénalien et arrêt de la croissance chez l'enfant

Troubles du métabolisme et de la nutrition : rétention sodée, natriurie, rétention liquidienne, polyurie, baisse de la tolérance au glucose, manifestation d'un diabète latent, augmentation des besoins d'insuline ou d'hypoglycémiant oraux chez les diabétiques et bilan azoté négatif dû au catabolisme protéique

Troubles mentaux : troubles psychiques

Troubles du système nerveux : augmentation de la pression intracrânienne avec œdème papillaire (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et convulsions

Atteintes oculaires : cataractes sous-capsulaires postérieures, exophtalmie et augmentation de la pression intraoculaire

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive chez les patients vulnérables, rupture myocardique faisant suite à un infarctus du myocarde, arythmie, hypertension et hypotension

Troubles vasculaires : ecchymoses et pétéchies

Troubles digestifs : ulcère gastroduodéal avec risque de perforation et d'hémorragie, hémorragie gastrique, pancréatite, œsophagite, perforation de l'intestin et nausées, vomissements ou dysgueusie transitoires (avec l'administration rapide de doses élevées)

Affections cutanées et sous-cutanées : peau mince et fragile et cicatrisation imparfaite des blessures

Atteintes ostéomusculaires et atteintes du tissu conjonctif : myopathie stéroïdienne, faiblesse musculaire, ostéoporose, fractures pathologiques, fractures par tassement des vertèbres, nécrose aseptique et rupture de tendons, particulièrement du tendon d'Achille

Troubles du système reproducteur et des seins : règles irrégulières

Anomalies des résultats hématologiques et des examens : déplétion potassique se soldant par une alcalose hypokaliémique, rétention hydrosodée et augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT/SGPT), d'aspartate aminotransférase (ASAT/SGOT) et de phosphatases alcalines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (tels que les macrolides, les antifongiques triazolés et certains bloqueurs des canaux calciques) peuvent nuire à la biotransformation de la méthylprednisolone et en réduire ainsi la clairance. Par conséquent, la dose de méthylprednisolone devrait être réglée pour éviter une toxicité stéroïdienne.

Les effets anticholinestérasiques peuvent être contrés dans la myasthénie grave. Chez les patients ayant reçu une greffe, la toxicité peut augmenter si la cyclosporine et les glucocorticoïdes sont administrés en concomitance. La coadministration avec des glucosides digitaliques peut accroître la possibilité de toxicité digitalique associée à l'hypocalcémie. Les concentrations sériques d'isoniazide et de salicylates peuvent diminuer si ces médicaments sont administrés avec des glucocorticoïdes.

Les agents kaliurétiques (p. ex., diurétiques thiazidiques) peuvent augmenter l'hypocalcémie et l'hypokaliémie provoquée par l'emploi des glucocorticoïdes. La coadministration avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut augmenter le risque d'ulcération gastro-intestinale. Les glucocorticoïdes réduisent la réponse immunitaire aux vaccins et aux toxoïdes et peuvent également favoriser la réplication du virus dans les vaccins atténués (p. ex., vaccin antirougeoleux). Les glucocorticoïdes peuvent modifier les résultats du dosage biochimique ou radio-immunologique de la T₃ sérique ou de l'iode sérique lié aux protéines, diminuer quelque peu la T₄ ou diminuer la capture de l'iode¹³¹.

On peut procéder à l'immunisation des patients qui reçoivent des corticostéroïdes dans le cadre d'une corticothérapie substitutive (p. ex., pour traiter la maladie d'Addison).

Interactions médicament-médicament

Le tableau suivant donne les interactions courantes observées entre le succinate sodique de méthylprednisolone et d'autres médicaments. La méthylprednisolone, comme tous les glucocorticoïdes, peut entraîner les effets suivants lorsqu'elle est administrée en concomitance avec ces produits. Ce tableau devrait servir de guide aux professionnels de la santé lorsqu'ils envisagent un traitement médicamenteux.

INTERACTIONS SOUVENT OBSERVÉES ENTRE LE SUCCINATE SODIQUE DE méthylPREDNISolone ET D'AUTRES MÉDICAMENTS				
CLASSE THÉRAPEUTIQUE	MÉDICAMENT(S)	AFFECTE LE TRAITEMENT PAR LE(S) MÉDICAMENT(S)	EFFET	MÉCANISME
Antibiotiques et antifongiques	Troléandomycine Érythromycine Kétoconazole	Méthylprednisolone	Accentuation des effets cliniques et des effets indésirables de la méthylprednisolone	Inhibition enzymatique : élimination réduite de la méthylprednisolone
	Rifampine	Méthylprednisolone	Peut réduire l'efficacité; un réglage de la posologie peut être nécessaire	Induction enzymatique, augmentation de la clairance
Anticholinestérasiques	Néostigmine Pyridostigmine	Anticholinestérasique	Précipitation de crises myasthéniques	
Anticoagulants	Anticoagulants oraux ou héparine	Anticoagulant	Coagulation augmentée ou diminuée. Surveiller la réponse clinique. Régler la posologie.	
Anticonvulsivants	p. ex. phénobarbitone et phénytoïne	Méthylprednisolone	Peut réduire l'efficacité de la méthylprednisolone. Surveiller la réponse clinique. Régler la dose, au besoin.	Induction enzymatique : clairance accrue de la méthylprednisolone
Antidiabétiques	p. ex. insuline, glibenclamide et metformine	Antidiabétique	Peut nuire à l'équilibre de la glycémie. Surveiller la glycémie et régler la dose d'antidiabétique.	Effets diabétogènes des corticostéroïdes
Antihypertenseurs	Tous les antihypertenseurs	Antihypertenseur	Peut entraîner une perte partielle de la maîtrise de l'hypertension.	Effet minéralocorticoïde du corticostéroïde entraînant une hausse de la tension
Diurétiques	Tous les diurétiques à déplétion potassique, p. ex. furosémide		Augmentation de la toxicité. Surveiller les concentrations de potassium et administrer	Déplétion potassique
Cardiotoniques	Digoxine et autres glucosides digitaliques	Digoxine	Potentialisation de la toxicité de la digoxine	Déplétion potassique provoquée par les corticostéroïdes (effet

INTERACTIONS SOUVENT OBSERVÉES ENTRE LE SUCCINATE SODIQUE DE méthylPREDNISolone ET D'AUTRES MÉDICAMENTS

CLASSE THÉRAPEUTIQUE	MÉDICAMENT(S)	AFFECTE LE TRAITEMENT PAR LE(S) MÉDICAMENT(S)	EFFET	MÉCANISME
Agents immunisants	Vaccins vivants : poliomyélite, BCG, antiourlien, antimorbilleux, antirubéoleux, antivariolique	Vaccin	On peut observer une toxicité accrue du vaccin. Une maladie virale disséminée peut apparaître.	Immunosuppression provoquée par les corticostéroïdes
	Vaccins à virus virulents inactivés	Vaccin	Réponse réduite au vaccin	Altération de la réponse immunitaire
Immunosuppresseurs	Méthotrexate Azathioprine	Méthylprednisolone Les deux	Peut permettre l'administration d'une dose réduite de corticostéroïde.	Effet synergique sur l'affection
	Cyclosporine (CYA)		Surveiller les concentrations de cyclosporine A. Régler la dose, au besoin.	Inhibition mutuelle de la biotransformation
Curarisants	Pancuronium	Pancuronium	Suppression partielle du	
Psychotropes	Anxiolytiques Antipsychotiques	Médicament du SNC	Récurrence ou piètre maîtrise des symptômes du SNC. Un réglage de la dose	Effets des corticostéroïdes sur le SNC
Dérivés salicylés		Dérivé salicylé	Réduction apparente de l'efficacité ou de la toxicité du dérivé salicylé après réduction	Clairance accrue et concentration plasmatique réduite
Agents sympathomimétiques	P. ex., salbutamol		Efficacité accrue et hausse possible de la toxicité	Réponse augmentée aux agents sympathomimétiques

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicaments-herbes médicinales

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les interactions avec les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Une fois les symptômes de la maladie maîtrisés, administrer la plus petite dose efficace. Afin d'éviter de provoquer un syndrome de sevrage, interrompre le traitement aux glucocorticoïdes graduellement.

L'intervalle posologique des corticostéroïdes est très large et la réponse des patients est très variable. La posologie doit donc être individualisée en fonction du diagnostic, de la gravité, du pronostic et de la durée probable de la maladie, de même qu'en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. On recommande de fixer la posologie pour les nourrissons et les enfants en fonction des mêmes considérations que pour les adultes et non pas en tenant strictement compte du rapport indiqué par l'âge ou la masse corporelle.

Traitement adjuvant dans les états menaçant le pronostic vital (p. ex., états de choc)

La posologie recommandée est de 30 mg/kg de succinate sodique de méthylPREDNISolone, administré par voie intraveineuse sur une période d'au moins 30 minutes. Les fortes doses peuvent être réadministrées aux 4 à 6 heures pendant une période allant jusqu'à 48 heures.

Lésion aiguë de la moelle épinière

Pour le traitement d'une lésion aiguë de la moelle épinière, administrer un bolus intraveineux de 30 mg/kg de succinate sodique de méthylPREDNISolone sur une période de 15 minutes, puis, après une pause de 45 minutes, administrer une perfusion continue de 5,4 mg/kg/h pendant 23 heures. Il doit y avoir un point d'injection séparé pour la pompe à perfusion. Le traitement doit débuter dans les 8 heures suivant la lésion.

Colite ulcéreuse

L'administration de 40 à 120 mg de succinate sodique de méthylPREDNISolone sous forme de lavement à garder ou en goutte-à-goutte continu 3 à 7 fois par semaine pendant 2 semaines ou plus s'est révélée utile comme traitement d'appoint chez des patients souffrant de colite ulcéreuse. Selon le degré d'inflammation de la muqueuse intestinale, un grand nombre de patients peuvent voir leurs symptômes maîtrisés par l'administration de 40 mg dissous dans 30 à 300 mL d'eau. Les autres mesures thérapeutiques doivent bien sûr être appliquées.

Autres indications

Selon l'affection clinique, la posologie initiale varie entre 10 et 500 mg. De plus fortes doses peuvent être nécessaires pour le traitement à court terme d'état aigu grave. Le traitement peut commencer par l'administration du succinate sodique de méthylPREDNISolone par voie intraveineuse sur une période d'au moins 5 minutes (p. ex., pour une dose de 250 mg) à 30 minutes (p. ex., pour une dose supérieure à 250 mg). Les doses suivantes peuvent être administrées par voie intraveineuse ou intramusculaire à plus ou moins longs intervalles, selon la réponse et l'état clinique du patient. La corticothérapie doit être considérée comme traitement adjuvant et ne doit pas être administrée au lieu du traitement standard.

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, ou par perfusion intraveineuse. L'injection intraveineuse est préférable pour le traitement initial d'un cas urgent. Pour l'administration intraveineuse (ou intramusculaire), préparer la solution comme l'indique la section DIRECTIVE POUR LA RECONSTITUTION.

Il faut employer la plus petite dose de corticostéroïde nécessaire pour maîtriser l'affection traitée et, dès qu'une réduction de la posologie est possible, diminuer la dose graduellement.

Comme les complications du traitement aux glucocorticoïdes dépendent de la dose et de la durée du traitement, il faut décider de l'ampleur de ces deux paramètres dans chaque cas et se demander si l'on doit administrer un traitement quotidien ou intermittent, afin d'accroître les avantages par rapport aux risques.

Le schéma posologique de choix pour le traitement à long terme consiste à administrer une dose unique tous les deux jours, le matin.

L'administration du médicament le matin stimule la sécrétion de corticostéroïdes selon le rythme circadien naturel, laquelle est élevée le matin et faible le soir. Ce schéma permet d'atténuer les symptômes tout en réduisant au minimum la suppression surrénalienne, l'état cushingoïde, les symptômes de sevrage et la suppression de la croissance chez les enfants. On conseille d'employer un agent possédant une durée d'action moyenne pour le traitement aux deux jours (voir le tableau ci-dessous).

Le tableau suivant indique les doses équivalentes de divers glucocorticostéroïdes.

TABLEAU DE COMPARAISON DES STÉROÏDES			
Médicament	Demi-vie biologique (heures)	Dose anti-inflammatoire équivalente (mg)*	Puissance minéralocorticoïde relative
Glucocorticoïdes			
À courte durée d'action	8 à 12		
Cortisone		25	2
Hydrocortisone		20	2
À durée d'action moyenne	18 à 36		
Méthylprednisolone		4	0
Prednisolone		5	1
Prednisone		5	1
Triamcinolone		4	0
À longue durée d'action	36 à 54		

Bétaméthasone		0,6	0
Dexaméthasone		0,75	0
Minéralocorticoïde			
Fludrocortisone	12 à 24	10	125

* Les doses équivalentes sont une approximation générale et peuvent ne pas s'appliquer à certaines maladies ou voies d'administration. La durée de la suppression de l'axe HHS et le degré d'action minéralocorticoïde doivent être considérés séparément.

DIRECTIVES POUR LA RECONSTITUTION DES FIOLES FLIP-TOP

1. Enlever le sceau de plastique protecteur flip-top.
2. Désinfecter le bouchon de caoutchouc avec une solution antiseptique et introduire dans la fiole la quantité de solvant nécessaire au moyen d'une seringue.
3. Agiter la fiole vigoureusement pour dissoudre le contenu.
4. Retirer la dose de la manière habituelle au moyen de la seringue.

Reconstituer la solution avec de l'eau stérile pour injection ou, au besoin, avec de l'eau bactériostatique pour injection, de la manière suivante.

TABLEAU DE RECONSTITUTION

Teneur	Quantité de solvant (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration nominale (mg/mL)
40 mg/fiole	1	1	40
125 mg/fiole	2	2	62,5
500 mg/fiole	7,8	8	62,5
1 g/fiole	15,6	16	62,5

Avant d'administrer les solutions reconstituées et les solutions diluées, s'assurer qu'elles n'ont pas changé de couleur, qu'elles sont limpides, qu'elles ne contiennent pas de particules en suspension et que le contenant ne fuit pas. Jeter toute portion inutilisée.

Préparation des solutions pour l'injection i.m. ou i.v.

Secouer la fiole pour rendre la poudre moins compacte. Tenir la fiole à l'horizontale et lui imprimer un mouvement de rotation tout en dirigeant le jet de solvant contre la paroi. Agiter la fiole doucement après ajout du solvant. N'utiliser la solution que si elle est limpide.

Préparation des solutions pour perfusion i.v.

Préparer d'abord la solution pour injection comme on l'indique ci-dessus.

Au besoin, on peut administrer le médicament en solution diluée en diluant le produit reconstitué dans du dextrose aqueux à 5 %, dans du chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou dans du dextrose à 5 % dilué dans du chlorure de sodium injectable à 0,45 %. Les solutions de 0,25 mg/mL ou moins sont physiquement et chimiquement stables pendant 48 heures entre 15 °C et 25 °C.

Avant d'administrer les produits parentéraux, s'assurer, si possible, qu'ils n'ont pas changé de couleur, qu'ils sont limpides, qu'ils ne contiennent pas de particules en suspension et que le contenant ne fuit pas.

Compatibilité

La compatibilité et la stabilité du succinate sodique de méthylPREDNISolone en solution intraveineuse avec ou sans autre médicament dépendent du pH du mélange, de la concentration, du temps, de la température et de la possibilité pour la méthylprednisolone de se solubiliser. On recommande donc, pour éviter de rencontrer des problèmes de compatibilité et de stabilité, d'administrer, si possible, le succinate sodique de méthylPREDNISolone séparément des autres médicaments, par bolus i.v. dans une chambre i.v. ou en perfusion jumelée.

SURDOSAGE

Il n'existe pas de symptôme clinique de surdosage aigu avec ce médicament. Le succinate sodique de méthylPREDNISolone est dialysable. Le métabolisme et l'excrétion de la méthylprednisolone sont semblables à ceux des autres corticostéroïdes. En cas de surdosage continu, réduire graduellement la posologie, afin de prévenir l'apparition d'une insuffisance surrénalienne aiguë.

Selon leur gravité, l'anaphylaxie et les réactions d'hypersensibilité provoquées par les corticostéroïdes peuvent généralement se traiter à l'aide d'antihistaminiques avec ou sans épinéphrine.

En l'absence d'antidote électif, administrer un traitement de soutien symptomatique.

Étant donné que l'injection de corticostéroïdes peu solubles peut produire une atrophie au point d'injection, l'administration de ces produits doit se faire par injection i.m. profonde dans le muscle fessier. Éviter de répéter les injections i.m. au même point et s'abstenir d'administrer ces produits par voie s.-c..

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone est un corticostéroïde synthétique possédant principalement les propriétés des glucocorticoïdes et doué d'une activité anti-inflammatoire et immunodépressive.

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone fait partie de la classe pharmacologique des glucocorticoïdes anti-inflammatoires, médicaments qui, après absorption par voie générale, pénètrent à travers la membrane cellulaire et forment un complexe avec des récepteurs cytoplasmiques spécifiques. Ces complexes peuvent s'introduire dans le noyau cellulaire, où ils se lient à l'ADN et stimulent la transcription de l'ARNm, déclenchant ainsi une réponse cellulaire qui se traduit par un certain nombre d'effets locaux et généraux. Ainsi, les processus inflammatoires, tels que l'œdème, le dépôt de fibrine, la diminution de la synthèse des prostaglandines et de la thromboxane, la dilatation des capillaires, la migration des leucocytes, le stade phagocytaire de la cicatrisation et la cicatrisation sont inhibés et les réactions immunes sont supprimées. Sur le plan métabolique, le catabolisme des protéines, l'augmentation de la néoglucogenèse et la diminution de l'utilisation périphérique du glucose entraînent une mise en réserve de glycogène dans le foie, une augmentation de la concentration sanguine de glucose et une résistance à l'insuline (effet diabétogène). La lipolyse est accrue durant le traitement, aussi une distribution anormale des lipides peut-elle se produire (effet cushingoïde). Le calcium du squelette est mobilisé, puis éliminé par excrétion rénale. En général, les glucocorticoïdes augmentent la filtration glomérulaire et favorisent l'excrétion d'urate.

Dans l'organisme, la cortisone et la prednisone sont réduites respectivement en hydrocortisone et en prednisolone, formes pharmacologiquement actives. Ces dernières sont ensuite métabolisées par le foie (surtout) en produits inactifs, principalement sous forme de glucuronide et de sulfate, puis excrétés par les reins. On retrouve une petite quantité du médicament excrété tel quel dans l'urine et dans la bile.

Pharmacocinétique

Du fait de ses propriétés anti-inflammatoires supérieures à celles de la prednisolone et de sa tendance moindre à provoquer une rétention hydrosodée, le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut être administré à des doses plus faibles dont l'intervalle entre les effets anti-inflammatoires et les effets minéralocorticoïdes est plus large. Le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut donc être prescrit en cas d'urgence aux personnes chez qui une augmentation de la rétention sodée serait dangereuse.

La puissance relative du succinate sodique de méthylPREDNISolone est au moins 4 fois supérieure à celle du succinate sodique d'hydrocortisone, selon la réduction du nombre d'éosinophiles après administration intraveineuse. Ce résultat concorde avec la puissance relative de la méthylprednisolone et de l'hydrocortisone administrées par voie orale. Certaines études indiquent que l'administration de méthylprednisolone se traduit par une persistance notable de la concentration plasmatique corticostéroïdienne par rapport à la concentration obtenue après administration d'une dose équivalente d'hydrocortisone ou de prednisolone. Dans le tableau qui suit, cette persistance de la concentration sanguine est exprimée en demi-vie (minutes) de la

concentration de 17-hydroxy-corticostéroïde obtenue après l'administration par voie intraveineuse de méthylprednisolone, de prednisolone et d'hydrocortisone.

COMPOSÉ	DOSE	DEMI-VIE (minutes)
Méthylprednisolone	25 mg	188
Prednisolone	25 mg	69
Hydrocortisone	25 mg	57

STABILITÉ ET CONSERVATION

Produit non reconstitué

Conserver à une température contrôlée entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

Solutions reconstituées

Conserver à une température contrôlée entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

Solutions reconstituées avec de l'eau stérile pour injection (c.-à-d. sans agent bactériostatique) : Employer comme **fiole à usage unique** et utiliser dans les 24 heures suivant la reconstitution.

Jeter toute solution inutilisée.

Seuls les établissements où il existe un programme reconnu d'administration par voie i.v. et où l'on utilise des techniques aseptiques peuvent conserver la solution préparée plus de 24 heures après la ponction initiale, surtout si la solution est reconstituée dans de l'eau stérile pour injection.

Solutions reconstituées avec de l'eau bactériostatique pour injection : Conserver à température contrôlée entre 15^och et 25^och, à l'abri de la lumière. Les fioles de 40 mg, de 125 mg, de 500 mg et de 1 g, reconstituées comme l'indique le tableau ci-dessous, doivent être utilisées dans les 48 heures. **Jeter toute solution inutilisée.**

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Le SUCCINATE SODIQUE DE méthylPREDNISolone POUR INJECTION est une poudre lyophilisée stérile offerte en fioles de 40 mg (boîte de 10 fioles), 125 mg (boîte de 10 fioles) et 500 mg (boîte de 5 fioles) de méthylPREDNISolone par fiole et en fioles de 1 g de méthylPREDNISolone par fiole (fioles individuelles).

Le tableau suivant indique le contenu respectif des diverses fioles de SUCCINATE SODIQUE DE méthylPREDNISolone POUR INJECTION.

Ingrédients	40 mg	125 mg	500 mg	1 g
MéthylPREDNIsolone (mg/fiole)	40,0 mg	125,0 mg	500,0 mg	1 000,0 mg
(sous forme de succinate sodique)	53,0 mg	166,0 mg	663,0 mg	1 325,0 mg
Phosphate monosodique, USP, anhydre	2,4 mg	1,93 mg	7,7 mg	15,4 mg
Phosphate disodique, USP, anhydre	22,5 mg	18,28 mg	73,1 mg	146,2 mg
Lactose, NF, anhydre	30,6 mg	0 mg	0 mg	0 mg
Hydroxyde de sodium, NF	<i>qs ad pH</i>	<i>qs ad pH</i>	<i>qs ad pH</i>	<i>qs ad pH</i>
Eau pour injection, USP***	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>

*** L'eau est nécessaire à la fabrication de la solution principale, mais elle est éliminée ultérieurement par lyophilisation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

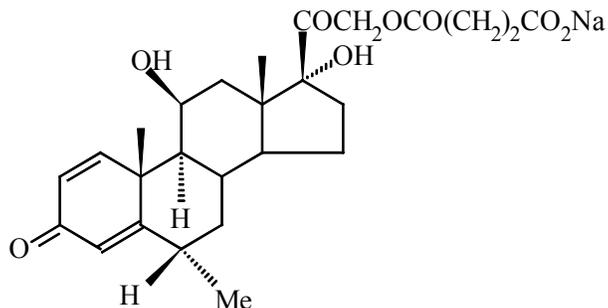
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : succinate sodique de méthylPREDNISolone (obtenu *in situ* par l'action de l'hydroxyde de sodium sur l'hémisuccinate de méthylPREDNISolone).

Dénomination systématique : 21-(3-carboxyl-1-oxopropyl)-11, 17- dihydroxy-6-méthyl-1,4-pregnadiène-3,20-dione, monosodique (6 α , 11 β)

Formule structurale :



Formule brute : $C_{26}H_{33}NaO_8$

Masse moléculaire : 496,53 g/mol

Description : Le succinate sodique de méthylPREDNISolone est un solide amorphe hygroscopique blanc ou presque blanc et inodore, possédant un point de fusion de 228 °C à 237 °C, un pK_a de 4,6 et un coefficient de partage de 0,03 (butyronitrile-eau) à $pH = 8,5$. C'est un composé très soluble dans l'eau et l'alcool, moins dans l'acétone et presque insoluble dans le chloroforme ou l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Affections allergiques et cutanées

État de mal asthmatique

Au cours d'un essai comparatif avec placebo, mené à double insu après répartition aléatoire, des patients se présentant au service des urgences en crise d'asthme bronchique ont reçu 125 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse en plus des soins d'urgence habituels de l'asthme, ce qui a réduit le nombre d'hospitalisations. Neuf des 48 patients (19 %) traités par la méthylprednisolone ont dû être hospitalisés comparativement à 23 des 49 patients (47 %) du groupe témoin ($p < 0,003$).

Pemphigus vulgaire

Une étude rétrospective de faible envergure ($n = 15$) a servi à comparer l'injection pulsée de fortes doses de succinate sodique de méthylprednisolone à l'administration orale de prednisone chez des sujets atteints de pemphigus vulgaire. Le succinate sodique de méthylprednisolone a été administré par voie intraveineuse ($n = 9$); la dose variait entre 250 et 1000 mg/jour durant 2 à 5 jours. Quatre des 6 sujets ayant répondu au succinate sodique de méthylprednisolone sont demeurés en rémission sans prendre de prednisone durant près de 2 ans. Les sujets du groupe témoin ($n = 6$) traités à la prednisone ont eu besoin d'un traitement prolongé par de plus fortes doses de prednisone; aucun d'entre eux n'a bénéficié d'une longue rémission.

Lupus érythémateux disséminé aigu

On a évalué l'administration de fortes doses de méthylprednisolone par injection intraveineuse pulsée chez 34 patients (30 adultes et 4 adolescents) atteints d'une néphropathie lupique. Les 30 adultes ont reçu 1 g de méthylprednisolone par voie intraveineuse durant 30 minutes pendant 3 jours consécutifs; les 4 adolescents ont reçu 15 mg/kg/jour durant 3 jours. Douze des 34 patients ont répondu au traitement, en bénéficiant d'une amélioration d'au moins 20 % de la fonction rénale qui coïncidait avec une amélioration de la clairance de la créatinine. Ces améliorations se sont maintenues durant au moins 6 mois chez 60 % des patients ayant répondu au traitement.

Colite ulcéreuse

Au cours d'une étude prospective, en mode à l'insu, 60 sujets atteints de colite ulcéreuse évolutive ont été répartis aléatoirement pour recevoir des lavements au sucralfate (20 g/100 mL) ou à la méthylprednisolone (20 mg/100 mL). Durant la 1^{re} semaine, les sujets ont reçu un lavement 2 fois par jour; ensuite, ils ont reçu un lavement par jour durant 3 semaines. Les résultats montrent des réductions semblables des taux de diarrhée et de rectorragie après 2 et 4 semaines dans les 2 groupes. Un examen endoscopique de la muqueuse rectale a révélé des améliorations notables équivalentes de l'aspect macroscopique de la muqueuse dans les 2 groupes (8,28 à 6,20 dans le groupe sucralfate, $p < 0,02$; 8,72 à 6,36 dans le groupe méthylprednisolone, $p < 0,04$). L'examen histologique de coupes de tissu rectal prélevé par biopsie au début de l'étude ainsi qu'après 4 semaines de traitement a également révélé une amélioration équivalente dans les 2 groupes.

Greffes d'organe

On a mené une étude prospective comparative chez 100 receveurs de rein, afin d'évaluer 2 traitements immunosuppresseurs différents. Au cours de l'étude, 86 patients ont reçu un rein prélevé sur des cadavres; 14 patients ont reçu un rein donné par un proche. Les patients ont été répartis entre 2 groupes pour recevoir 2 médicaments (méthylprednisolone et cyclosporine) ou 3 médicaments (méthylprednisolone, cyclosporine et azathioprine). Dans les 2 groupes, les patients ont reçu une injection intraveineuse pulsée de 0,5 g de méthylprednisolone au moment de la transplantation. Par la suite, ils ont pris de la méthylPREDNISolone par voie orale, le matin, à raison d'une dose de 16 mg jusqu'à la fin du 3^e mois. Ils ont pris ensuite 12 mg/jour de méthylprednisolone par voie orale jusqu'à la fin du 6^e mois, suivis d'une dose d'entretien de 8 mg/jour. Les résultats se sont révélés semblables dans les 2 groupes de traitement. Aucune différence significative n'a été décelée entre les groupes quant au taux de survie des patients et des greffes rénales sur 2 ans.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique.**

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ aiguë du succinate sodique de méthylprednisolone administré par voie intrapéritonéale à des souris est de 850 mg/kg. La DL₅₀ par voie orale de ce médicament chez le rat est de 5150 mg/kg. Les chiens à qui on a administré une dose unique de succinate sodique de méthylprednisolone variant de 4,4 à 6,4 mg/kg par injection intraveineuse n'ont présenté aucun signe clinique d'intoxication médicamenteuse durant les 24 heures d'observation ayant suivi l'injection.

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Rien n'indique que les corticostéroïdes soient carcinogènes, mutagènes ou qu'ils nuisent à la fécondité.

RÉFÉRENCES

1. AHFS, 1994, Adrenals, 68:04, Corticosteroids, (American Hospital of Pharmacists, Bethesda), 1980-1988 and 1999.
2. Blinderman EE, Graf CJ, Fitzpatrick T. Basic studies in cerebral edema - Its control by a corticosteroid (Solu-Medrol). *J Neurosurg* 1962; XIX (4):319-24.
3. Bracken MB, Shepard M, Collins WF et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury: Results of the second national acute spinal cord injury study. *New Eng J Med* 1990;322(20):1405-11.
4. Burkle WS. Cyclosporin pharmacokinetics and blood level monitoring. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:101-5.
5. Cowley RA, Trump BF. Pathophysiology of shock, anoxia and ischemia. Baltimore, MD. Williams and Wilkins 1982;692-3.
6. Dietzman RH, Bloch JH, Lillehei RC. Treatment of shock. *GP* 1967;36(3):135-41.
7. Dietzman RH, Manax WG, Lillehei RC. Shock: Mechanism and Therapy, *Can Anaes Soc J* 1967;14(4):276-86.
8. Dugger JA. Parenteral methylprednisolone acetate in management of allergy and contact dermatitis in children. *Clinical Medicine* 1962;69(10):2253-7.
9. Fox JL. Use of methylprednisolone in intracranial surgery. *Medical Annals of District of Columbia* 1965;34(6):261-6.
10. Goldberg LC. Routine use of intravenous 6-methylprednisolone. *Journal of Michigan State Medical Society* 1960;59:1049-51.
11. Leake GC, Pascale VJ, Alfano SL. methylprednisolone for acute spinal cord injury. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1977-8.
12. Lillehei RC, Longerbeam JK, Bloch JH, Manax WG. The modern treatment of shock based on physiologic principals. *Clin Pharmacol Ther* 1964;5(1):63-101.
13. Lillehei RC, Longerbeam JK, Bloch JH, Manax WG. The nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations *Ann Surg* 1964;160(4):682-710.
14. Marcus PS, Sheehan JC, Comunale FL. Corticosteroids in hypovolemic shock. *Anesthesiology*, Dept. of Anesthesiology, Boston City Hospital 1966;27(2):221.

15. Martyndale (30th), The extra pharmacopoeia, Reynolds, JEF, editor, (The Pharmaceutical Press), 736-737 and 712-723.
16. Melby JC. Corticosteroids in shock in man and in animals. *The New Physician* 1964;13:425-8.
17. Robins J. Modern Concepts in the management of shock. *Obstet Gynecol (View and Reviews Section)* 1966;28(1):130-8.
18. Siegal, S. C., Overview of Corticosteroid Therapy, *J. Aller.Clin. Immun.*, 1985, 312-320.
19. Sparacio RR, Lin T. Cook AW. methylprednisolone sodium succinate in acute craniocerebral trauma. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121:513-6.
20. Speed Rogers J. Hudson FM. Parenteral corticosteroids in the management of acute brain stem injuries. *WV Med J* 1963;59(8):18-20.
21. Stinson EB, Dong E Jr, Bieber CP, Schroeder S, Shumway NE. Cardiac Transplantation in Man. I. Early Rejection. *JAMA* 1969;207(12):2233-47.
22. Stubbs SS, Morrell RM. Intravenous methylprednisolone sodium succinate: Adverse reactions reported in association with immunosuppressive therapy. *Transplantation Proceedings* 1973;5(2):1145-6.
23. Turcotte JG, et al. Rejection crises in human renal transplant recipients. *Arch Surg* 1972;105:230-6.
24. Turlapaty PDMV, Altura BM. Extracellular magnesium ions control calcium exchange and content of vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1978;52(3-4):421-3.
25. Weissman G, Thomas L. The effects of corticosteroids upon connective tissue and lysosomes. *Recent Prog Horm Res* 1964;20:215-45.
26. Wilson RD, Steroids stem ÒBurn Lung SyndromeÓ. *Medical News Section, JAMA* 1969;208(1):26.
27. Woods JE, et al. High-dosage intravenously administered methylPREDNISolone in renal transplantation. *JAMA* 1973;223(8):896-9.
28. Zahony I., Winnie AP, Collins VJ. Delayed postoperative effects of antihypertensive therapy. *Illinois Medical Journal* 1962;Aug:155-8.
29. Monographie de SOLU-MEDROL® , M.D. de Pfizer Enterprises, SARL Pfizer Canada inc., licencié, n° de contrôle : 137885, date de révision : 11 mai 2011.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr succinate sodique de méthylPREDNISolone pour injection USP

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone sert à soulager l'inflammation (enflure, chaleur, rougeur et douleur) causée par diverses affections. Par exemple, les réactions allergiques comme les poussées d'eczéma graves, les réactions aux piqûres d'insectes et les réactions anaphylactiques (grave réaction allergique mettant la vie en danger) provoquent des signes d'inflammation.

Les états suivants peuvent aussi être traités par le succinate sodique de méthylPREDNISolone : les symptômes d'asthme causés par une inflammation des voies respiratoires, les maladies de peau graves et la colite ulcéreuse (une maladie des intestins). Le succinate sodique de méthylPREDNISolone sert également à prévenir le rejet des organes transplantés. Le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut être associé à d'autres médicaments (traitement de courte durée) contre certaines formes d'arthrite. Le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut aussi être administré avant certaines interventions chirurgicales.

Les effets de ce médicament :

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone fait partie de la classe des corticostéroïdes. Le succinate sodique de méthylPREDNISolone est un corticostéroïde synthétique; il est généralement administré durant de courtes périodes pour réduire l'inflammation causée par de graves maladies.

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

Excepté pour une courte période ou comme traitement d'urgence en cas de réactions allergiques graves par exemple, il ne faut pas prendre le succinate sodique de méthylPREDNISolone dans les cas suivants :

- maladie virale y compris la vaccine (cowpox), la varicelle (picote) et les infections de l'œil par le virus de l'herpès
- infections à champignons
- tuberculose
- maladie mentale grave (psychoses)

- syndrome de Cushing (anomalie causée par une production excessive de corticostéroïdes par le corps)
- ulcère d'estomac
- atteinte de la fonction rénale

Les personnes allergiques au succinate sodique de méthylPREDNISolone ou à l'un de ses ingrédients ne doivent pas prendre ce médicament.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le succinate sodique de méthylprednisolone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Lactose hydrique. Le succinate sodique de méthylPREDNISolone contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate disodique anhydre et phosphate monosodique anhydre. Au besoin, le pH de la préparation est ajusté au moyen d'hydroxyde de sodium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone est présenté en fioles qui contiennent le médicament sous forme de poudre stérile, destinée à l'injection par voie intraveineuse ou intramusculaire, ainsi qu'à la perfusion intraveineuse après dilution.

Il est offert dans les présentations suivantes :

- 40 mg par fiole
- 125 mg par fiole
- 500 mg par fiole
- 1 g par fiole
- 5 g par fiole

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser le succinate sodique de méthylPREDNISolone si :

- vous avez eu la tuberculose ou toute autre infection récente;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie du foie, des reins, des intestins ou du cœur; le diabète; une glande thyroïde « paresseuse »; une pression sanguine élevée; une maladie mentale; la myasthénie grave (maladie causant de la faiblesse musculaire); de l'ostéoporose; une infection des yeux par le virus de l'herpès; des convulsions ou un ulcère;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou si vous allaitez;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients;
- vous avez déjà pris le succinate sodique de méthylPREDNISolone.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Indiquez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, qu'ils soient prescrits ou en vente libre. Il est particulièrement important d'informer votre médecin

ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Antibiotiques/antifongiques (p. ex. rifampicine et kétoconazole)
- Anticholinestérasiques (médicaments qui empêchent l'élimination de l'acétylcholine, un neurotransmetteur (p. ex. néostigmine et pyridostigmine)
- Anticoagulants (p. ex. warfarine ou héparine)
- Antiépileptiques (p. ex. phénytoïne)
- Antidiabétiques (p. ex. insuline ou metformine)
- Antihypertenseurs (p. ex. amlodipine ou quinapril)
- Diurétiques (p. ex. furosémide)
- Médicaments pour le cœur (p. ex. digoxine)
- Vaccins
- Médicaments inhibiteurs du système immunitaire (p. ex. méthotrexate ou cyclosporine)
- Curarisants (bloqueurs de la transmission des signaux entre les nerfs et les muscles; p. ex. pancuronium)
- Médicaments du système nerveux (p. ex. diazépam ou clozapine)
- Dérivés salicylés (p. ex. aspirine)
- Sympathomimétiques (qui imitent les effets de l'adrénaline; p. ex. salbutamol)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire ou par perfusion intraveineuse; l'injection intraveineuse étant la méthode préférée en cas d'urgence. La solution est préparée de la façon suivante avant son administration par injection intraveineuse (ou intramusculaire) :

DIRECTIVES POUR LA RECONSTITUTION du succinate sodique de méthylPREDNISolone

1. Enlever le sceau de plastique protecteur flip-top.
2. Désinfecter le bouchon de caoutchouc avec une solution antiseptique et introduire dans la fiole la quantité de solvant nécessaire au moyen d'une seringue.
3. Agiter la fiole vigoureusement pour dissoudre le contenu.
4. Retirer la dose de la manière habituelle au moyen de la seringue.

Reconstituer la solution avec de l'eau stérile pour injection ou, au besoin, avec de l'eau bactériostatique pour injection.

Dose habituelle :

La dose initiale varie entre 10 mg et 500 mg en fonction de l'affection traitée. Le traitement de courte durée des affections graves et aiguës peut nécessiter de plus fortes doses. On peut amorcer le traitement en administrant le succinate sodique de méthylPREDNISolone par injection intraveineuse durant au moins 5 minutes (p. ex., doses allant jusqu'à 250 mg) jusqu'à 30 minutes au moins (p. ex., doses supérieures à 250 mg). Les doses suivantes peuvent être administrées par la voie intraveineuse ou intramusculaire après un intervalle établi d'après la réponse et l'état du patient. La corticothérapie est associée au traitement

habituel; elle ne le remplace pas. Quand il est temps de mettre fin à un traitement de plusieurs jours, il faut réduire graduellement la dose.

Surdosage :

Un surdosage aigu de succinate sodique de méthylPREDNISolone ne se manifeste par aucun signe. En cas de surdosage par le succinate sodique de méthylPREDNISolone, le produit peut être éliminé par dialyse. Un surdosage prolongé peut nécessiter une baisse graduelle de la dose, afin de prévenir l'apparition de divers troubles causés par l'incapacité du corps à produire normalement certaines hormones.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires suivants ont été signalés après la prise par la voie générale de corticostéroïdes comme le succinate sodique de méthylPREDNISolone; ce qui ne signifie pas nécessairement qu'ils ont été observés durant un traitement par le succinate sodique de méthylPREDNISolone.

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

Troubles immunitaires : réactions allergiques comme l'anaphylaxie (réaction allergique grave qui peut être mortelle), arrêt cardiaque, bronchospasme (rétrécissement des voies respiratoires) et suppression des réactions aux tests cutanés.

Troubles hormonaux : apparition d'un état cushingoïde (anomalie causée par un excès de corticostéroïdes dans l'organisme), suppression de l'axe entre l'hypophyse et les glandes surrénales (qui peut empêcher l'organisme de répondre à diverses atteintes comme une infection ou une blessure graves) et suppression de la croissance chez l'enfant.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : rétention ou excrétion de sodium, rétention d'eau, hausse du nombre de mictions (action d'uriner), baisse de la tolérance au sucre, manifestation d'un diabète latent, hausse des besoins d'insuline ou d'hypoglycémiantes oraux chez les personnes diabétiques, bilan azoté négatif causé par la dégradation des protéines.

Troubles psychiatriques : maladie mentale.

Troubles nerveux : élévation de la pression dans le crâne avec enflure et inflammation du nerf optique et convulsions.

Troubles oculaires : cataractes, exophtalmie (yeux exorbités) et élévation de la pression intraoculaire.

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque, crise cardiaque, arythmie (battements irréguliers du cœur) et élévation ou baisse de la pression sanguine.

Troubles vasculaires : ecchymoses (bleus sur la peau causés par la rupture de petits vaisseaux sanguins) et pétéchies (points rouges sur la peau contenant du sang).

Troubles digestifs : ulcère d'estomac, saignement dans l'estomac, inflammation du pancréas et de l'œsophage, perforation de l'intestin, nausées, vomissements ou altération du goût (lors de l'administration rapide de fortes doses).

Atteintes cutanées et sous-cutanées : peau mince et fragile et problèmes de cicatrisation après une blessure

Atteintes des os, des muscles ou du tissu conjonctif : maladie ou faiblesse des muscles, ostéoporose, nécrose aseptique (mort de tissus), fractures pathologiques, fractures par tassement des vertèbres et rupture de tendons, particulièrement du tendon d'Achille

Troubles de l'appareil reproducteur ou des seins : règles irrégulières.

Le succinate sodique de méthylPREDNISolone peut fausser les résultats des analyses du sang et des évaluations de la fonction hépatique ; il peut aussi causer la rétention du sodium et de l'eau.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder une assistance médicale
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Infections		✓	
Hausse de la glycémie	✓		
Maladie mentale	✓		
Convulsions		✓	
Hausse de la pression dans le crâne avec enflure et inflammation du nerf optique	✓		
Cataractes (perte de transparence du cristallin)	✓		
Troubles cardiaques		✓	
Atteinte des muscles ou des os	✓		
Réaction allergique*			✓

* Une réaction allergique peut se manifester par une éruption cutanée, des démangeaisons, l'enflure du visage et des lèvres et de la difficulté à respirer. Si vous faites une telle réaction, arrêtez de prendre le succinate sodique de méthylPREDNISolone et avisez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Avant la reconstitution : Conservez la poudre stérile de succinate sodique de méthylPREDNISolone à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et à l'abri de la lumière. Gardez hors de la portée des enfants.

Après la reconstitution : Conservez la solution reconstituée à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Administrez dans les 48 heures après la reconstitution. Gardez à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

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

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision : Le 5 mai 2014