

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrTaro-Methylprednisolone Injection**

Suspension injectable d'acétate de méthylprednisolone

Suspension, 40 mg/mL et 80 mg/mL, pour intramusculaire, intra-synovial,  
utilisation intralésionnelle et intra-articulaire

USP

Glucocorticoïde

Taro Pharmaceuticals Inc.  
130 East Drive  
Brampton (Ontario)  
Canada L6T 1C1

Date d'autorisation initiale :  
14 juillet 2021  
Date de révision :  
01 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280175

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">4.1 Considérations posologiques</a>	2024-04
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme</a>	2024/04

### Table des matières

**Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.**

MONOGRAPHIE .....	1
MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....	2
Table des matières .....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1. INDICATIONS .....	4
1.1 Enfants .....	6
1.2 Personnes âgées .....	6
2 CONTRE-INDICATIONS.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	7
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustements posologiques .....	8
5 SURDOSAGE.....	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOTION ET CONDITIONNEMENT .....	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	12
7.1 Populations particulières.....	19
7.1.1 Femmes enceintes.....	19
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	20
7.1.3 Enfants : .....	20
7.1.4 Personnes âgées.....	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	21
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.3 Interactions médicament-comportement .....	23
9.4 Interactions médicament-médicament .....	24

9.5 Interactions médicament-aliment.....	27
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	27
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	28
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
10.1 Mode d'action.....	28
10.2 Pharmacodynamie.....	28
10.3 Pharmacocinétique.....	28
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	29
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	30
14 ÉTUDES CLINIQUES.....	30
14.1 Études de biodisponibilité comparatives.....	30
15 MICROBIOLOGIE.....	31
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	31
17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI.....	32
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	33

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1. INDICATIONS**

Taro-Méthylprednisolone Injection (suspension injectable acétate de méthylprednisolone) est indiqué pour :

#### **A. ADMINISTRATION INTRAMUSCULAIRE**

Lorsque le traitement oral 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 Taro-Méthylprednisolone Injection (acétate de méthylprednisolone) 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 sévère (syndrome de Stevens-Johnson), dermatite exfoliatrice, dermatite herpétiforme bulleuse, dermatite séborrhéique sévère, psoriasis sévère, mycose fongoïde.

## **5. États allergiques**

Pour maîtriser des états allergiques sévères ou invalidants, réfractaires aux tentatives appropriées de traitement traditionnel : asthme bronchique, eczéma de contact, dermatite atopique, maladie sérique, 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 sévères de l'œil, aiguës et chroniques : zona ophtalmique, iritis, iridocyclite, chorioretinite, 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. 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-ARTICULAIRE OU DANS LES TISSUS MOUS** (y compris les tissus périarticulaires et les séreuses) (VOIR [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'administration de Taro-Méthylprednisolone Injection est indiquée comme traitement adjuvant de courte durée pour aider le patient à surmonter une crise 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**

Taro-Méthylprednisolone Injection est indiqué pour injection dans les lésions dans les cas suivants : chéloïdes, lésions inflammatoires hypertrophiques, infiltrées et localisées : lichen plan, plaques psoriasiques, granulome annulaire et névrodermite circonscrite, lupus érythémateux discoïde, nécrose lipoïdique des diabétiques, pelade.

Taro-Méthylprednisolone Injection peut aussi être utile pour traiter les tumeurs kystiques d'une aponévrose ou d'un tendon (ganglions).

**1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité suspension injectable de acétate de méthylprednisolone ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (voir [3 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système nerveux](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

**1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

**2 CONTRE-INDICATIONS**

Taro-Méthylprednisolone Injection est contre-indiqué :

- chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du produit (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- 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 : la préparation Taro-Méthylprednisolone Injection qui contient du chlorure de myristyl-gamma-picolinium peut être employée chez cette population.

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

Taro-Méthylprednisolone Injection est offert en une préparation qui contient du chlorure de myristyl-gamma-picolinium (CMGP).

La préparation Taro-Méthylprednisolone Injection qui contient du CMGP est offerte en fioles à usage unique de 1 mL et 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, Taro-Méthylprednisolone Injection 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 Taro-Méthylprednisolone Injection dosages 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.

## **4.2 Posologie recommandée et ajustements posologiques**

### **A. ADMINISTRATION EN VUE D'OBTENIR UN EFFET LOCAL**

Le traitement par Taro-Methylprednisolone Injection 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 Taro-Methylprednisolone Injection 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.

<b>Taille de l'articulation</b>	<b>Exemples</b>	<b>Gamme posologique</b>
Grosse	Genou Cheville Épaule	De 20 à 80 mg
Moyenne	Coude Poignet	De 10 à 40 mg
Petite	Métacarpophalangienne Interphalangienne Sterno-claviculaire Acromio-claviculaire	De 4 à 10 mg

**Méthode :** 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 procaine 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 Taro-



Methylprednisolone Injection. 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 [2 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 Taro-Methylprednisolone Injection, 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 Taro-Methylprednisolone Injection. 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 Taro-Methylprednisolone Injection.

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.

<b>Affection</b>	<b>Dose</b>	<b>Commentaires</b>
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 sévère, 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

## 5 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 sévère nécessitant une corticothérapie continue, on peut réduire la posologie du corticostéroïde, pourvu que cet ajustement soit temporaire.

La méthylprednisolone est dialysable.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOTION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur /composition	Ingrédients non médicinaux
intramusculaire, intra-synovial, intralésionnel et intra-articulaire	40 mg/mL 80 mg/mL  suspension injectable	Chlorure de myristyl-gamma-picolinium, polyéthylèneglycol 3350 et chlorure de sodium

La préparation Taro-Methylprednisolone Injection qui contient du chlorure de myristyl-gamma-picolinium se présente dans les formats suivants :

teneur de 40 mg/mL offerte en fiole de 1 mL et emballée dans des boîtes contenant 10 fioles;  
teneur de 80 mg/mL offerte en fiole de 1 mL et emballée dans des boîtes contenant 5 fioles.

Composition par mL :

Acétate de méthylprednisolone	40 mg	80 mg
Polyéthylèneglycol 3350	29 mg	28 mg
Chlorure de myristyl-gamma-picolinium	0,19 mg	0,19 mg
Chlorure de sodium ajouté pour ajuster la tonicité	9 mg	9 mg

Au besoin, on a ajusté le pH des deux préparations Taro-Methylprednisolone Injection avec de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique. Le pH du produit fini demeure dans les limites spécifiées dans la pharmacopée des États-Unis (USP), soit de 3,0 à 7,0.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

L'administration de Taro-Methylprednisolone Injection ne doit se faire que par les voies mentionnées à la rubrique [1 INDICATIONS](#). Lors de l'administration de Taro-Methylprednisolone Injection, 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 [1 INDICATIONS](#) a été associée à des manifestations cliniques graves.

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

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.

### **Cancérogénicité 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et Génotoxicité](#)).

### **Appareil 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 [7 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-

hypophysio-surrénalien (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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil 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.

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, des cas de syndrome de lyse tumorale ont été signalés chez des patients atteints d'affections malignes (y compris des hémopathies malignes ou des tumeurs solides) à la suite de l'emploi de corticostéroïdes à action générale, qu'ils aient été utilisés seuls ou associés à des agents de chimiothérapie. Les patients exposés à un risque élevé de syndrome de lyse tumorale, tels que ceux qui présentent une tumeur fortement proliférative, une importante charge tumorale et une grande sensibilité aux agents cytotoxiques, doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et des mesures de précaution appropriées.

### **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 gastroduodéal 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 gastroduodéal à tel point que la douleur occasionnée par une perforation ou une hémorragie gastroduodéales 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.

### **Système sanguin**

Dans les cas d'hypoprothrombinémie, user de prudence s'il faut administrer de l'aspirine (acide acétylsalicylique) au cours d'une corticothérapie (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Fonctions hépatique, biliaire et 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 neutrophiles. Ces infections peuvent être légères, mais également sévères 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9 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'écarter 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 entérocolite sévère 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 [2 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.

### **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.

### **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 [7 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 Taro-Methylprednisolone Injection, 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.

### **Fonctions mentale et psychique**

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 sévère 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 sévères. 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**

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.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

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

### **Sensibilité et résistance**

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.

### **Appareil cutané**

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.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

#### **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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

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.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

#### **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.

### **7.1.3 Enfants :**

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-hypophyso-surrénalien. 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-hypophyso-surrénalien 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.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit une corticothérapie à une personne âgée compte tenu de l'incidence accrue d'affections concomitantes comme un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, le diabète ou l'ostéoporose (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

### **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients traités par suspension injectable d'acétate de méthylprednisolone 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, bouffées vasomotrices, 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 gastroduodénales), 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 gastro-intestinal 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 ou périarticulaire ou dans la gaine tendineuse, 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 œdème 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, schizophrénie [aggravation de la]), 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

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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 $\beta$ -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.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

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.

## 9.4 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
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 ( <i>pour de plus amples renseignements, voir <a href="#">7. WMISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil locomoteur</a></i> ). 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 sévère 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.



Classe ou type de médicament – AGENT	Interaction/effet
Antidiabétiques	Étant donné que les corticostéroïdes peuvent augmenter la glycémie, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques.
Antiémétique - 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
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.

Classe ou type de médicament – AGENT	Interaction/effet
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 <a href="#">9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Inhibiteurs de la CYP3A4</a> ).
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 <a href="#">9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Inhibiteurs de la CYP3A4</a> ).

Classe ou type de médicament – AGENT	Interaction/effet
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) - AAS (acide acétylsalicylique) à forte dose	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Les hémorragies et les ulcères digestifs pourraient être plus fréquents lorsqu'on administre en concomitance des corticostéroïdes et des AINS.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> </ol>
Agents provoquant une déplétion potassique	<p>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<sub>2</sub>. 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.</p>
Vaccins	<p>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 <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Vaccination</a>).</p>

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur de la CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la CYP3A4](#)).

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les corticostéroïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Les corticostéroïdes se lient aux récepteurs intracellulaires des glucocorticoïdes. Le complexe corticoïde-récepteur est un médiateur de changements dans l'expression génique qui entraînent de multiples effets en aval pendant des heures ou des jours. L'action des corticostéroïdes inhibe les signaux pro-inflammatoires et favorise les signaux anti-inflammatoires. Les glucocorticoïdes inhibent l'apoptose et la démargination des neutrophiles; ils inhibent la phospholipase A2, ce qui réduit la formation de dérivés de l'acide arachidonique; ils inhibent d'autres facteurs de transcription inflammatoires et favorisent des gènes de molécules anti-inflammatoires comme l'interleukine 10. De faibles doses de corticostéroïdes produisent un effet anti-inflammatoire, tandis que de fortes doses ont un effet immunosuppresseur. Les glucocorticoïdes pris à des doses élevées pendant une longue période se lient aux récepteurs minéralocorticoïdes, faisant augmenter les taux de sodium et diminuer les taux de potassium.

### 10.2 Pharmacodynamie

Taro-Méthylprednisolone Injection 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. Taro-Méthylprednisolone Injection peut être administré par voie intramusculaire pour une action générale prolongée et in situ pour un traitement local. L'activité prolongée de Taro-Méthylprednisolone Injection s'explique par la libération lente de la substance active.

### 10.3 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 suspension injectable d'acétate de méthylprednisolone. 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 hémato-encéphalique 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 %.

**Métabolisme :** Chez l'humain, la méthylprednisolone est transformée dans le foie en métabolites inactifs, dont les principaux sont la 20 $\alpha$ -hydroxyméthylprednisolone et la 20 $\beta$ -

hydroxyméthylprednisolone. La biotransformation hépatique est essentiellement tributaire de la CYP3A4. (Voir la liste des interactions médicamenteuses découlant de la biotransformation par la CYP3A4 sous [9 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.

**Élimination** : 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.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver entre 20 et 25 °C; écarts permis entre 15 et 30 °C. Craint le gel.

Garder le produit en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

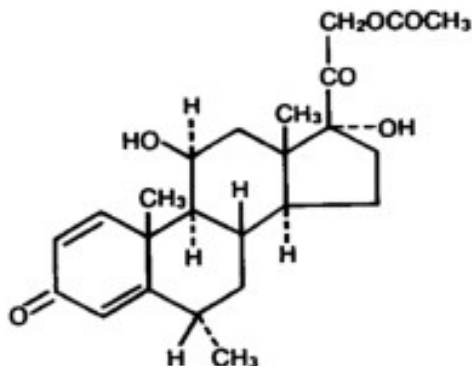
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acétate de méthylprednisolone

Nom chimique : (1) (6 $\alpha$ ,11 $\beta$ )-21-(acétyloxy)-11,17-di-hydroxy-6-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione;  
(2) 21-acétate de la 11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-6 $\alpha$ -méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>, et 416,51 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate de méthylprednisolone est le dérivé 6-méthyl de la prednisolone. C'est une poudre cristalline blanche ou presque blanche qui fond à environ 213 °C. L'acétate de méthylprednisolone est soluble dans le dioxane, peu soluble dans l'acétone, l'alcool, le chloroforme et le méthanol, et légèrement soluble dans l'éther. Il est pratiquement insoluble dans l'eau. Son coefficient de partage (c log P) est de 2,792.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative, croisée à double permutation, à dose unique, à double insu, à deux traitements, à deux périodes et à deux séquences de Taro-Méthylprednisolone Injection (suspension injectable d'acétate de méthylprednisolone) dosée à 80 mg/mL (Taro Pharmaceuticals Inc.) par rapport à DEPO-MEDROL<sup>MD</sup> (suspension injectable d'acétate de méthylprednisolone) dosée à 80 mg/mL (Pfizer Canada Inc.) a été menée à jeun chez 64 hommes et femmes adultes en bonne santé avec administration intramusculaire dans les muscles fessiers. Les données de biodisponibilité comparatives des 42 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité**

<b>Méthylprednisolone</b> <b>(1 mL x 80 mg/mL d'acétate de méthylprednisolone)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	2863,79 2917,42 (29,70)	2942,16 2922,08 (22,24)	97,3	91,4 – 103,6
ASC <sub>i</sub> (ng.h/mL)	3274,76 3375,70 (23,87)	3278,36 3253,29 (20,72)	99,9	96,0 – 104,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4,96 5,39 (49,18)	5,29 5,77 (57,66)	93,7	81,0 – 108,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	14,00 (5,00 – 1440,98)	11,50 (2,00 – 1200,97)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	558,70 (47,58)	436,76 (55,52)		

<sup>1</sup> Taro-Méthylprednisolone Injection (suspension injectable d'acétate de méthylprednisolone) dosée à 80 mg/mL (Taro Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> DEPO-MEDROL<sup>MD</sup> (suspension injectable d'acétate de méthylprednisolone) dosée à 80 mg/mL (Pfizer Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement sous forme de médiane (tranche)

<sup>4</sup> Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (% de CV)

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

### Cancérogénicité :

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 budésone, 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/m<sup>2</sup>) inférieures à celles utilisées normalement en pratique clinique.

#### **Génotoxicité :**

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 structurelles (avec activation métabolique) à la plus forte concentration testée.

#### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

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.

### **17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI**

1. DEPO-MEDROL (suspension injectable d'acétate de méthylprednisolone ; 20 mg/mL, 40 mg/mL et 80 mg/mL avec suspension injectable d'alcool benzylique et 40 mg/mL et 80 mg/mL avec suspension injectable MGPC), contrôle de la soumission 280641, monographie de produit , Pfizer Canada SRI. (15 MARS 2024).



## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **PrTaro-Methylprednisolone Injection** **suspension injectable d'acétate de méthylprednisolone**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Taro-Methylprednisolone Injection** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Taro-Methylprednisolone Injection** sont disponibles.

#### **Pourquoi utilise-t-on Taro-Methylprednisolone Injection?**

Taro-Methylprednisolone Injection est utilisé dans le traitement de divers types d'allergie ou d'inflammation.

#### **Comment Taro-Methylprednisolone Injection agit-il?**

Taro-Methylprednisolone Injection contient une hormone corticostéroïde qui diminue la réponse immunitaire de l'organisme en réaction à certaines maladies et réduit l'inflammation.

#### **Quels sont les ingrédients de Taro-Methylprednisolone Injection?**

Ingrédient médicamenteux : acétate de méthylprednisolone

Ingrédients non médicinaux : Fioles à dose unique : chlorure de myristyl-gamma-picolinium, polyéthylène glycol 3350 et chlorure de sodium.

#### **Taro-Methylprednisolone Injection se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Taro-Methylprednisolone injectable est disponible dans une formulation contenant du chlorure de myristyl-gamma-picolinium (CMGP) :

- dose de 40 mg/mL offerte en fioles de 1 mL et emballée dans des boîtes contenant 10 fioles;
- dose de 80 mg/mL offerte en fioles de 1 mL et emballée dans des boîtes contenant 5 fioles.

#### **N'utilisez pas Taro-Methylprednisolone Injection dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique à l'acétate de méthylprednisolone ou à n'importe quel autre stéroïde, ou encore à n'importe quel autre ingrédient de Taro-Methylprednisolone Injection;
- vous avez une infection fongique;
- vous avez une maladie du sang appelée *purpura thrombopénique idiopathique*, si Taro-Methylprednisolone injectable vous est administré par injection dans un muscle. Cette condition se produit lorsque vous avez un faible nombre de plaquettes sanguines.
- vous avez reçu un vaccin vivant ou un vaccin vivant atténué;
- vous avez une maladie virale y compris la variole des vaches (*vaccine*), la varicelle (picote) et les infections de l'œil par le virus de l'herpès;

- vous avez une articulation instable, lorsque Taro-Méthylprednisolone Injection est injecté dans une articulation.

Taro-Méthylprednisolone Injection ne doit pas être injecté dans une veine ou dans votre colonne vertébrale.

La préparation Taro-Méthylprednisolone Injection qui contient du chlorure de myristyle-gamma-picolinium (MGPC) peut être administré au prématuré.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Taro-Méthylprednisolone Injection, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

- vous faites une infection (herpès, varicelle, tuberculose, infection par un parasite [nématode]). **Si vous ou votre enfant êtes exposés à la varicelle ou à la rougeole durant le traitement par Taro-Méthylprednisolone Injection, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement. Des effets secondaires graves, et peut-être mortels, peuvent se produire si vous ou votre enfant n'avez pas déjà eu ces infections;**
- vous avez eu un vaccin récemment ou vous êtes sur le point d'en avoir un;
- vous avez récemment eu des problèmes cardiaques, comme une crise de cœur (infarctus du myocarde), de l'insuffisance cardiaque ou une maladie cardiaque;
- vous avez des problèmes de saignement ou de coagulation (trouble thromboembolique);
- vous avez les os fragiles (ostéoporose);
- vous faites de l'hypertension (haute pression);
- vous faites de la rétention d'eau (œdème);
- vous faites des crises d'épilepsie (convulsions) ou avez un autre problème neurologique;
- vous avez un problème de thyroïde;
- vous avez des douleurs ou des faiblesses musculaires (par exemple, myasthénie grave);
- vous avez un cancer de la peau (sarcome de Kaposi) ou une tumeur des glandes surrénales (phéochromocytome);
- vous avez une maladie de l'œil comme le glaucome, les cataractes ou une infection par le virus de l'herpès;
- vous avez une maladie des reins;
- vous avez une maladie du foie comme la cirrhose;
- vous souffrez de troubles mentaux ou de troubles de l'humeur (comme la dépression);
- vous avez des problèmes d'estomac ou d'intestins (comme un ulcère ou une colite ulcéreuse);
- vous avez un faible taux de potassium ou de calcium;
- vous êtes atteint de la maladie de Cushing (causée par un excès de cortisol, une hormone);
- votre système immunitaire est faible. Informez votre professionnel de la santé si vous croyez avoir une infection, car les corticostéroïdes (comme Taro-Méthylprednisolone Injection) peuvent vous rendre sujet aux infections ou masquer les signes d'infection;
- vous avez du diabète ou un fort taux de sucre dans le sang;
- vous êtes atteint de sclérose systémique, une maladie causée par une production excessive

par l'organisme d'une protéine appelée *collagène*.

### **Autres mises en garde**

La préparation Taro-Methylprednisolone Injection est déconseillé pour les injections par voie intra-articulaire (injection dans une articulation).

**Effets secondaires graves** : Taro-Methylprednisolone Injection peut causer des effets indésirables graves, comme :

- un cancer de la peau (sarcome de Kaposi). Des cas de sarcome de Kaposi ont été signalés chez des patients traités par un corticostéroïde tel que Taro-Methylprednisolone Injection. Après l'arrêt du traitement par Taro-Methylprednisolone Injection, il est possible de constater des signes de disparition de ce cancer.
- une tumeur des glandes surrénales (phéochromocytome). Des cas de tumeur de ce type ont été signalés chez des patients traités par un corticostéroïde tel que Taro-Methylprednisolone Injection. Le phéochromocytome peut être mortel;
- une accumulation de gras sur ou à l'extérieur d'une membrane qui enveloppe la moelle épinière (lipomatose épidurale). L'utilisation prolongée de fortes doses de corticostéroïdes peut causer une lipomatose épidurale.

### **Intervention chirurgicale**

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, mentionnez à votre professionnel de la santé (p. ex., à votre médecin, dentiste ou anesthésiste) que vous recevez Taro-Methylprednisolone Injection.

### **Grossesse et allaitement**

- Si vous êtes enceinte, apte à concevoir et/ou allaitez, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé. Prendre Taro-Methylprednisolone Injection peut :
  - ralentir la croissance du bébé et faire en sorte qu'il ait un faible poids à la naissance;
  - causer des cataractes chez les bébés. Ce risque est présent chez les mères qui utilisent des corticostéroïdes pendant une grande partie de la grossesse.
- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, vous devriez le dire à votre professionnel de la santé, car il est possible que les médicaments à base de corticostéroïdes (comme Taro-Methylprednisolone Injection) passent en petite quantité dans le lait maternel.)

### **Fertilité masculine**

Le traitement par Taro-Methylprednisolone Injection peut nuire à la fertilité masculine.

### **Arrêt du traitement**

Consultez votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre Taro-Methylprednisolone Injection.

L'arrêt brusque du traitement par Taro-Methylprednisolone Injection pourrait avoir les effets suivants :

- Insuffisance surrénalienne grave. Ce problème survient lorsque le corps ne produit pas assez de cortisol (une hormone). L'insuffisance surrénalienne peut être mortelle.

- Syndrome de sevrage. Ce syndrome se manifeste entre autres par les symptômes suivants : perte de l'appétit, nausées, vomissements, manque d'énergie, maux de tête, fièvre, douleur aux articulations, peau qui pèle, douleur musculaire, perte de poids et/ou hypotension (baisse de la pression sanguine).

#### **Peau**

- Informez votre professionnel de la santé que vous prenez Taro-Methylprednisolone Injection, car ce médicament peut modifier les résultats des tests cutanés.

#### **Enfants (moins de 18 ans)**

- La croissance des enfants qui prennent Taro-Methylprednisolone Injection pourrait être ralentie.
- Le professionnel de la santé prescrira la dose la plus faible possible à l'enfant pour diminuer le risque de ralentissement de la croissance.
- Le professionnel de la santé fera des tests chez les enfants traités par Taro-Methylprednisolone Injection pendant une longue période. L'utilisation de méthylprednisolone peut faire augmenter le risque d'élévation de la pression dans le crâne (hypertension intracrânienne).
- Si de la méthylprednisolone est donnée à un prématuré, le fonctionnement de son cœur pourrait devoir être surveillé par un professionnel de la santé.

**Conduite automobile et utilisation de machines :** Taro-Methylprednisolone Injection 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.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Taro-Methylprednisolone Injection :**

#### **Médicaments utilisés pour :**

- traiter le glaucome et l'épilepsie, comme l'acétazolamide;
- prévenir ou traiter les nausées et les vomissements, comme l'aprépitant ou le fosaprépitant;
- traiter le cancer, comme l'aminoglutéthimide ou le cyclophosphamide;
- « éclaircir » le sang ou empêcher la coagulation du sang (anticoagulants), comme l'acénocoumarol, le phénindione et la warfarine;
- traiter la myasthénie grave (maladie qui touche les muscles), comme la distigmine et la néostigmine;
- traiter les infections bactériennes ou fongiques (antibiotiques et antifongiques), comme le kétoconazole, l'itraconazole, l'amphotéricine B, l'érythromycine, la clarithromycine, la troléandomycine, la rifampine et la rifabutine);
- traiter l'inflammation, comme l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (aussi appelés AINS), comme l'ibuprofène;
- traiter l'épilepsie, comme les barbituriques, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne

- et la primidone;
- traiter les brûlures d'estomac et l'indigestion causée par l'hyperacidité, comme la cimétidine;
  - aider à prévenir le rejet d'organe, comme la cyclosporine et le tacrolimus;
  - traiter les problèmes cardiaques ou la pression artérielle élevée, comme les bloqueurs des canaux calciques, la digoxine et le diltiazem;
  - éliminer le surplus d'eau (diurétiques);
  - l'hormonothérapie substitutive ou la contraception orale à base d'hormones, comme l'éthinylestradiol et la noréthindrone;
  - traiter l'infection par le VIH, comme l'indinavir ou le ritonavir;
  - bloquer la transmission des signaux entre les nerfs et les muscles lors d'interventions chirurgicales (agents de blocage neuromusculaire, comme le pancuronium ou le vécuronium);
  - 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;
  - traiter le diabète;
  - traiter la tuberculose, comme l'isoniazide;
  - abaisser le taux de cholestérol, comme la cholestyramine;
  - traiter le cancer du sein ou le cancer de l'ovaire, comme les inhibiteurs de l'aromatase;
  - neutraliser ou affaiblir le système immunitaire, comme les immunosuppresseurs.

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par Taro-Methylprednisolone Injection.

### **Comment Taro-Methylprednisolone Injection s'administre-t-il?**

Taro-Methylprednisolone Injection 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 que vous recevrez 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 Taro-Methylprednisolone Injection ne doit pas être interrompu soudainement.

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Taro-Methylprednisolone Injection, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Taro-Methylprednisolone Injection?**

Lorsque vous recevez Taro-Methylprednisolone Injection, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre

professionnel de la santé.

**Infections :**

Taro-Methylprednisolone Injection peut :

- masquer les symptômes d'une infection;
- réactiver une infection qui couvait;
- entraîner une infection par des microbes qui profitent d'une baisse de résistance de l'organisme.

**Réactions allergiques :**

- anaphylaxie (réaction allergique sévère qui peut être mortelle)
- bronchospasme (rétrécissement des voies respiratoires)

**Problèmes cardiaques :**

- insuffisance cardiaque
- crise cardiaque
- arythmie (battements irréguliers du cœur)
- élévation ou baisse de la pression sanguine
- caillots de sang
- thrombophlébite (inflammation des veines)
- arrêt cardiaque
- myocardiopathie hypertrophique (épaississement du muscle cardiaque) chez les enfants
- rougissement du visage

**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

**Problèmes endocriniens et métaboliques :**

- 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 sévères)
- suppression de la croissance chez l'enfant
- anomalies de la pilosité
- apparition de nouveaux symptômes de diabète
- baisse de la tolérance au sucre
- accumulation d'acides dans le corps (acidose métabolique)
- rétention de liquide et de sodium

**Problèmes 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

**Problèmes sanguins :**

- augmentation anormale du nombre de globules blancs
- augmentation anormale du taux de cholestérol ou de triglycérides
- résultats anormaux aux analyses sanguines (p. ex., enzymes hépatiques et urée)

**Problèmes de foie :**

- augmentation du volume du foie

**Problèmes aux os et aux 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
- ostéonécrose (mort du tissu osseux)

**Problèmes 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
- névrite (inflammation des nerfs)
- lésion aux nerfs
- accumulation anormale de gras autour de la moelle épinière (lipomatose épidurale)

**Problèmes aux yeux :**

- cataractes
- augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil
- glaucome
- exophtalmie (yeux exorbités)
- cécité (perte totale de la vue)
- décollement de la rétine

**Problèmes 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

**Problèmes de la fonction sexuelle et de la reproduction :**

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



**Autres problèmes :**

- hoquet, fatigue, irritabilité, enflure
- syndrome de lyse tumorale (mort rapide et soudaine des cellules cancéreuses provoquée par le traitement qui peut causer une insuffisance rénale et des problèmes cardiaques potentiellement mortels)

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Ulcères d'estomac</b> (hémorragie ou perforation d'un ulcère) : douleur à l'estomac, selles noires ou taches de sang dans les selles et/ou vomissement de sang			√
<b>Réactivation de la tuberculose</b> : toux accompagnée de crachements de sang ou douleur à la poitrine			√
<b>Réaction allergique grave</b> : éruption cutanée, démangeaisons et/ou enflure (surtout de la face, de la langue et de la gorge), étourdissements sévères et difficulté à respirer			√
<b>Signes d'infection</b> : fièvre, toux ou mal de gorge persistant, douleur au moment d'uriner, douleur ou écoulement oculaire		√	
<b>Hypertension</b> : maux de tête ou sensation de malaise général		√	
<b>Battements de cœur rapides, irréguliers ou très forts</b>		√	
<b>Enflure</b>		√	
<b>Crampes et spasmes</b>		√	
<b>Altération de la vision</b>		√	
<b>Envies plus fréquentes de boire ou d'uriner</b>		√	
<b>Problèmes mentaux</b> : humeur exaltée (manie), sautes d'humeur, dépression, idées suicidaires, agitation, anxiété, difficultés à dormir, confusion, pertes de		√	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
mémoire			
<b>Douleur aux tendons</b>			√
<b>Douleur aux os ou aux articulations</b>			√
<b>Tendance à faire des ecchymoses (bleus) ou à saigner</b>			√
<b>Douleur, rougeur ou enflure au point d'injection</b>	√		
<b>Amincissement de la peau</b>	√		
<b>Mauvaise cicatrisation des plaies</b>	√		
<b>Pousse inhabituelle des cheveux</b>	√		
<b>Renouvellement anormal de la peau</b> : nodules ou taches rouges, violets, bruns ou noirs pouvant être surélevés		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation**

Conservez le produit entre 15 et 30 °C, à l'abri du gel. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur Taro-Methylprednisolone Injection :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicamentsproduits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.taro.ca](http://www.taro.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-800-268-1975.

Le présent feuillet a été rédigé par Taro Pharmaceuticals Inc.

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 01 mai 2024