

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSUSPENSION D'ACÉTATE DE MÉTHYLPREDNISOLONE INJECTABLE USP

40 mg/mL et 80 mg/mL

Glucocorticoïde

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de révision:
20 Juillet 2018

Numéro de Contrôle : 217576

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
STABILITÉ ET CONSERVATION	26
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

Pr **SUSPENSION D'ACÉTATE DE MÉTHYLPREDNISOLONE INJECTABLE USP**

40 mg/mL et 80 mg/mL

**NE PAS ADMINISTRER CE PRODUIT PAR VOIE INTRATHÉCALE,
NI PAR VOIE INTRA VEINEUSE.**

Glucocorticoïde

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP (préparation multidose) Injection musculaire Injection intra-articulaire Injection intralésionnelle	40 mg/mL 80 mg/mL Suspension injectable	polyéthylène glycol-3350, alcool benzylique comme agent de conservation, polysorbate-80, phosphate sodique monobasique, phosphate sodique dibasique, chlorure de sodium pour tonicité, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, au besoin, pour ajustement du pH et eau pour injection.
Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP (préparation sans agent de conservation) Injection musculaire Injection intra-articulaire Injection intralésionnelle	40 mg/mL 80 mg/mL Suspension injectable	polyéthylène glycol-3350, chlorure de myristyl-gamma-picolinium, chlorure de sodium pour tonicité, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, au besoin, pour ajustement du pH et eau pour injection.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

A. Administration intramusculaire

Lorsque le traitement par voie orale ne peut être employé et que la teneur, la présentation et la voie d'administration du médicament permettent l'utilisation raisonnable du produit dans l'affection à traiter, l'administration de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP par voie intramusculaire est indiquée pour le traitement des troubles suivants :

1. **Troubles endocriniens** : Insuffisance corticosurrénale primitive ou secondaire (l'hydrocortisone et la cortisone sont les médicaments de choix, mais les analogues synthétiques peuvent être utilisés de concert avec des minéralocorticoïdes, s'il y a lieu; chez l'enfant, une recharge en minéralocorticoïde est particulièrement importante). Insuffisance corticosurrénale aiguë (l'hydrocortisone et la cortisone sont les médicaments de choix; une recharge en minéralocorticoïde peut être nécessaire, particulièrement avec des analogues synthétiques). Hyperplasie surrénale congénitale, hypercalcémie associée au cancer, thyroïdite non suppurée.
2. **Affections rhumatismales** : À titre de traitement adjuvant de courte durée pour aider le patient à surmonter une crise ou une poussée dans les cas suivants : arthrose post-traumatique, synovite de l'arthrose, polyarthrite rhumatoïde, y compris la polyarthrite rhumatoïde juvénile (certains cas peuvent nécessiter un traitement d'entretien à faible dose), bursite aiguë et subaiguë, épicondylite, ténosynovite non spécifique aiguë, arthrite goutteuse aiguë, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante.
3. **Maladies du collagène** : Au cours d'une période d'exacerbation ou comme traitement d'entretien, dans certains cas : lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite systémique (polymyosite), cardite rhumatismale aiguë.
4. **Affections dermatologiques** : Pemphigus, érythème polymorphe grave (syndrome de Stevens-Johnson), dermatite exfoliatrice, dermatite herpétiforme bulleuse, dermatite séborrhéique grave, psoriasis grave, mycose fongicoïde.
5. **États allergiques** : Pour maîtriser des états allergiques graves ou invalidants, réfractaires aux tentatives appropriées de traitement traditionnel : asthme bronchique, dermatite de contact, dermatite atopique, maladie sérique, rhinite allergique saisonnière ou apériodique, réactions d'hypersensibilité aux médicaments, réactions urticariennes de transfusion, œdème laryngé non infectieux aigu (l'épinéphrine est le médicament de premier choix).
6. **Affections oculaires** : Affections allergiques et inflammatoires graves de l'oeil, aiguës et chroniques : zona ophtalmique, iritis, iridocyclite, choroïdite, uvéite postérieure (choroïdite) diffuse, névrite optique, réactions d'hypersensibilité aux médicaments, segmentite antérieure, conjonctivite allergique, ulcère marginal de la cornée de nature allergique, kératite.
7. **Troubles digestifs** : Pour aider le patient dans les phases critiques de colite ulcéreuse (traitement par voie générale) et d'entérite régionale (traitement par voie générale).
8. **Affections respiratoires** : Sarcoïdose symptomatique, béryllose, tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée (en association avec une chimiothérapie

antituberculeuse appropriée), syndrome de Loëffler ne pouvant être maîtrisé par d'autres moyens, pneumonie par aspiration.

9. **Troubles hématologiques** : Anémie hémolytique acquise (auto-immune), thrombocytopénie secondaire de l'adulte, érythroblastopénie (anémie érythrocytaire), anémie hypoplastique congénitale.
 10. **Affections néoplasiques** : Pour le traitement palliatif de la leucémie et des lymphomes chez l'adulte ainsi que de la leucémie aiguë chez l'enfant.
 11. **États œdémateux** : Pour provoquer une diurèse ou une rémission de la protéinurie dans le syndrome néphrotique, sans urémie, de type idiopathique ou dû au lupus érythémateux.
 12. **Troubles du système nerveux** : Poussées de sclérose en plaques.
 13. **Divers** : Méningite tuberculeuse avec blocage ou menace de blocage sous-arachnoïdien, pendant une chimiothérapie antituberculeuse appropriée, trichinose avec atteinte neurologique ou myocardique.
- B. Administration par voie intra-synoviale ou dans les tissus mous** (y compris les tissus périarticulaires et les séreuses) voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
L'administration de la Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP est indiquée comme traitement adjuvant de courte durée pour aider le patient à surmonter une crise aiguë ou une poussée dans les cas suivants : synovite de l'arthrose, polyarthrite rhumatoïde, bursite aiguë ou subaiguë, arthrite goutteuse aiguë, épicondylite, ténosynovite non spécifique aiguë et arthrose post-traumatique.
- C. Administration intralésionnelle**
La Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP est indiqué pour injection dans les lésions dans les cas suivants : chéloïdes, lésions inflammatoires hypertrophiques, infiltrées et localisées : lichen planus, plaques psoriasiques, granulome annulaire et névrodermite circonscrite, lupus érythémateux discoïde, nécrose lipoïdique des diabétiques, pelade.

La Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP peut aussi être utile pour traiter les tumeurs kystiques d'une aponévrose ou d'un tendon (ganglions).

CONTRE-INDICATIONS

La suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable est contre-indiquée :

- chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du produit;
- chez les patients souffrant d'infections fongiques généralisées;

- chez les patients souffrant de purpura thrombocytopénique idiopathique (si le médicament doit être administré par voie intramusculaire);
- chez les patients à qui on administre un vaccin vivant ou vivant atténué alors qu'ils reçoivent des corticostéroïdes à des doses immunosuppressives;
- chez les patients souffrant d'herpès oculaire, sauf pour un traitement de courte durée ou en situation d'urgence, par exemple pour traiter une réaction d'hypersensibilité aiguë;
- chez les patients porteurs du virus de la vaccine ou de la varicelle, sauf pour un traitement de courte durée ou en situation d'urgence, par exemple pour traiter une réaction d'hypersensibilité aiguë.
- pour l'administration périurale, intrathécale et intravasculaire;
- pour l'injection intra-articulaire dans une articulation instable;
- chez les nourrissons prématurés : l'emploi de suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable contenant de l'alcool benzylique est contre-indiqué chez les nourrissons prématurés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants). Notons toutefois que la préparation de suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable qui contient du chlorure de myristyl-gamma-picolinium peut être employée chez cette population.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'administration de la suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable ne doit se faire que par les voies mentionnées à la rubrique INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE. Lors de l'administration de la suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable, il est essentiel d'utiliser la technique appropriée et la voie d'administration recommandée.

L'administration de ce médicament par une voie autre que celles qui sont indiquées sous INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE a été associée à des manifestations cliniques graves.

Il convient d'employer une technique aseptique pour éviter les infections ou la contamination du médicament.

Ce produit contient de l'alcool benzylique, qui peut être toxique si on l'administre localement dans les tissus nerveux.

Les corticostéroïdes qui sont administrés par voie intra-synoviale ou intra-articulaire peuvent passer dans la circulation générale et produire des effets généraux et locaux.

Il importe de faire un examen approprié du liquide synovial pour s'assurer de l'absence de tout processus infectieux. Un accroissement marqué de la douleur, accompagné d'une tuméfaction locale, une plus grande restriction du mouvement de l'articulation, de la fièvre et des malaises peuvent indiquer une arthrite septique. Si cette complication se manifeste et qu'un diagnostic d'infection est confirmé, il faut entreprendre l'antibiothérapie appropriée.

Éviter de faire une injection locale de corticostéroïdes dans une articulation ayant été le siège d'une infection.

Il importe de tenir compte de la vitesse d'absorption, plus lente par la voie intramusculaire.

Carcinogenèse et mutagenèse

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 études menées chez des animaux ont mis en évidence un éventuel pouvoir tumorigène et mutagène des corticostéroïdes (voir TOXICOLOGIE, Carcinogenèse et Mutagenèse).

Système cardiovasculaire

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

Comme la corticothérapie expose les patients à la rétention sodique ainsi qu'à l'œdème et à la déplétion potassique qui l'accompagnent, on ne doit y avoir recours en présence d'insuffisance cardiaque que si elle s'avère absolument nécessaire, auquel cas il faut faire preuve de prudence. La prudence s'impose également en présence d'hypertension ou d'insuffisance rénale (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

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

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

Système endocrinien et métabolisme

L'administration de corticostéroïdes peut entraîner une suppression de l'axe hypothalamo hypophysosurrénalien (insuffisance corticosurrénale secondaire). Le degré et la durée de cette insuffisance corticosurrénale dépendent de la dose, de la fréquence et du moment de l'administration ainsi que de la durée du traitement. Ce genre d'insuffisance relative peut durer plusieurs mois après l'interruption du traitement; c'est pourquoi, si un épisode de stress survient durant cette période, il peut être nécessaire de reprendre la corticothérapie. La sécrétion minéralocorticoïde pouvant être altérée, il peut s'avérer nécessaire d'administrer conjointement du sel ou un minéralocorticoïde. Par ailleurs, l'arrêt soudain du traitement par des glucocorticoïdes peut provoquer une insuffisance surrénale aiguë d'issue mortelle.

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

Des doses moyennes et élevées de cortisone et d'hydrocortisone peuvent entraîner une hausse de la tension artérielle, une rétention hydrosodée, ainsi qu'une excrétion potassique accrue. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec des dérivés synthétiques, sauf s'ils sont utilisés à fortes doses. Le patient peut devoir restreindre sa consommation de sel et prendre un supplément de potassium. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium. Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire.

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

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

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

Appareil digestif

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

La glucocorticothérapie peut masquer les symptômes d'ulcère gastro-duodéal à tel point que la douleur occasionnée par une perforation ou une hémorragie gastro-duodénale peut être à peine perceptible. Ce type de traitement peut aussi masquer les manifestations de la péritonite ou encore les signes ou symptômes de troubles gastro-intestinaux tels qu'une perforation, une occlusion ou une pancréatite. L'administration concomitante d'AINS, comme l'aspirine (acide acétylsalicylique), et de corticostéroïdes augmente le risque d'ulcères gastro-intestinaux.

Hématologie

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

L'effet des corticostéroïdes est plus marqué chez les patients souffrant de cirrhose.

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

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

Système immunitaire

Les corticostéroïdes peuvent affaiblir le système immunitaire et 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 capacité du médecin à délimiter l'étendue de celle-ci. 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 neutrophiles¹. Ces infections peuvent être légères, mais également graves et parfois mortelles. L'augmentation de la dose de corticostéroïdes accroît le risque de complications infectieuses.

En présence d'infection aiguë, ne pas faire d'injection dans les articulations, les bourses séreuses ni les tendons pour obtenir un effet local.

Les résultats d'études récentes portent à croire qu'il ne faut pas employer de corticostéroïdes en cas de choc septique (indication non approuvée) et indiquent qu'une hausse de la mortalité peut survenir dans certains sous-groupes de patients exposés à un risque élevé (p. ex., créatininémie élevée [$> 2,0$ mg/dL] ou infections secondaires).

Infections fongiques

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

Agents pathogènes particuliers

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

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

De même, les corticostéroïdes devraient être utilisés avec une grande prudence dans les cas d'infestation par *Strongyloïdes* (un nématode) connue ou soupçonnée. Chez ces patients, l'immunosuppression provoquée par les corticostéroïdes peut entraîner une surinfection et la

dissémination de *Strongyloïdes*, la migration massive des larves s'accompagnant souvent d'une grave entérocolite et d'une septicémie à organismes Gram- dont l'issue peut être mortelle.

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

Tuberculose

L'emploi de corticostéroïdes pour le traitement de la tuberculose évolutive doit se limiter aux cas de tuberculose fulminante ou miliaire, pour lesquels le corticostéroïde doit être utilisé conjointement au 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.

Vaccination

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

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

Infections virales

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

Appareil locomoteur

On a observé 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, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux) ou des patients recevant simultanément des anticholinergiques, notamment 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.

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

L'ostéoporose est un effet indésirable courant, mais rarement décelé, associé à l'utilisation prolongée de fortes doses de glucocorticoïdes.

Système nerveux

Les résultats d'une étude multicentrique, comparative avec placebo et à répartition aléatoire sur l'hémisuccinate de méthylprednisolone administré par voie intraveineuse ont indiqué une augmentation de la mortalité rapide (2 semaines) ou tardive (6 mois) chez des patients ayant un traumatisme crânien. Ainsi, les corticostéroïdes à action générale, y compris DEPO-MEDROL, ne sont pas indiqués dans le traitement des traumatismes crâniens et ne devraient donc pas être utilisés à cette fin.

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

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

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

Fonction visuelle

L'emploi des corticostéroïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires postérieures et des cataractes nucléaires (surtout chez l'enfant), une exophtalmie ou une élévation de la pression intraoculaire, ce qui peut se traduire par l'apparition d'un glaucome et d'une éventuelle atteinte du nerf optique. Il peut aussi accroître le risque d'une infection oculaire secondaire d'origine fongique ou virale. Par ailleurs, comme la pression intraoculaire augmente dans certains cas, il faut surveiller ce paramètre chez les patients qui suivent une corticothérapie de plus de 6 semaines.

L'emploi de corticostéroïdes à action générale n'est pas recommandé pour le traitement de la névrite optique et peut même accroître le risque de nouveaux épisodes. Compte tenu du risque de perforation de la cornée, on veillera à utiliser les corticostéroïdes avec prudence chez les patients atteints d'herpès oculaire. On ne doit pas administrer de corticostéroïdes aux patients atteints d'herpès oculaire évolutif.

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

Facultés mentales

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.

L'administration d'une corticothérapie à action générale peut s'accompagner de réactions psychiatriques pouvant être graves. Les symptômes se manifestent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement. La plupart des réactions se résorbent après la réduction de la dose ou l'arrêt du médicament, mais un traitement particulier peut s'avérer nécessaire dans certains cas.

Des effets psychologiques ont été rapportés après l'arrêt du traitement par des corticostéroïdes; la fréquence de telles réactions est inconnue. Patients et aidants doivent être avisés de consulter un médecin advenant tout symptôme psychologique, notamment s'ils soupçonnent la présence de dépression ou d'idées suicidaires. Il faut également les mettre en garde contre l'éventuelle survenue de troubles psychiatriques pendant ou immédiatement après l'ajustement de la dose ou l'arrêt des corticostéroïdes.

Fonction rénale et appareil urinaire

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

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

Hypersensibilité et résistance

Des réactions allergiques sont possibles. De rares réactions cutanées ou anaphylactiques/anaphylactoïdes s'étant manifestées chez des patients soumis à une corticothérapie, il importe de prendre les mesures préventives appropriées, avant l'administration, surtout si le patient a des antécédents d'allergie médicamenteuse.

Fonction sexuelle et reproduction

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

Peau et annexes cutanées

Bien que les cristaux de corticostéroïdes déposés dans le derme suppriment les réactions inflammatoires, leur présence peut provoquer la désintégration d'éléments cellulaires et des modifications biochimiques dans la substance fondamentale du tissu conjonctif. Les rares modifications dermiques et/ou sous dermiques qui en résultent peuvent former un creux au point d'injection.

L'ampleur de la réaction dépend de la dose de corticostéroïde injectée. La régénération est habituellement complète après quelques mois ou une fois tous les cristaux absorbés.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Les corticostéroïdes traversent facilement la barrière placentaire. Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces à des doses équivalentes à la dose recommandée chez l'humain. L'administration de corticostéroïdes à des animaux gravides peut causer des malformations fœtales (fente palatine, malformations du squelette) et un retard de croissance intra-utérin (*voir TOXICOLOGIE, Toxicité sur la reproduction*).

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

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

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

L'alcool benzylique traverse la barrière placentaire.

Femmes qui allaitent :

Les corticostéroïdes excrétés dans le lait maternel peuvent inhiber la croissance des nouveau-nés allaités et perturber la production endogène de glucocorticoïdes chez ces derniers.

Étant donné qu'un nourrisson qui est exposé à un corticostéroïde durant l'allaitement risque d'avoir des réactions indésirables graves, il convient de peser soigneusement les bienfaits et les risques pour déterminer s'il faut soit interrompre l'allaitement, soit abandonner le traitement, en tenant compte de l'importance de ce dernier pour la mère.

Enfants :

L'emploi de suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable est contre-indiqué chez les nourrissons prématurés. L'alcool benzylique, qui est l'un des ingrédients de suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable, a été associé, surtout chez l'enfant, à des effets indésirables graves, notamment à des cas de « syndrome du halètement » chez des nouveau-nés et des nourrissons ayant un faible poids à la naissance, ainsi qu'à des décès. Le « syndrome du halètement » est caractérisé par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique, une respiration haletante et des concentrations élevées d'alcool benzylique et de

métabolites de ce dernier dans le sang et l'urine. Il peut aussi se manifester par une détérioration progressive de l'état neurologique, des convulsions, une hémorragie intracrânienne, des anomalies hématologiques, des ruptures de l'épiderme, une insuffisance hépatique ou rénale, une hypotension, une bradycardie et un collapsus cardiovasculaire. On ignore quelle est la quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner des effets toxiques. Les nourrissons prématurés, les nourrissons ayant un faible poids à la naissance et les patients qui reçoivent de fortes doses (> 90 mg/kg/jour) de corticostéroïdes pourraient être exposés à un risque de toxicité accru. Tout professionnel de la santé qui administre la suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable en concomitance avec d'autres médicaments qui contiennent de l'alcool benzylique doit tenir compte de l'apport quotidien global d'alcool benzylique provenant de toutes ces sources.

Un traitement de longue durée par les glucocorticoïdes en doses quotidiennes fractionnées peut entraîner un retard de croissance chez l'enfant. Ce type de traitement doit donc être réservé aux indications les plus graves. Les enfants peuvent connaître un ralentissement de leur croissance, lequel s'observe à de faibles doses systémiques et en l'absence de signes cliniques de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien. Chez l'enfant, la vitesse de la croissance serait donc un indicateur de l'exposition à des corticostéroïdes à action générale plus sensible que certaines méthodes d'évaluation de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien qui sont utilisées couramment. Afin de réduire au minimum les effets possibles des corticostéroïdes sur la croissance, il faut les employer chez l'enfant à la dose efficace la plus faible.

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

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

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les corticostéroïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

La surveillance des signes et des symptômes éventuels d'une insuffisance corticosurrénale secondaire d'origine médicamenteuse peut devoir se poursuivre jusqu'à un an après l'arrêt d'une corticothérapie prolongée ou par de fortes doses.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients traités par la suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable ou d'autres corticostéroïdes (**fréquence indéterminée**) :

Réactions allergiques : œdème angioneurotique

Système hématopoïétique et lymphatique : leucocytose

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

Peau : acné, dermatite allergique, dessèchement et desquamation de la peau, ecchymoses et pétéchies, œdème périphérique, érythème, hyperpigmentation, hypopigmentation, mauvaise cicatrisation, éruption cutanée, abcès stérile, stries cutanées, suppression des réactions aux tests cutanés, atrophie cutanée, perte de cheveux, urticaire, œdème angioneurotique, prurit, hyperhidrose, réactions au point d'injection et infection au point d'injection. Des cas de sarcome de Kaposi ont été signalés chez des patients sous corticothérapie.

Système endocrinien : diminution de la tolérance aux glucides, état cushingoïde, faciès lunaire, gain pondéral, distribution anormale des graisses corporelles, glycosurie, hirsutisme, hypertrichose, augmentation des besoins en insuline (ou en hypoglycémifiants oraux chez les diabétiques), intolérance au glucose, règles irrégulières, insuffisance hypophysaire (en particulier en cas de stress [p. ex., traumatisme, intervention chirurgicale, maladie]), retard de croissance, syndrome de « retrait stéroïdien », hausse de la calciurie, élévation du taux d'azote uréique dans le sang.

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

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

Appareil digestif : distension abdominale, douleur abdominale, dysfonctionnement intestinal/vésical, nausées, pancréatite, ulcère gastroduodéal (accompagné d'un risque de perforation et d'hémorragie gastroduodéales), perforation intestinale (en particulier chez les patients qui sont atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin), œsophagite ulcéreuse, œsophagite, diarrhée, dyspepsie, hémorragie gastrique, péritonite (il pourrait s'agir du premier

signe ou symptôme évoquant un trouble gastrointestinal comme une perforation, une occlusion ou une pancréatite)

Foie : élévation du taux d'alanine-transaminase, élévation du taux d'aspartate-transaminase, élévation du taux de phosphatases alcalines. Des cas d'hépatomégalie ont également été observés.

Système immunitaire : infections, diminution de la résistance aux infections, infections opportunistes, hypersensibilité au médicament, réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique, suppression des réactions aux tests cutanés

Métabolisme : bilan azoté négatif (dû au catabolisme protéique), dyslipidémie, lipomatose, augmentation de l'appétit (pouvant entraîner un gain pondéral) acidose métabolique.

Appareil locomoteur : ostéonécrose, calcinose (après une injection par voie intra-articulaire ou intralésionnelle), arthropathie neurogène (de type Charcot), atrophie musculaire, faiblesse musculaire, malaise, ostéoporose, fractures pathologiques, poussée inflammatoire consécutive à une injection intra-articulaire, myopathie, rupture de tendons (particulièrement du tendon d'Achille), fractures par tassement des vertèbres, arthralgie, myalgie.

Système nerveux/facultés mentales : convulsions, céphalées, augmentation de la pression intracrânienne (avec oedème papillaire [syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne] survenant en général après l'arrêt du traitement), vertiges, névrite, neuropathie, paresthésie, amnésie, troubles cognitifs, étourdissements, lipomatose épidurale, instabilité émotionnelle, insomnie, sautes d'humeur, modifications de la personnalité, troubles affectifs (labilité affective, humeur dépressive, humeur euphorique, dépendance psychologique, idées suicidaires), troubles psychotiques (manie, délire, hallucination, [aggravation de la] schizophrénie), confusion, troubles psychiatriques, anxiété, comportement anormal, irritabilité.

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

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

Autres : hoquet, fatigue, embolie pulmonaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

substrats de la CYP3A4; certaines d'entre elles agissent sur la biotransformation des glucocorticoïdes par induction (régulation positive) ou inhibition de la CYP3A4.

INHIBITEURS DE LA CYP3A4 – Les médicaments qui inhibent l'activité de la CYP3A4 réduisent habituellement la clairance hépatique et accroissent la concentration plasmatique des substrats de la CYP3A4 (comme la méthylprednisolone). Lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur de la CYP3A4, il convient de réduire la dose de méthylprednisolone pour éviter tout effet toxique.

INDUCTEURS DE LA CYP3A4 – Les médicaments qui induisent l'activité de la CYP3A4 accroissent habituellement la clairance hépatique, d'où une diminution de la concentration plasmatique des substrats de la CYP3A4. Ainsi, lors de l'administration concomitante, il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de méthylprednisolone pour obtenir l'effet escompté.

SUBSTRATS DE LA CYP3A4 – En présence d'un autre substrat de la CYP3A4, la clairance hépatique de la méthylprednisolone peut être modifiée; la posologie doit donc être ajustée en conséquence. Il est possible que les effets indésirables de chacun des médicaments soient plus susceptibles de se manifester au cours d'une administration concomitante.

EFFETS NON TRIBUTAIRES DE LA CYP3A4 – D'autres interactions pouvant survenir durant le traitement par la méthylprednisolone sont décrites dans le tableau suivant.

Interactions médicament-médicament

Classe ou type de médicament – AGENT	Interaction/effet
Antibiotique - ISONIAZIDE	INHIBITEUR de la CYP3A4. De plus, la méthylprednisolone peut augmenter le taux d'acétylation et la clairance de l'isoniazide.
Antibiotique - RIFAMPINE	INDUCTEUR de la CYP3A4
Anticoagulants (oraux)	L'effet de la méthylprednisolone sur les anticoagulants oraux est variable. D'après certains rapports, l'effet des anticoagulants administrés en même temps que des corticostéroïdes peut être accentué ou réduit. Par conséquent, pour assurer l'effet anticoagulant désiré, il faut surveiller les indices de coagulation. L'administration concomitante de corticostéroïdes et de warfarine entraîne généralement une inhibition de la réponse à la warfarine; précisons toutefois que les rapports de cas dont on dispose sont contradictoires. Par conséquent, pour assurer l'effet anticoagulant désiré, il faut surveiller fréquemment les indices de coagulation.
Anticonvulsivants - CARBAMAZÉPINE	INDUCTEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4
Anticonvulsivants - PHÉNOBARBITAL - PHÉNYTOÏNE	INDUCTEURS de la CYP3A4

Classe ou type de médicament – AGENT	Interaction/effet
Anticholinergiques - AGENTS DE BLOCAGE NEUROMUSCULAIRE	Les corticostéroïdes peuvent modifier l'effet des anticholinergiques. 1) Des cas de myopathie aiguë ont été signalés lors de la prise concomitante de fortes doses de corticostéroïdes et d'anticholinergiques, entre autres des agents de blocage neuromusculaire (pour de plus amples renseignements, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur). 2) On a noté une suppression des effets de blocage neuromusculaire du pancuronium et du vécuronium chez des patients sous corticothérapie. On peut s'attendre à une telle interaction lors de l'utilisation de tout agent de blocage neuromusculaire agissant par antagonisme compétitif.
Inhibiteurs de la cholinestérase	Les stéroïdes peuvent réduire les effets des inhibiteurs de la cholinestérase en cas de myasthénie grave. L'emploi concomitant d'un inhibiteur de la cholinestérase et d'un corticostéroïde peut provoquer une faiblesse marquée chez les patients souffrant de myasthénie grave. Lorsque cela est possible, il est conseillé d'interrompre l'administration de l'inhibiteur de la cholinestérase au moins 24 heures avant le début de la corticothérapie.
Antidiabétiques	Étant donné que les corticostéroïdes peuvent augmenter la glycémie, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques.
Antiémétiques - APRÉPITANT - FOSAPRÉPITANT	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la CYP3A4
Antifongiques - ITRACONAZOLE - KÉTOCONAZOLE	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la CYP3A4
Antituberculeux	La concentration sérique de l'isoniazide peut diminuer.
Antiviraux - INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la CYP3A4 1) Les inhibiteurs de la protéase, comme l'indinavir et le ritonavir, peuvent causer une augmentation des concentrations plasmatiques de corticostéroïdes. 2) Les corticostéroïdes peuvent induire la biotransformation des inhibiteurs de la protéase du VIH et, par conséquent, réduire la concentration plasmatique de ces derniers.
Inhibiteurs de l'aromatase - AMINOGLUTÉTHIMIDE	La suppression surrénale induite par l'aminoglutéthimide peut exacerber les changements hormonaux causés par une corticothérapie prolongée. L'aminoglutéthimide peut provoquer la perte de la suppression surrénale causée par la corticothérapie.
Cholestyramine	La cholestyramine peut augmenter la clairance des corticostéroïdes.
Bloqueurs des canaux calciques - DILTIAZEM	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4

Classe ou type de médicament – AGENT	Interaction/effet
Contraceptifs (oraux) - ÉTHINYLESTRADIOL/ NORÉTHINDRONE	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4 Les estrogènes peuvent diminuer la biotransformation hépatique de certains corticostéroïdes, et par voie de conséquence, accentuer les effets de ces derniers.
Glucosides digitaliques	Les patients qui prennent un glucoside digitalique sont exposés à un risque accru d'arythmie associé à l'hypokaliémie.
Immunosuppresseurs - CYCLOSPORINE	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4 1) Compte tenu de l'inhibition réciproque de la biotransformation qui s'opère lorsque la méthylprednisolone et la cyclosporine sont administrées de façon concomitante, il se peut que la concentration plasmatique de l'un ou de l'autre médicament, ou des deux, augmente. Il est par conséquent possible que les manifestations indésirables associées à l'emploi de l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie soient plus susceptibles de se produire. 2) Des convulsions ont été signalées en association avec l'administration concomitante de méthylprednisolone et de cyclosporine. 3) L'emploi concomitant de la cyclosporine et d'un corticostéroïde peut entraîner une intensification de l'activité des deux agents. On a signalé des cas de convulsions à la suite d'un tel traitement concomitant. Étant donné que l'administration concomitante de méthylprednisolone et de cyclosporine produit une inhibition mutuelle de la biotransformation de ces médicaments, il est possible que les effets indésirables associés à l'utilisation de ces médicaments en monothérapie soient plus susceptibles de se produire.
Immunosuppresseurs - CYCLOPHOSPHAMIDE - TACROLIMUS	SUBSTRATS de la CYP3A4
Kétoconazole	Il a été rapporté que le kétoconazole entraîne une diminution notable de la biotransformation de certains corticostéroïdes (pouvant atteindre 60 %); par conséquent, le risque d'effets indésirables associés aux corticostéroïdes devient plus important.
Macrolides - CLARITHROMYCINE - ÉRYTHROMYCINE	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la CYP3A4 On a constaté que les antibiotiques de la famille des macrolides causent une diminution importante de la clairance des corticostéroïdes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibiteurs des enzymes hépatiques).
Macrolides - TROLÉANDOMYCINE	INHIBITEUR de la CYP3A4 On a constaté que les antibiotiques de la famille des macrolides causent une diminution importante de la clairance des corticostéroïdes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibiteurs des enzymes hépatiques).

Classe ou type de médicament – AGENT	Interaction/effet
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) - AAS (acide acétylsalicylique) à forte dose	<p>1) Les hémorragies et les ulcères digestifs pourraient être plus fréquents lorsqu'on administre en concomitance des corticostéroïdes et des AINS.</p> <p>2) La méthylprednisolone peut augmenter la clairance de l'AAS utilisé à dose élevée. Il s'ensuit une diminution des concentrations sériques de salicylate pouvant entraîner un accroissement du risque de toxicité des salicylates lors du retrait de la méthylprednisolone.</p> <p>3) La prise concomitante d'AAS (ou d'un autre AINS) et d'un corticostéroïde augmente le risque de manifestations indésirables gastro-intestinales. L'AAS doit être utilisé avec précaution en association avec les corticostéroïdes chez les patients souffrant d'hypoprothrombinémie. Une accélération de la clairance des salicylates peut survenir lors de l'administration concomitante de corticostéroïdes.</p>
Agents provoquant une déplétion potassique	Il faut surveiller de près les patients sous corticostéroïdes qui prennent également des agents provoquant une déplétion potassique (p. ex., amphotéricine B, diurétiques) afin de déceler l'apparition éventuelle d'une hypokaliémie. Il existe également un risque accru d'hypokaliémie lors de l'administration de corticostéroïdes en concomitance avec de l'amphotéricine B, de la xanthine ou des agonistes des récepteurs bêta ₂ . On a rapporté des cas d'hypertrophie du cœur et d'insuffisance cardiaque par suite de l'emploi concomitant d'amphotéricine B et d'hydrocortisone.
Vaccins	Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, la réponse immunitaire aux anatoxines ainsi qu'aux vaccins vivants ou inactivés peut être moins importante en raison de l'inhibition de la réaction des anticorps. Les corticostéroïdes peuvent également potentialiser la réplication de certains micro-organismes présents dans les vaccins vivants atténués. Si possible, il est conseillé de reporter l'administration de vaccins et d'anatoxines jusqu'à ce que la corticothérapie soit terminée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections et Vaccination).

Interactions médicament-aliment

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les corticostéroïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

Effets du médicament sur le mode de vie

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP est offert en deux préparations, une qui contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation et l'autre qui contient du chlorure de myristyl-gamma-picolinium (CMGP).

La préparation de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP qui contient de l'alcool benzylique peut servir à l'administration de doses multiples. Soulignons toutefois que le prélèvement de doses multiples de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP est déconseillé pour les injections par voie intra-articulaire.

Avant de prélever des doses multiples de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP contenant de l'alcool benzylique, il faut prendre des précautions particulières pour éviter toute contamination. Les fioles sont stériles, mais le prélèvement de doses multiples peut entraîner une contamination si la technique employée n'est pas parfaitement aseptique. L'utilisation de seringues et d'aiguilles stériles jetables s'impose. Lors de l'utilisation de fioles à doses multiples, il faut prendre des précautions particulières pour éviter de contaminer la solution. On recommande d'utiliser une solution de povidone iodée ou un produit semblable pour nettoyer le bouchon de la fiole avant d'aspirer la solution.

La préparation Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP qui contient du CMGP ne doit pas servir à l'administration de doses multiples. Après l'administration de la dose voulue, jeter tout reste de suspension.

Vu le risque d'incompatibilité physique, Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP ne doit pas être dilué ni mélangé à d'autres solutions. Les suspensions destinées à la voie parentérale doivent être examinées avant d'être administrées, dans la mesure où le produit et le contenant le permettent, pour s'assurer de l'absence de particules étrangères et de décoloration. Afin de réduire au minimum la fréquence d'atrophie dermique ou sous-dermique, il faut prendre soin de ne pas dépasser les doses recommandées. Dans la mesure du possible, il est préférable de faire plusieurs petites injections dans la zone de la lésion. Lors d'injections intra-articulaires ou intramusculaires, il faut veiller à ne pas introduire de médicament, ni provoquer de fuite, dans le derme. Éviter d'injecter le produit dans le muscle deltoïde, à cause du risque élevé d'atrophie sous-cutanée.

La prudence est aussi de rigueur en présence d'insuffisance rénale, d'hypertension, d'ostéoporose et de myasthénie grave, et ce, peu importe si les corticostéroïdes sont utilisés comme traitement direct ou comme adjuvant.

Certaines situations peuvent nécessiter un réglage de la posologie :

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

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

Personnes âgées :

En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et amorcer le traitement au début de la gamme posologique, de façon à tenir compte de la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, d'ostéoporose, de rétention hydrique (laquelle peut entraîner une hypertension) et d'une affection concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Posologie recommandée et réglage posologique

A. Administration en vue d'obtenir un effet local

Le traitement par Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP peut soulager les symptômes, mais ne guérit pas l'affection et n'a aucun effet sur la cause de l'inflammation. L'hormonothérapie doit être utilisée comme adjuvant au traitement habituel.

- 1. Polyarthrite rhumatoïde et arthrose :** La dose de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP pour injection intra-articulaire dépend de la taille de l'articulation et varie selon la gravité de l'affection. Dans les cas chroniques, on peut renouveler les injections à intervalles variant de 1 à 5 semaines ou plus, selon le degré de soulagement obtenu après la première injection. Les doses indiquées dans le tableau ci-dessous peuvent servir de guide :

Taille de l'articulation	Exemples	Intervalle posologique
Grosse	Genou Cheville Épaule	De 20 à 80 mg
Moyenne	Coude Poignet	De 10 à 40 mg
Petite	Métacarpo-phalangienne Inter-phalangienne Sterno-claviculaire Acromio-claviculaire	De 4 à 10 mg

Méthode : Il est recommandé d'examiner l'articulation touchée avant de procéder à l'injection intra-articulaire. Pour obtenir un effet anti-inflammatoire maximal, il importe d'injecter le produit dans la cavité synoviale. Avec les mêmes précautions d'asepsie que pour une ponction lombaire, introduire rapidement dans la cavité synoviale une aiguille stérile de calibre 20 à 24 (montée sur une seringue vide). L'infiltration de procaïne n'est pas obligatoire. L'aspiration de quelques gouttes de synovie dans la seringue prouve que l'aiguille a bien pénétré la cavité articulaire.

Le point d'injection de chaque articulation est l'endroit où la cavité synoviale est au niveau le plus superficiel et est le plus dépourvue de gros vaisseaux et de nerfs. En laissant l'aiguille en place, remplacer la seringue d'aspiration par une autre contenant la dose choisie de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP. Effectuer

une deuxième aspiration légère pour s'assurer que l'aiguille est bien restée dans la cavité synoviale, puis injecter le produit. Une fois l'injection terminée, procéder à quelques mouvements de l'articulation pour faciliter le mélange de la synovie et du médicament. Recouvrir ensuite le point d'injection d'un petit pansement stérile.

L'injection intra-articulaire peut se faire dans les genoux, les chevilles, les poignets, les coudes, les épaules, les phalanges et les hanches. Comme il est parfois difficile d'introduire l'aiguille dans l'articulation de la hanche, il faut prendre garde de ne pas transpercer les gros vaisseaux sanguins de cette région. Les articulations qui ne conviennent pas à l'injection sont celles qui sont inaccessibles du point de vue anatomique, comme les articulations de la colonne vertébrale et celles qui n'ont pas de cavité synoviale, telles les articulations sacro-iliaques. Les échecs thérapeutiques sont, la plupart du temps, attribuables au fait qu'on n'a pas pénétré dans la cavité synoviale. L'injection dans les tissus environnants ne donne que peu de résultats bénéfiques, voire aucun. Si, par contre, le traitement échoue même quand la pénétration dans la cavité synoviale est confirmée par l'aspiration de synovie, il est généralement inutile de renouveler l'injection.

Après une corticothérapie par voie intra-articulaire, il importe de ménager l'articulation ayant bénéficié d'une amélioration symptomatique, pour ne pas causer une détérioration de l'articulation et contrecarrer les effets bénéfiques du traitement.

Ne pas faire d'injection dans une articulation instable (voir CONTRE-INDICATIONS). Des injections intra-articulaires répétées peuvent parfois causer une instabilité. On conseille, dans certains cas, d'effectuer un suivi radiographique pour déceler la détérioration.

Si l'on utilise un anesthésique local avant l'injection de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, lire attentivement la notice d'emballage de l'anesthésique et prendre toutes les précautions nécessaires.

2. **Bursite:** Préparer un champ stérile dans la région de l'injection et faire une papule à cet endroit à l'aide d'une solution à 1 % de chlorhydrate de procaïne. Introduire dans la bourse séreuse une aiguille de calibre 20 à 24, montée sur une seringue vide, et aspirer quelques gouttes de synovie. En laissant l'aiguille en place, enlever la seringue ayant servi à l'aspiration et la remplacer par une petite seringue contenant la dose requise de suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP. Une fois l'injection terminée, retirer l'aiguille et appliquer un petit pansement stérile sur la région.
3. **Divers : kyste synovial, tendinite, épicondylite :** Pour le traitement d'affections comme la tendinite et la ténosynovite, il importe d'injecter avec précaution la suspension dans la gaine plutôt que dans le corps du tendon. Celui-ci se palpe facilement quand il est étiré. Pour le traitement d'affections comme l'épicondylite, délimiter avec précision la région la plus sensible et y infiltrer la suspension. Pour les kystes des gaines tendineuses, injecter la suspension directement dans le kyste. Dans

bon nombre de cas, il suffit d'une seule injection pour réduire de façon marquée le volume du kyste et, parfois, le faire disparaître.

Les précautions habituelles d'asepsie doivent être observées pour chaque injection.

Pour le traitement des divers troubles des tendons et des bourses séreuses cités précédemment, la dose varie de 4 à 30 mg, selon l'affection. Dans le cas d'affections récurrentes ou chroniques, des injections répétées peuvent être nécessaires.

- 4. Injections en vue d'obtenir un effet local dans les dermatoses :** Après un nettoyage minutieux de la région, au moyen d'un antiseptique approprié, comme l'alcool à 70 %, injecter dans la lésion une dose de 20 à 60 mg de méthylprednisolone.

Pour les lésions étendues, il peut être nécessaire de fractionner la dose totale en plusieurs injections locales de 20 à 40 mg. Éviter d'injecter une dose de médicament suffisante pour causer un blêmissement de la peau, car cela risque d'entraîner la formation d'une petite escarre. Le traitement comprend généralement de 1 à 4 injections, séparées par un intervalle qui varie selon le type de lésion et la durée de l'amélioration obtenue après la première injection.

B. Administration en vue d'obtenir un effet général

La dose employée par voie intramusculaire dépend de l'affection à traiter. Pour obtenir un effet prolongé, la dose hebdomadaire à injecter en 1 seule fois, par voie intramusculaire, se calcule en multipliant par 7 la dose orale quotidienne.

Il importe d'individualiser la posologie selon la gravité de l'état et la réponse du patient au traitement. Pour les nourrissons et les enfants, il faut réduire les doses recommandées chez l'adulte; toutefois, la posologie doit être régie par la gravité de l'état plutôt que par l'adhérence stricte aux normes posologiques adaptées selon l'âge et le poids corporel du patient.

Lorsque le médicament a été administré pendant quelques jours déjà, il faut diminuer la dose ou cesser le traitement progressivement. Lorsque les malades chroniques entrent en période de rémission spontanée, cesser le traitement. Au cours d'un traitement prolongé, il importe d'effectuer, à intervalles réguliers, les analyses de laboratoire habituelles : analyse d'urine, glycémie 2 heures après un repas, tension artérielle, poids corporel et radiographie thoracique. Dans le cas des patients ayant des antécédents d'ulcère ou de dyspepsie sérieuse, effectuer une radiographie des voies digestives supérieures.

Si l'affection à traiter est accompagnée de symptômes de stress, il faut augmenter la dose du corticostéroïde. Pour obtenir rapidement un effet hormonal maximal, l'administration intraveineuse de succinate sodique de méthylprednisolone très soluble est indiquée.

Affection	Dose	Commentaires
Syndrome génito-surrénal	Une seule injection intramusculaire de 40 mg, toutes les 2 semaines, peut suffire	
Polyarthrite rhumatoïde	Posologie d'entretien variant de 40 à 120 mg par semaine, par voie intramusculaire	
Lésions dermatologiques (corticothérapie générale)	Dose intramusculaire de 40 à 120 mg par semaine, pendant 1 à 4 semaines	
Dermatite aiguë grave, due au sumac vénéneux (herbe à puce)	Une seule dose intramusculaire de 80 à 120 mg	Un soulagement peut être obtenu de 8 à 12 heures après l'injection
Eczéma de contact chronique	Dose intramusculaire de 40 à 120 mg, répétée tous les 5 à 10 jours, si nécessaire	
Dermatite séborrhéique	Dose hebdomadaire de 80 mg	Peut suffire pour maîtriser la dermatite
Patients asthmatiques	Dose intramusculaire de 80 à 120 mg	Peut apporter un soulagement en 6 à 48 heures, et ce soulagement peut durer plusieurs jours à 2 semaines
Rhinite allergique (rhume des foins)	Dose intramusculaire de 80 à 120 mg	Peut soulager les symptômes en 6 heures, et ce soulagement peut durer de quelques jours à 3 semaines
Poussées de sclérose en plaques	Des doses quotidiennes de 200 mg de prednisolone, pendant 1 semaine, suivies d'une dose de 80 mg tous les 2 jours, pendant 1 mois, se sont révélées efficaces	4 mg de méthylprednisolone correspondant à 5 mg de prednisolone

SURDOSAGE

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

La méthylprednisolone est dialysable.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable est une suspension aqueuse stérile d'acétate de méthylprednisolone, un glucocorticoïde de synthèse. Il a un effet anti-inflammatoire, immunosuppresseur et antiallergique puissant et prolongé. La suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable peut être administrée par voie intramusculaire pour une action générale prolongée et *in situ* pour un traitement local. L'activité prolongée de la suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable s'explique par la libération lente de la substance active.

Pharmacocinétique

Absorption : Dans le cadre d'une étude interne menée auprès de huit volontaires, on a déterminé les caractéristiques pharmacocinétiques d'une dose intramusculaire unique de 40 mg de la suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable. La moyenne des concentrations plasmatiques maximales observées chez chacun des sujets s'est établie à $14,8 \pm 8,6$ ng/mL, le temps moyen écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) chez chacun des sujets, à $7,25 \pm 1,04$ heures et l'aire sous la courbe (ASC) moyenne, à $1354,2 \pm 424,1$ ng/mL x h (jour 1-21).

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

Biotransformation : Chez l'humain, la méthylprednisolone est transformée dans le foie en métabolites inactifs, dont les principaux sont la 20 α -hydroxyméthylprednisolone et la 20 β -hydroxyméthylprednisolone. La biotransformation hépatique est essentiellement tributaire de la CYP3A4. (Voir la liste des interactions médicamenteuses découlant de la biotransformation par la CYP3A4 sous INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.)

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

Excrétion : La demi-vie d'élimination moyenne de la méthylprednisolone totale est de l'ordre de 1,8 à 5,2 heures. La clairance totale est d'environ 5 à 6 mL/min/kg.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15°C et 30°C. Protéger de la lumière. Protéger du gel.

Agiter vigoureusement jusqu'à la dispersion totale de la suspension avant l'utilisation. Jeter toute portion inutilisée des fioles multidose 28 jours après ponction initiale.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de la suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, 40 mg/mL, formulation multidose, contient : Acétate de méthylprednisolone 40 mg, 29,1 mg polyéthylène glycol-3350, alcool benzylique 9,16 mg comme agent de conservation, 1,94 mg polysorbate-80, phosphate sodique monobasique 6,8 mg, phosphate sodique dibasique 1,42 mg, chlorure de sodium pour tonicité, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, au besoin, pour ajustement du pH et eau pour injection.

La suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP 40 mg/mL, formulation multidose, est disponible dans des fioles claires multidoses de 2 mL boîtes de 5, ainsi que dans des fioles claires multidoses de 5 mL boîtes de 5.

Chaque mL de la suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, 80 mg/mL, formulation multidose, contient: Acétate de méthylprednisolone 80 mg, 28,2 mg polyéthylène glycol-3350, alcool benzylique 8,88 mg comme agent de conservation, 1,88 mg polysorbate-80, phosphate sodique monobasique 6,59 mg, phosphate sodique dibasique 1,37 mg, chlorure de sodium pour tonicité, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, au besoin, pour ajustement du pH et eau pour injection.

La suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP 80 mg/mL, formulation multidose, est disponible dans des fioles claires de 5 mL boîte de 1.

Chaque mL de la suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, 40 mg/mL, formulation sans agent de conservation, contient: Acétate de méthylprednisolone 40 mg, 29 mg polyéthylène glycol-3350, chlorure de myristyl-gamma-picolinium 0,19 mg, chlorure de sodium pour tonicité, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, au besoin, pour ajustement du pH et eau pour injection.

La suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP 40 mg/mL, formulation sans agent de conservation, est disponible dans des fioles claires à usage unique de 1mL, boîtes de 10. Jeter toute portion inutilisée.

Chaque mL de la suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, 80 mg/mL, formulation sans agent de conservation, contient: Acétate de méthylprednisolone 80 mg, 28 mg polyéthylène glycol-3350, chlorure de myristyl-gamma-picolinium 0,19 mg, chlorure de sodium pour tonicité, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, au besoin, pour ajustement du pH et eau pour injection.

La suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP 80 mg/mL, formulation sans agent de conservation, est disponible dans des fioles claires à usage unique de 1 mL, boîtes de 5. Jeter toute portion inutilisée.

Bouchons sans latex : Les bouchons ne contiennent aucun caoutchouc naturel sec.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

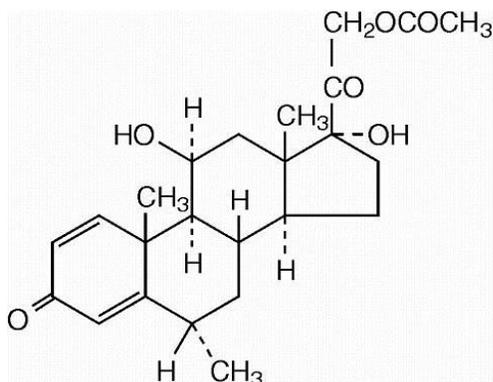
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom pharmacologique : Acétate de méthylprednisolone

Nom chimique :
1) Pregna-1,4-diène-3,20,dione,21-(acétyloxy)-11,17-dihydroxy-6-méthyl-(6 α ,11 β)
2) 11 β ,17,21-Trihydroxy-6 α -méthylpregna-1,4-diène-3,20-dione 21-acétate.

Formule structurale :



Formule moléculaire : $C_{24}H_{32}O_6$

Poids moléculaire : 416.51 g/mol

Propriétés physicochimiques : L'acétate de méthylprednisolone est le dérivé 6-méthyl de la prednisolone. Il s'agit d'une poudre cristalline inodore blanche ou blanchâtre qui fond entre 205 et 208°C avec faible décomposition. Il est soluble dans le dioxane, peu soluble dans l'acétone, l'alcool, le chloroforme, le méthanol, et légèrement soluble dans l'éther. Il est pratiquement insoluble dans l'eau. Son coefficient de partage est $c \log P = 1.467$.

TOXICOLOGIE

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

Carcinogénèse

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

Mutagenèse

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

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

embryofœtale (augmentation du nombre de résorptions, par exemple) et de retard de croissance intra-utérin.

RÉFÉRENCES

1. Fekety R. Infections associated with corticosteroids and immunosuppressive therapy. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders Company 1992;1050-1.
2. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of Infectious complications in patients taking glucocorticoids. Rev Infect Dis 1989;11(6):954-63.
3. Pfizer Canada Inc. Monographie de Produit : DEPO-MEDROL® (suspension injectable d'acétate de méthylprednisolone, USP), Suspension injectable dosée à 20 mg/mL, 40 mg/mL et 80 mg/mL Control No.: 213592. Date de révision: 3 Mai 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**PrSUSPENSION D'ACÉTATE DE MÉTHYLPREDNISOLONE INJECTABLE USP
40 mg/mL et 80 mg/mL**

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'homologation de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable 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 :

Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP est utilisé dans le traitement de divers types d'allergie ou d'inflammation.

Les effets de ce médicament :

Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP contient une hormone corticostéroïde qui diminue la réponse immunitaire de l'organisme en réaction à certaines maladies et réduit l'inflammation.

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

Vous ne devez pas recevoir Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP si :

- vous êtes allergique à l'acétate de méthylprednisolone ou à n'importe quel autre stéroïde, ou encore à n'importe quel autre ingrédient de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP;
- vous avez une infection fongique;
- vous avez une maladie du sang appelée purpura thrombopénique idiopathique (nombre insuffisant de plaquettes), si Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP est administré par voie intramusculaire;
- vous avez reçu un vaccin vivant ou un vaccin vivant atténué;
- vous avez une maladie virale y compris la vaccine (cowpox), la varicelle (picote) et les infections de l'œil par le virus de l'herpès;
- vous avez une articulation instable, lorsque Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP est injecté dans une articulation.

Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP ne doit pas être injectée dans une veine ou dans votre colonne vertébrale.

La préparation Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP qui contient de l'alcool benzylique ne doit pas être administrée aux nourrissons prématurés. Toutefois, la préparation Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP qui contient du chlorure de myristyl-gamma-picolinium peut être utilisée chez cette population.

L'ingrédient médicamenteux est :

Acétate de méthylprednisolone

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chaque mL de suspension stérile aqueuse de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, formulation multidose, contient : polyéthylène glycol-3350, alcool benzylique comme agent de conservation, polysorbate-80, phosphate sodique monobasique, phosphate sodique dibasique, chlorure de sodium pour tonicité, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, au besoin, pour ajustement du pH et eau pour injection.

Chaque mL de suspension stérile aqueuse de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, formulation sans agent de conservation, contient: polyéthylène glycol-3350, chlorure de myristyl-gamma-picolinium, chlorure de sodium pour tonicité, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, au besoin, pour ajustement du pH et eau pour injection.

La présentation :

Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP se présente en deux préparations différentes :

- 1) Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, formulation multidose :
 - dose de 40 mg/mL offerte en fioles de 2 mL emballée dans des boîtes de 5, et en fioles de 5 mL emballée dans des boîtes de 5.
 - Dose de 80 mg/mL offerte en fioles de 5 mL emballée dans des boîtes de 1.
- 2) Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, formulation sans agent de conservation :
 - dose de 40 mg/mL offerte en fioles de 1 mL emballée dans des boîtes de 10.
 - Dose de 80 mg/mL offerte en fioles de 1 mL emballée dans des boîtes de 5.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

On déconseille d'injecter la préparation Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP contenant de l'alcool benzylique dans l'articulation ou la cavité synoviale.

Dans les circonstances suivantes, consultez votre médecin avant de recevoir Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP :

- infection (herpès simplex, varicelle, tuberculose, infection par un parasite [nématode])

- infarctus du myocarde (crise cardiaque) récent
- trouble thromboembolique (trouble hémorragique ou trouble de la coagulation)
- os fragiles (ostéoporose)
- hypertension (haute pression)
- rétention d'eau (œdème)
- crises convulsives (convulsions)
- problème de thyroïde
- douleur ou faiblesse musculaire (par exemple, myasthénie)
- cancer de la peau (sarcome de Kaposi)
- problème cardiaque, comme l'insuffisance cardiaque
- maladie de l'œil comme le glaucome, les cataractes ou une infection par le virus de l'herpès
- maladie des reins
- maladie du foie comme la cirrhose
- troubles mentaux ou troubles de l'humeur (comme la dépression)
- problèmes d'estomac ou d'intestins (ulcère, colite ulcéreuse)
- faible taux de potassium ou de calcium
- maladie de Cushing (causée par un excès de cortisol, une hormone)
- réponse immunitaire faible
- taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- sclérose systémique, une maladie causée par une production excessive par l'organisme d'une protéine appelée collagène

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, dentaire ou autre, mentionnez au médecin, au dentiste ou à l'anesthésiste que vous recevez Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, pensez que vous êtes enceinte ou essayez de le devenir, informez-en votre médecin, car Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP pourrait nuire à la croissance du bébé.

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

Enfants

Les corticostéroïdes peuvent perturber la croissance chez l'enfant.

La préparation Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP contenant de l'alcool benzylique est déconseillée chez les nourrissons, car cet agent de conservation a été associé à un « syndrome de halètement » potentiellement mortel.

INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de recevoir Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, il faut mentionner au médecin tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre (sans ordonnance) et les produits naturels ou à base de plantes médicinales. Les produits ci-dessous pourraient

interagir avec Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP :

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

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP.

Conduite automobile et utilisation de machines : Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP peut causer des étourdissements, des vertiges, des troubles visuels et de la fatigue. Si vous éprouvez ces effets secondaires, il faut éviter de conduire et d'utiliser des machines.

UTILISATIONS APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP vous sera administré par un professionnel de la santé, par injection intra-articulaire (dans l'articulation ou la cavité synoviale) ou intramusculaire (dans un muscle). La dose dépendra du trouble dont vous souffrez et de sa gravité.

Une fois que votre état se sera amélioré, la dose sera réduite graduellement.

Le traitement par Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP ne doit pas être interrompu brusquement.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, et ce, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP peut entraîner des effets indésirables, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP 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.

Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP peut également entraîner les effets indésirables suivants :

Réactions allergiques :

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

Maladies cardiovasculaires :

- insuffisance cardiaque
- crise cardiaque
- arythmie (battements irréguliers du cœur)
- élévation ou baisse de la pression sanguine
- caillots de sang
- thrombophlébite (inflammation des veines)

Problèmes de peau :

- amincissement et fragilisation de la peau
- mauvaise cicatrisation des plaies
- enflure
- ecchymoses (bleus sur la peau causés par la rupture de

- petits vaisseaux sanguins)
- pétéchies (points rouges sur la peau contenant du sang)
- vergetures
- peau sèche et squameuse (qui pèle)
- éruption cutanée
- rougeur
- démangeaisons
- acné
- augmentation de la transpiration
- réaction au point d'injection
- éclaircissement ou assombrissement d'une région de la peau
- abcès
- suppression des réactions aux tests cutanés
- perte de cheveux

Troubles du système endocrinien et du métabolisme :

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

Troubles digestifs :

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

Troubles sanguins

- augmentation anormale du nombre de globules blancs
- augmentation anormale du taux de cholestérol ou de triglycérides

Problèmes de foie :

- augmentation du volume du foie

Atteinte des os et des muscles :

- perte de masse musculaire
- faiblesse des muscles
- douleur musculaire

- malaise (sensation de gêne généralisée)
- ostéoporose
- fractures pathologiques
- fractures par tassement des vertèbres
- rupture de tendons, particulièrement du tendon d'Achille
- arthropathie neurogène (dite de Charcot)
- douleur et inflammation des tissus situés à proximité du point d'injection
- douleur aux articulations

Troubles neurologiques :

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

Troubles oculaires :

- cataractes
- élévation de la pression intraoculaire
- glaucome
- exophtalmie (yeux exorbités)
- cécité (perte totale de la vue)

Troubles psychiatriques :

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

Troubles de l'appareil reproducteur/troubles sexuels :

- règles irrégulières
- augmentation ou diminution du nombre de spermatozoïdes et de la motilité de ceux-ci

Autres :

- hoquet, fatigue, irritabilité, enflure

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez IMMÉDIATEMENT un médecin
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Hémorragie ou perforation d'un ulcère : douleur à l'estomac, saignement de l'anus, selles noires ou taches de sang dans les selles et/ou vomissement de sang			√
Réactivation de la tuberculose* : toux accompagnée de crachements de sang ou douleur à la poitrine			√
Réaction allergique grave : éruption cutanée, démangeaisons et/ou enflure (surtout de la face, de la langue et de la gorge), étourdissements sévères et difficulté à respirer			√
Signes d'infection : fièvre, toux ou mal de gorge persistant, douleur au moment d'uriner, douleur ou écoulement oculaire		√	
Hypertension (maux de tête ou sensation de malaise général)		√	
Battements de cœur rapides, irréguliers ou très forts		√	
Enflure		√	
Crampes et spasmes		√	
Altération de la vision		√	
Envies plus fréquentes de boire ou d'uriner		√	
Variations de l'état mental ou de l'humeur : sautes d'humeur, dépression, idées suicidaires, agitation, anxiété		√	
Douleur aux tendons			√
Douleur aux os ou aux articulations			√
Tendance à faire des ecchymoses (bleus) ou à saigner			√
Douleur, rougeur ou enflure au point d'injection	√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez IMMÉDIATEMENT un médecin
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Amincissement de la peau	√		
Mauvaise cicatrisation des plaies	√		
Pousse inhabituelle des cheveux ou des poils	√		
Renouvellement anormal de la peau (nodules ou taches rouges, violets, bruns ou noirs pouvant être surélevés)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le produit entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Protégez contre le gel.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Agiter vigoureusement jusqu'à la dispersion totale de la suspension avant l'utilisation. Jeter toute portion inutilisée des fioles multidoses 28 jours après ponction initiale.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Suspension d'acétate de méthylprednisolone injectable USP vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada, [le site Web Sandoz Canada Inc.](#) www.sandoz.ca ou en téléphonant au 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :
145, Jules-Léger
Boucherville, (Québec), Canada
J4B 7K8

ou par courriel à :
medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 20 Juillet 2018