

**CORTICOSTRI**  
**Methylprednisolone 16 mg, tablet**

**1. NAME OF THE DRUG**

Corticostri (Methylprednisolone Tablets BP 16 mg)

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each uncoated tablet contains :

Methylprednisolone BP ..... 16 mg

Excipients-QS

**List of excipients**

For a complete list of excipients, see section 6.1.

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

A white colored, round shaped, biconvex, uncoated tablet with break line on one side and plain on other side.

**4. CLINICAL DATA**

**4.1 Therapeutic indications**

**CONDITIONS OR DISEASES :**

- COLLAGENOSSES-CONNECTIVITIES

- Progressive flare-ups of systemic diseases, including: systemic lupus erythematosus, vasculitis, polymyositis, visceral sarcoidosis.

- DERMATOLOGICAL

- Severe autoimmune bullous dermatoses, in particular pemphigus and bullous pemphigoid.
- Severe forms of infant angiomas.
- Some forms of lichen planus.
- Some acute urticaria.
- Severe forms of neutrophilic dermatoses.

- DIGESTIVE

- Progressive flare-ups of ulcerative colitis and Crohn's disease.
- Chronic active autoimmune hepatitis (with or without cirrhosis)
- Histologically proven severe acute alcoholic hepatitis.

- ENDOCRINE

- Severe De Quervain's subacute thyroiditis.
- Some hypercalcemia.

- HEMATOLOGICAL

- Severe immunological thrombocytopenic purpuras.
- Autoimmune hemolytic anemias.
- In combination with various chemotherapies in the treatment of lymphoid hematological malignancies.

- Chronic acquired or congenital erythroblastopenia.
- INFECTIOUS
  - Tuberculous pericarditis and severe forms of life-threatening tuberculosis.
  - *Pneumocystis carinii* pneumonia with severe hypoxia.
- NEOPLASICS
  - Anti-emetic treatment during antineoplastic chemotherapy.
  - Edematous and inflammatory outbreak associated with antineoplastic treatments (radio and chemotherapy).
- NEPHROLOGY
  - Nephrotic syndrome with minimal glomerular damage.
  - Nephrotic syndrome of segmental and focal primary hyalinosis.
  - Stages III and IV of lupus nephropathy.
  - Intrarenal granulomatous sarcoidosis.
  - Vasculitis with renal involvement.
  - Primary extracapillary glomerulonephritis.
- NEUROLOGICAL
  - Myasthenia.
  - Cerebral edema of tumor cause.
  - Chronic, idiopathic, inflammatory polyradiculoneuritis.
  - Infantile spasm (West syndrome) / Lennox-Gastaut syndrome.
  - Multiple sclerosis in relapse, as a relay to intravenous corticosteroid therapy.
- OPHTHALMOLOGICAL
  - Severe anterior and posterior uveitis.
  - Edematous exophthalmos.
  - Certain optic neuropathies, as a relay to intravenous corticosteroid therapy (in this indication, the oral route in first intention is not recommended).
- ENT
  - Some serous otitis.
  - Nasosinus polyposis.
  - Some acute or chronic sinusitis.
  - Seasonal allergic rhinitis in short treatment.
  - Acute striatal laryngitis (subglottic laryngitis) in children.
- RESPIRATORY
  - Persistent asthma, preferably in short courses if high-dose inhaled treatment fails.
  - Exacerbations of asthma, especially severe acute asthma.
  - Chronic, obstructive lung disease in assessment of reversibility of obstructive syndrome.
  - Progressive sarcoidosis.
  - Diffuse interstitial lung fibrosis.
- RHEUMATOLOGICAL
  - Rheumatoid arthritis and certain polyarthritic diseases.
  - Pseudo-rheumatoid arthritis and Horton's disease.
  - Rheumatic fever.
  - Severe and intractable cervico-brachial neuralgia.
- ALLOGENEIC ORGAN AND HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION
  - Prophylaxis or treatment of graft rejection.

- Prophylaxis or treatment of graft versus host disease.

## **4.2. Dosage and method of administration**

### **Dosage**

Oral route.

Anti-inflammatory equivalence (equipotence) for 5 mg prednisone: 4 mg methylprednisolone.

The tablets should be swallowed with a little water during the meal.

### **RESERVED FOR ADULTS AND CHILDREN OVER 6 YEARS OLD.**

CORTICOSTRI is more particularly adapted to attack treatments or short term treatments requiring medium or high doses.

For maintenance treatment, there are more appropriate dosages.

For children under 6 years of age, there are more suitable pharmaceutical forms.

### **Adults**

Dosage is variable depending on diagnosis, severity of the condition, prognosis, patient response and tolerance to treatment.

Introductory therapy: 0.3 mg to 1.0 mg/kg/day methylprednisolone (i.e., 0.35 mg to 1.2 mg/kg/day prednisone equivalent).

As an indication: 1 to 4 tablets for an adult of 60 kg.

In severe inflammatory disease, the dosage ranges from 0.60 to 1.00 mg/kg/day of methylprednisolone (0.75 mg/kg/day prednisone equivalent).

As an indication: 2 to 4 tablets per day for an adult of 60 kg.

Very exceptional situations may require higher doses.

### **Children over 6 years of age (due to the pharmaceutical form)**

Dosage should be adapted to the condition and weight of the child.

Introductory therapy: 0.4 mg to 1.6 mg/kg/day of methylprednisolone (i.e., 0.5 mg to 2 mg/kg/day prednisone equivalent).

As an indication: 1 to 4 tablets for a child of 40 kg.

CORTICOSTRI tablets at a lower dosage (4 mg) are available and should be used if necessary to achieve the appropriate dosage.

Alternate day corticosteroid therapy (one day without corticosteroids and the second day with twice the daily dosage that would have been required) is used in children to try to limit growth retardation. This alternate day regimen can only be considered after the inflammatory disease has been controlled by high doses of corticosteroids, and when no rebound is observed during the decrease.

### **In general**

Treatment at the "loading dose" should be continued until the disease is under control. The decrease should be slow. Weaning is the goal. Maintaining a maintenance dose (minimum effective dose) is a compromise that is sometimes necessary.

For prolonged and high dose treatment, the first doses can be divided into two daily doses. Thereafter, the daily dose can be administered as a single dose, preferably in the morning with a meal.

### **Stopping treatment**

The rate of withdrawal depends mainly on the duration of treatment, the starting dose and the disease. Treatment leads to a resting of ACTH and cortisol secretions, sometimes with lasting adrenal insufficiency. During withdrawal, the treatment must be stopped gradually, in stages, because of the risk of relapse: reduction of 10% every 8 to 15 days on average.

For short courses of treatment of less than 10 days, the treatment does not need to be stopped.

On tapering (extended treatment): at a dose of 5 to 7 mg prednisone equivalent when the causative disease no longer requires corticosteroid therapy, it is desirable to replace the synthetic corticosteroid with 20 mg/day of hydrocortisone until corticotropic function is restored. If corticosteroid therapy is to be maintained at a dose of less than 5 mg prednisone equivalent per day, a small dose of hydrocortisone can be added to achieve a hydrocortisone equivalent of 20 to 30 mg per day. When the patient is on hydrocortisone alone, the corticotropic axis can be tested by endocrine tests. These tests alone do not eliminate the possibility of adrenal insufficiency occurring during stress.

While on hydrocortisone or even after stopping, the patient should be warned to increase the usual dosage or to resume replacement therapy (e.g., 100 mg hydrocortisone intramuscularly every 6 to 8 hours) in case of stress: surgery, trauma, infection.

### **4.3. Contraindications**

This drug is generally contraindicated in the following situations: (there is no absolute contraindication for life-saving corticosteroid therapy).

- Any infectious condition excluding the specified indications (see section 4.1) not controlled by specific treatment,
- Certain viruses in evolution (notably hepatitis, herpes, chickenpox, shingles),
- Psychotic states not yet controlled by treatment,
- Live or live attenuated vaccines (yellow fever, tuberculosis, rotavirus, measles, mumps, rubella, varicella, shingles, influenza) in patients receiving doses greater than 10 mg/d of prednisone equivalent (or > 2 mg/kg/d in children or > 20 mg/d in children weighing more than 10 kg) for more than two weeks and for corticosteroid "boluses" (except for inhalation). 2 mg/kg/d in children or > 20 mg/d in children weighing more than 10 kg) for more than two weeks and for "bolus" corticosteroids (except for inhaled and local routes), and for 3 months following discontinuation of corticosteroid therapy: risk of potentially fatal generalized vaccine disease,
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients mentioned in section 6.1.

This drug is generally not recommended in combination with acetylsalicylic acid at anti-inflammatory doses, in combination with mifamurtide as well as in combination with a strong CYP3A4 inhibitor (see section 4.5).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

### Special warnings

In case of peptic ulcer, corticosteroid therapy is not contraindicated if antiulcer treatment is associated. In the case of a history of ulcers, corticosteroid therapy can be prescribed, with clinical monitoring and, if necessary, after fibroscopy.

### **Immunosuppressive effects/increased susceptibility to infection**

Corticosteroid therapy can lead to a variety of infectious complications including bacteria, yeast and parasites. The occurrence of malignant anguillulosis is an important risk. All subjects coming from an endemic area (tropical, subtropical, southern Europe) should have a parasitological examination of the stools and a systematic eradication treatment before corticosteroid therapy.

Progressive signs of infection may be masked by steroid therapy.

Administration of live or live attenuated vaccines is contraindicated in patients receiving doses greater than 10 mg/d of prednisone equivalent (or > 2 mg/kg/d in children or > 20 mg/d in children weighing more than 10 kg) for more than 2 weeks and for "bolus" corticosteroids (except for inhaled and local routes), and for 3 months after discontinuation of corticosteroids (see sections 4.3 and 4.5). Non-live or inactivated vaccines may be administered in patients receiving immunosuppressive doses of corticosteroids. However, the response to these vaccines may be diminished. Indicated immunization procedures may be performed in patients receiving non-immunosuppressive doses of corticosteroids.

It is important, before starting treatment, to rule out any possibility of a visceral focus, particularly tuberculosis, and to monitor the appearance of infectious pathologies during treatment.

In cases of old tuberculosis, prophylactic anti-tuberculosis treatment is necessary if there are significant radiological sequelae and if it cannot be ensured that a well-conducted 6-month course of rifampicin has been given.

Subjects treated with immunosuppressants are more susceptible to infection than healthy subjects.

The role of corticosteroids in septic shock is controversial, with early studies reporting both beneficial and harmful effects. More recently, studies have indicated that supplemental corticosteroid therapy may be beneficial in patients with established septic shock and adrenal insufficiency. However, their routine use in septic shock is not recommended and a systematic review concluded that the use of high-dose corticosteroids for a short period of time is not recommended. However, meta-analyses and another review suggest that longer courses (5-11 days) of low-dose corticosteroids may reduce mortality, especially in vasopressor-dependent septic shock.

### **Immune system**

Allergic reactions (angioedema) may occur.

Rare cases of skin reactions and anaphylactic/anaphylactoid reactions have been observed in patients receiving corticosteroid therapy. Therefore, appropriate precautionary measures should be taken before treatment, especially if the patient has a history of drug allergy.

This medication contains lactose produced from cow's milk. This medication should be used with caution in patients with known or suspected hypersensitivity to cow's milk or its components or to other dairy products, as it may contain traces of dairy ingredients.

### **Endocrine function**

In patients on corticosteroid therapy under unusual stress, augmentation of the dose of fast-acting corticosteroids before, during, and after the stressful situation is indicated.

Prolonged administration of pharmacological doses of corticosteroids may result in hypothalamic-pituitary-adrenal inhibition (secondary adrenal insufficiency). The extent and duration of adrenal insufficiency produced varies from patient to patient and depends on the dose, frequency, time of administration and duration of glucocorticoid therapy. This effect can be minimized by administering treatment every other day (see section 4.2, Dosage and Administration, Bi-Daily Administration).

In addition, abrupt discontinuation of corticosteroids may result in acute adrenal insufficiency, which may be fatal.

A steroid-related "withdrawal syndrome," obviously unrelated to adrenal insufficiency, may also occur after abrupt discontinuation of glucocorticoids. This syndrome includes symptoms such as anorexia, nausea, vomiting, lethargy, headache, fever, joint pain, desquamation, myalgia, weight loss, and/or hypotension. It appears that these effects are due to the abrupt change in glucocorticoid concentration rather than to low levels of corticosteroids.

Because glucocorticoids can cause or worsen Cushing's syndrome, the use of glucocorticoids should be avoided in patients with Cushing's disease.

### **Metabolism and nutrition**

Corticosteroids, including methylprednisolone, can increase blood glucose levels, worsen pre-existing diabetes, or predispose patients to diabetes if they are given long-term.

### **Psychiatric effects**

Psychic disturbances may occur with the use of corticosteroids, such as euphoria, insomnia, mood swings, personality changes, severe depression and also frank psychotic manifestations. In addition, existing emotional instability or psychotic tendencies may be aggravated by corticosteroids.

Potentially severe psychiatric adverse reactions may occur with systemic steroids (see section 4.8, Adverse Reactions, Psychiatric Disorders).

Symptoms usually appear within a few days or weeks of starting treatment. Although specific treatment may be required in some cases, most of these reactions resolve after dose reduction or discontinuation of treatment. Psychological effects have been reported upon discontinuation of corticosteroids; the frequency is unknown. Patients/caregivers should seek medical advice if psychological symptoms occur in the patient, particularly if depression or suicidal ideation is suspected. Patients/caregivers should be alerted to the possible occurrence of psychiatric disorders that may occur during or immediately following dose reduction or discontinuation of systemic steroids.

### **Nervous system**

Corticosteroids should be used with caution in patients with seizure disorders.

Corticosteroids should be used with caution in patients with myasthenia gravis (see "Musculoskeletal Effects").

Although controlled clinical trials have demonstrated the efficacy of corticosteroids in accelerating the resolution of acute relapses of multiple sclerosis, they do not demonstrate that corticosteroids affect the final outcome or the natural course of the disease. Studies indicate that relatively high doses of corticosteroids are required to demonstrate a significant effect (see section 4.2).

Epidural lipomatosis has been reported in patients undergoing corticosteroid therapy, usually on a long-term basis and with high doses.

### **Ocular system**

Prolonged use of corticosteroids may cause subcapsular and nuclear cataracts (especially in children), exophthalmos or increased intraocular pressure, which may lead to glaucoma with possible optic nerve damage.

The occurrence of secondary fungal and viral ocular infections may also be increased in patients on glucocorticoids.

Corticosteroid therapy has been associated with central serous chorioretinopathy, which can lead to retinal detachment.

### **Visual disorders**

Visual disturbances may occur during systemic or local corticosteroid therapy. If blurred vision or any other visual symptoms appear during corticosteroid therapy, an ophthalmologic examination is required to look for, among other things, cataract, glaucoma, or a rarer lesion such as central serous chorioretinopathy, described with systemic or local corticosteroides.

### **Cardiac system**

The adverse effects of glucocorticoids on the cardiovascular system, such as dyslipidemia and hypertension, may predispose treated patients with cardiovascular risk factors to further cardiovascular effects with prolonged treatment and high dose use. Therefore, corticosteroids should be used with caution in these patients, attention should be paid to risk modification, and additional cardiac monitoring should be scheduled, if necessary. Treatment at low doses or every other day may reduce the incidence of complications of steroid therapy.

In congestive heart failure, systemic corticosteroids should be used with caution and only if strictly necessary.

### **Vascular system**

Thrombosis, including cases of venous thromboembolic disease, has been reported with corticosteroids. Therefore, corticosteroids should be used with caution in patients who have or may be predisposed to thromboembolic disorders.

If hypertension is present, corticosteroids should be used with caution.

### **Gastrointestinal system**

High doses of corticosteroids can cause acute pancreatitis.

The use of corticosteroids requires particularly appropriate monitoring, especially in elderly patients and in cases of ulcerative colitis (risk of perforation), recent intestinal anastomoses, renal insufficiency, hepatic insufficiency.

Corticosteroid therapy may mask peritonitis or other signs or symptoms associated with gastrointestinal disorders such as perforation, obstruction or pancreatitis.

The risk of developing gastrointestinal ulcers increases when combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs.

### **Hepatobiliary effects**

Hepatobiliary disorders have been reported rarely and were reversible in the majority of cases upon discontinuation of treatment. Adequate monitoring is therefore required.

### **Musculoskeletal effects**

Acute myopathy has been reported with the use of high doses of corticosteroids, most often in patients with neuromuscular transmission disorders (e.g. myasthenia gravis) or in patients receiving concomitant treatment with anticholinergic drugs such as neuromuscular blocking agents (e.g. pancuronium). This acute myopathy is generalized, may involve ocular and respiratory muscles, and may result in quadriplegia. An increase in creatine kinase may be observed. Clinical improvement or recovery after discontinuation of corticosteroids may take several weeks to several years.

The use of corticosteroids requires monitoring for osteoporosis and myasthenia gravis.

### **Kidney and urinary tract disorders**

Caution is required in patients with systemic scleroderma, as an increased incidence of scleroderma renal crisis has been observed with corticosteroids, including methylprednisolone. Blood pressure and renal function (creatinine S) should therefore be checked regularly. If a renal crisis is suspected, blood pressure should be carefully monitored.

Corticosteroids should be used with caution in patients with renal impairment.

### **Use in children**

The growth and development of infants and children on long-term corticosteroid therapy should be carefully observed.

Infants and children on prolonged corticosteroid therapy are at particular risk for intracranial hypertension.

High doses of corticosteroids can cause pancreatitis in children.

### **Other**

Acetylsalicylic acid (aspirin) and non-steroidal anti-inflammatory drugs should be used with caution in combination with corticosteroids.

Pheochromocytoma crisis, which may be fatal, has been reported after systemic administration of corticosteroids. Corticosteroids should be administered to patients with suspected or known pheochromocytoma only after appropriate evaluation of the benefit/risk ratio.

Concomitant administration of CYP3A inhibitors, including cobicistat-containing products, is expected to increase the risk of systemic side effects. The combination should be avoided unless the benefits outweigh the increased risk of systemic corticosteroid side effects; in this case, patients should be monitored for possible systemic corticosteroid side effects (see section 4.5).

This medication contains lactose. Patients with galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption syndrome (rare hereditary diseases) should not take this medication.

This medication contains sucrose. Patients with fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption syndrome or sucrase/isomaltase deficiency (rare hereditary diseases) should not take this medication.

The attention is drawn in the sportsmen, this speciality containing an active principle being able to induce a positive reaction of the tests practised during the anti-doping controls.

### **Precautions for use**

#### **In case of long-term treatment with corticosteroids**

A diet low in rapidly absorbed sugars and high in protein must be associated, because of the hyperglycemic effect and the protein catabolism with negativation of the nitrogen balance.

Fluid retention is common and may be partly responsible for an increase in blood pressure. Sodium intake should be reduced for daily doses above 15 or 20 mg of prednisone equivalent and moderated in long-term low-dose treatments. Potassium supplementation is justified only for high-dose treatments, prescribed for a long period of time or in case of risk of rhythm disorders or in association with hypokalemic treatment.

The patient must have a systematic intake of calcium and vitamin D.

When corticosteroid therapy is required, diabetes is not a contraindication, but treatment may cause it to become unbalanced. The management of patients should be reassessed.

Oral or injectable corticosteroids may promote the development of tendinopathy or even tendon rupture (exceptional). This risk is increased when co-prescribed with fluoroquinolones and in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism or who have undergone a renal transplant.

Systemic corticosteroids are not indicated for the treatment of head injuries and should not be used in these cases. A multicenter study showed increased mortality at two weeks and six months after head injury in patients receiving methylprednisolone hemisuccinate compared with the placebo group. A causal relationship with methylprednisolone hemisuccinate treatment has not been established.

In case of long-term corticosteroid treatment, the patient will be monitored clinically and biologically for possible complications.

Patients should avoid contact with people who have chickenpox or measles. These viruses may have a more severe or even fatal course in non-immune children or in adults taking corticosteroids.

Thrombosis, including venous thromboembolism, has been reported with corticosteroids. Therefore, corticosteroids should be used with caution in patients who have or are prone to thromboembolic disorders.

A precaution is to be taken in case of association with gastrointestinal topicals, antacids and adsorbents.

### **Stopping treatment**

The rate of withdrawal depends mainly on the duration of treatment, the starting dose and the disease. The treatment leads to a resting of ACTH and cortisol secretions with sometimes a lasting adrenal insufficiency.

During withdrawal (except for short courses of less than 10 days), cessation must be done gradually, in stages, because of the risk of relapse: reduction of 10% every 8 to 15 days on average.

At a dosage of 5 to 7 mg prednisone equivalent, when the causative disease no longer requires corticosteroid therapy, it is desirable to replace the synthetic corticosteroid with 20 mg/day of hydrocortisone until corticotropic function is restored.

## **4.5. Interactions with other drugs and other forms of interaction**

### **HYPOKALEMIC AGENTS**

Hypokalemia is a factor in the development of cardiac rhythm disorders (e.g., torsades de pointes) and increases the toxicity of certain drugs, such as digoxin. As a result, drugs that can cause hypokalemia are involved in a large number of interactions. These include hypokalemic diuretics, alone or in combination, stimulant laxatives, glucocorticoids, tetracosactide and amphotericin B (IV route).

### **METABOLISM BY CYP3A4**

Methylprednisolone is a substrate for cytochrome P450 (CYP) enzymes and is primarily metabolized by the CYP3A4 enzyme. CYP3A4 is the dominant enzyme of the most abundant CYP subfamily in the liver

of adult subjects. It catalyzes 6 $\beta$ -hydroxylation of steroids, the essential step in phase I metabolism of endogenous or synthetic corticosteroids.

Many other compounds are also substrates of CYP3A4, some of which (as well as other drugs) modify glucocorticoid metabolism by induction or inhibition of this enzyme.

**+ CYP3A4 inhibitors:** [Antibiotics (isoniazid), antiemetics (aprepitant, fosaprepitant), antifungals (itraconazole, ketoconazole), antivirals (HIV protease inhibitors : indinavir, ritonavir), pharmacokinetic potentiating agents (cobicistat) used in HIV treatment, calcium antagonists (diltiazem), oral contraceptives (ethinylestradiol/norethindrone), grapefruit juice, immunosuppressants (cyclosporine), macrolide antibiotics (clarithromycin, erythromycin, troleandomycin):

Drugs that inhibit CYP3A4 activity generally decrease hepatic clearance and increase the plasma concentration of drugs that are substrates of this enzyme, such as methylprednisolone. In case of concomitant treatment with a CYP3A4 inhibitor, it is necessary to adjust the dose of methylprednisolone to avoid manifestations of corticosteroid toxicity.

**+ CYP3A4 inducers:** [Antibiotics, anti-tuberculosis drugs (rifampin), anticonvulsants (carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin)] :

Drugs that induce CYP3A4 activity generally increase hepatic clearance and decrease the plasma concentration of drugs that are substrates for this enzyme. In the case of concomitant administration, an increase in the dose of methylprednisolone may be required to achieve the desired result.

**+ CYP3A4 substrates:** [Anticonvulsants (carbamazepine), antiemetics (aprepitant, fosaprepitant), antifungals (itraconazole, ketoconazole), antivirals (HIV protease inhibitors: indinavir, ritonavir), calcium antagonists (diltiazem), oral contraceptives (ethinylestradiol/norethindrone), immunosuppressants (cyclosporine, cyclophosphamide, tacrolimus), macrolide antibiotics (clarithromycin, erythromycin)] :

In the presence of another CYP3A4 substrate, the hepatic clearance of methylprednisolone may be affected, requiring a corresponding dose adjustment. Co-administration may increase the likelihood of adverse events associated with either drug administered alone.

### **Contraindicated combinations**

**+ Live attenuated vaccines (yellow fever, tuberculosis, rotavirus, measles, mumps, rubella, varicella, shingles, influenza)**

In patients receiving dosages greater than 10 mg/d of prednisone equivalent (or > 2 mg/kg/d in children or > 20 mg/d in children weighing more than 10 kg) for more than two weeks and for "bolus" corticosteroids (excluding inhaled and local routes), and for 3 months after discontinuation of corticosteroid therapy: risk of generalized, potentially fatal, vaccine disease.

### **Unadvisable combinations**

**+ Acetylsalicylic acid at anti-inflammatory doses  $\geq$  1g per intake and/or  $\geq$  3g per day**

Increased risk of bleeding.

In addition, methylprednisolone may increase the clearance of high-dose acetylsalicylic acid, which may result in decreased serum salicylate concentrations. Discontinuation of methylprednisolone may result in increased serum salicylate levels and lead to an increased risk of salicylate toxicity.

#### **+ Mifamurtide**

Risk of reduced efficacy of mifamurtide.

#### **+ Strong CYP3A4 inhibitors**

In case of prolonged oral use: increase in plasma concentrations of the corticoid by decreasing its hepatic metabolism by the inhibitor, with the risk of the appearance of a cushingoid syndrome, or even adrenal insufficiency. Prefer a non-metabolized corticoid.

### **Combinations with precautions for use**

#### **+ Drugs that may cause torsades de pointes :**

Increased risk of ventricular rhythm disorders, including torsades de pointes.

Correct any hypokalemia prior to administration and perform clinical, electrolyte and electrocardiographic monitoring.

#### **+ Oral anticoagulants (acenocoumarol, apixaban, dabigatran, fluindione, phenindione, rivaroxaban, warfarin)**

Glucocorticoids (general and rectal): possible impact of corticosteroid therapy on the metabolism of antivitamin K and coagulation factors. Risk of bleeding specific to corticosteroid therapy (digestive mucosa, vascular fragility) at high doses or in prolonged treatment exceeding 10 days.

When the combination is justified, reinforce the monitoring: if necessary, with antivitamins K, biological control at 8<sup>ème</sup> days, then every 15 days during the corticotherapy and after its stop.

#### **+ Antivitamins K (acenocoumarol, fluindione, warfarin)**

For bolus doses of 0.5 to 1 g of methylprednisolone: increased effect of antivitamin K and risk of bleeding.

Check INR 2-4 days after methylprednisolone bolus or if there are any signs of bleeding.

#### **+ Other hypokalemic drugs**

Increased risk of hypokalemia.

Monitoring of kalemia with correction if necessary.

#### **+ Digitalis (digoxin)**

Hypokalemia favoring the toxic effects of digitalis.

Correct any hypokalemia beforehand and perform clinical, electrolyte and electrocardiographic monitoring.

#### **+ Enzyme inducers**

Decrease in plasma concentrations and efficacy of corticosteroids by increasing their hepatic metabolism by the inducer: the consequences are particularly important in addisonians treated with hydrocortisone and in case of transplantation.

Clinical and biological monitoring; adjustment of corticosteroid dosage during and after discontinuation of inducer therapy.

**+ Enzyme-inducing anticonvulsants (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, fosphenytoin)**

Decrease in plasma concentrations and efficacy of corticosteroids by increasing their hepatic metabolism by the inducer: the consequences are particularly important in Addisonians treated with hydrocortisone and in case of transplantation.

Clinical and biological monitoring; adjustment of corticosteroid dosage during and after discontinuation of inducer therapy.

**+ Antidiabetics**

Increased blood glucose with sometimes ketoacidosis due to decreased carbohydrate tolerance caused by corticosteroids.

Advise the patient and reinforce self-monitoring of blood glucose and urine, especially at the beginning of treatment. If necessary, adjust the dosage of the antidiabetic drug during and after stopping the corticosteroid treatment.

**+ Isoniazid**

Described for prednisolone: decreased plasma concentrations of isoniazid.

Mechanism suggested: increased hepatic metabolism of isoniazid, potentially by acetylation, and decreased metabolism of glucocorticoids and potential effect on isoniazid clearance.

Clinical and biological monitoring.

**+ Gastrointestinal topicals, antacids and adsorbents**

Decreased absorption of methylprednisolone. As a precautionary measure, these topicals or antacids should be taken at a distance from this medication (more than 2 hours, if possible).

**+ Cobimetinib**

Increased risk of bleeding. Clinical monitoring.

**Associations to be taken into account**

**+ Acetylsalicylic acid at analgesic or antipyretic doses  $\geq$  500 mg per dose and/or  $<$  3 g per day**

Increased risk of bleeding.

**+ Non-steroidal anti-inflammatory drugs**

Increased risk of gastrointestinal ulceration and bleeding.

**+ Antihypertensives**

Decreased antihypertensive effect (hydrosodic retention of corticosteroids).

**+ Interferon alpha**

Risk of inhibiting the action of interferon.

**+ Fluoroquinolones**

Possible increase in the risk of tendinopathy, or even tendon rupture (exceptional), particularly in patients receiving prolonged corticosteroid therapy.

#### **+ Non-depolarizing curare**

With IV glucocorticoids: risk of severe myopathy, reversible after a possibly long delay (several months) (see section 4.4).

Antagonism of the neuromuscular blocking effects of pancuronium and vecuronium has been described in patients receiving corticosteroid therapy. This interaction can be expected with all competitive curariforms.

#### **+ Aromatase inhibitor (aminoglutethimide)**

Aminoglutethimide-induced inhibition of adrenal function may exacerbate the endocrine changes caused by prolonged glucocorticoid therapy.

#### **+ Anticholinesterase drugs**

Steroids may reduce the effects of anticholinesterase drugs on myasthenia gravis.

#### **+ Antivirals (HIV protease inhibitors)**

Corticosteroids may have an inductive effect on the metabolism of HIV protease inhibitors, thereby reducing their plasma concentrations.

#### **+ Strong CYP3 inhibitors**

In case of prolonged oral or inhaled use, increase in plasma concentrations of the corticosteroid by decreasing its hepatic metabolism by the inhibitor, with the risk of developing a cushingoid syndrome.

#### **+ Heparins**

Increased risk of bleeding.

### **4.6. Fertility, pregnancy and lactation**

#### **Pregnancy**

Animal experiments show a teratogenic effect of corticosteroids when administered to females in high doses.

However, corticosteroids do not appear to cause birth defects when given to pregnant women.

Since adequate human reproduction studies have not been performed with methylprednisolone, this drug should be used during pregnancy only after careful evaluation of the benefit/fetal risk ratio.

Some corticosteroids cross the placental barrier. A retrospective study detected a greater incidence of low birth weight among infants born to mothers receiving corticosteroids. In humans, the risk of low birth weight appears to be dose-dependent and can be minimized by administering lower doses of corticosteroids. Infants born to mothers who received large doses of corticosteroids during pregnancy should be carefully observed and evaluated for signs of adrenal insufficiency, although neonatal adrenal insufficiency appears to be rare in infants who have been exposed *in utero* to corticosteroids.

There is no known effect of corticosteroids on labor and delivery.

Cataracts have been observed in infants born to mothers on prolonged corticosteroid therapy during pregnancy.

#### **Breastfeeding**

Corticosteroids pass into breast milk and may inhibit growth and disrupt endogenous glucocorticoid production in breastfed infants.

This drug should be used during breastfeeding only after careful evaluation of the benefit/risk ratio for the mother and the infant.

In case of chronic treatment with high doses, breastfeeding is not recommended.

### **Fertility**

Impairment of fertility has been demonstrated with corticosteroids in animal studies (see section 5.3).

### **4.7. Effects on ability to drive and use machines**

The effect of corticosteroids on the ability to drive or operate machinery has not been systematically evaluated. Adverse effects such as dizziness, lightheadedness, visual disturbances and fatigue may occur after treatment with corticosteroids. If these symptoms occur, patients should not drive or operate machinery.

### **4.8. Adverse reactions**

<b>Organ system classes</b>	<b>Undesirable effects</b>
<b>Infections and infestations</b>	Opportunistic infection, infection, peritonitis†
<b>Hematologic and Lymphatic System Disorders</b>	Leukocytosis
<b>Immune system disorders</b>	Hypersensitivity (anaphylactic reactions, anaphylactoid reactions)
<b>Endocrine disorders</b>	Cushingoid syndrome, hypopituitarism, steroid withdrawal syndrome
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Metabolic acidosis, fluid retention, hypokalemic alkalosis, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, increased need for insulin (or oral hypoglycemic agents in diabetics), lipomatosis, increased appetite (which may lead to weight gain)
<b>Psychiatric conditions</b>	Affective disorders (including depressed mood, euphoric mood, lability, drug dependence, suicidal ideation), psychotic disorders (including mania, delusion, hallucination and schizophrenia), psychotic behaviours, mental disorders, personality changes, confusional state, anxiety, mood swings, abnormal behaviour, insomnia, irritability
<b>Nervous system disorders</b>	Epidural lipomatosis, increased intracranial pressure (with papilledema [benign intracranial hypertension]), seizure, amnesia, cognitive impairment, dizziness, headache
<b>Eye conditions</b>	Chorioretinopathy, cataract, glaucoma, exophthalmos, blurred vision (see section 4.4)

<b>Organ system classes</b>	<b>Undesirable effects</b>
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	Vertigo
<b>Cardiac conditions</b>	Congestive heart failure (in patients at risk)
<b>Vascular conditions</b>	Thrombotic events, thrombosis, hypertension, hypotension
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	Pulmonary embolism, hiccups
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Peptic ulcer (possibly with perforation and bleeding), intestinal perforation, digestive bleeding, pancreatitis, ulcerative esophagitis, esophagitis, abdominal distension, abdominal pain, diarrhea, dyspepsia, nausea
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	Angioedema, hirsutism, petechiae, ecchymosis, skin atrophy, erythema, hyperhidrosis, stretch marks, rash, pruritus, urticaria, acne
<b>Musculoskeletal and systemic disorders</b>	Muscle weakness, myalgia, myopathy, muscle atrophy, osteoporosis, osteonecrosis, pathological fracture, neuropathic arthropathy, arthralgia, growth retardation
<b>Reproductive organs and breast disorders</b>	Menstrual irregularities
<b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>	Delayed healing, peripheral edema, fatigue, malaise
<b>Investigations</b>	Increased intraocular pressure, decreased blood potassium, increased calciuria, decreased carbohydrate tolerance, increased liver enzymes: alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, increased blood alkaline phosphatase, increased uricemia, suppression of skin test reactions*.
<b>Injuries, poisoning and procedural complications</b>	Compression fracture of the spine, tendon rupture

\* not a MedDRA term

† Peritonitis may be the primary sign or symptom of a gastrointestinal disorder such as perforation, obstruction, or pancreatitis (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

### **Reporting Suspected Adverse Reactions**

You can report side effects by visiting [http://www.strides.com/contact\\_DS.aspx](http://www.strides.com/contact_DS.aspx) or by emailing us at: [drugsafety@strides.com](mailto:drugsafety@strides.com).

By reporting adverse events, you are helping to provide more information about the safety of the drug.

### **4.9. Overdose**

Reports of acute toxicity and/or death following corticosteroid overdose are rare.

In case of overdose, there is no specific antidote, the treatment is symptomatic.

Methylprednisolone is dialyzable.

After chronic intoxication, the onset of adrenal deficiency can be prevented by progressive reduction of doses. In this case, the patient may require monitoring and adapted therapy during a possible stress episode.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1. Pharmacodynamic properties**

**Pharmacotherapeutic class: GLUCOCORTICOIDE - SYSTEMIC USE (H - NON SEXUAL HORMONES),  
ATC code: H02AB04.**

Physiological glucocorticoids (cortisone and hydrocortisone) are essential metabolic hormones.

Synthetic corticosteroids, including CORTICOSTRI tablet, are used primarily for their anti-inflammatory effect.

At high doses, they decrease the immune response. Their metabolic and sodium retention effect is less than that of hydrocortisone.

Methylprednisolone is a potent anti-inflammatory drug. Its anti-inflammatory potency is greater than that of prednisolone and it causes less fluid retention than prednisolone.

Methylprednisolone is 4 times more potent than hydrocortisone.

### **5.2. Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetic parameters of methylprednisolone are linear and independent of the route of administration.

#### **Absorption**

Methylprednisolone is rapidly absorbed and its plasma concentration reached a maximum after approximately 1.5 to 2.3 hours over all doses following oral administration in healthy adult subjects. The absolute bioavailability of methylprednisolone in healthy subjects was generally high (82-89%) following oral administration.

#### **Distribution**

Methylprednisolone is widely distributed in tissues, crosses the blood-brain barrier and is secreted into milk. Its apparent volume of distribution is approximately 1.4 L/kg.

The plasma protein binding rate of methylprednisolone is approximately 77% in man.

#### **Biotransformation**

In humans, methylprednisolone is metabolized in the liver to inactive metabolites; the main ones are 20 $\alpha$ -hydroxymethylprednisolone and 20 $\beta$ -hydroxymethylprednisolone. The hepatic metabolism is mainly carried out by CYP3A4 enzymes (see section 4.5).

Methylprednisolone, like many CYP3A4 substrates, may also be a substrate for the P-glycoprotein, an ATP-binding cassette transport protein, which may impact tissue distribution and interactions with other drugs.

#### **Elimination**

The mean elimination half-life of total methylprednisolone is 1.8 to 5.2 hours. Total clearance is approximately 5 to 6 mL/min/kg.

### **5.3. Preclinical safety data**

The non-clinical database, as well as safety evidence gleaned from years of clinical and post-marketing experience, demonstrates the safety of methylprednisolone tablets as a potent anti-inflammatory agent for short-term inflammatory disorders.

Based on conventional safety pharmacology studies, repeated-dose toxicity in mice, rats, rabbits and dogs receiving intravenous, intraperitoneal, subcutaneous and intramuscular routes of administration revealed no expected risks. The toxicities observed in the repeated dose studies are those expected with continued exposure to exogenous steroids.

#### **Carcinogenic potential**

The carcinogenicity of methylprednisolone has not been adequately evaluated in rodent studies. Variable results have been obtained with other glucocorticoids tested for carcinogenic potential in mice and rats. However, published data indicate that several related glucocorticoids, including budesonide, prednisolone, and triamcinolone acetonide, may increase the incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas after oral administration in the drinking water of male rats. These tumorigenic effects were observed at doses that were lower than usual clinical doses on a mg/m basis<sup>2</sup>.

#### **Mutagenic potential**

The genotoxicity of methylprednisolone has not been formally evaluated. However, methylprednisolone sulfonate, which is structurally similar to methylprednisolone, was not mutagenic with or without metabolic activation in *Salmonella typhimurium* at doses of 250 to 2000 mcg/plate, or via the mammalian gene mutation assay using Chinese hamster ovary cells at doses of 2000 to 10,000 mcg/ml. Methylprednisolone sulteptanate did not induce unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocytes at doses of 5 to 1000 µg/ml. In addition, a review of published data indicates that farnesylated prednisolone, which is structurally similar to methylprednisolone, was not mutagenic with or without metabolic activation in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* strains at doses of 312-5,000 µg/plate. In a Chinese hamster fibroblast cell line, farnesylated prednisolone caused a slight increase in the incidence of structural chromosomal aberrations with metabolic activation at the highest concentration tested 1500 µg/ml.

#### **Reproductive toxicity**

Reduced fertility has been demonstrated with corticosteroids in rats. Corticosterone doses of 0, 10 and 25 mg/kg/day were administered to male rats by subcutaneous injection once daily for 6 weeks and these male rats were mated with untreated females. The high dose was reduced to 20 mg/kg/day after 15<sup>eme</sup> days. A decrease in copulatory plug was observed, which may have been secondary to a decrease in accessory organ weight. The number of implantations and viable fetuses were reduced.

Corticosteroids have been shown to be teratogenic in many species after administration of doses equivalent to those in humans. In animal reproduction studies, glucocorticoids such as methylprednisolone increased the incidence of malformations (cleft palate, skeletal malformations), embryo-fetal lethality (e.g., increased resorptions), and intrauterine growth restriction.

## **6. PHARMACEUTICAL DATA**

### **6.1. List of excipients**

Anhydrous lactose, Microcrystalline cellulose (PH 102), Maize starch, Croscarmellose sodium, Sodium lauryl sulphate, Colloidal silicon dioxide, Polacrillin Potassium (Kyrion T 314) & Sodium starch glycolate.

Excipients with known effect: Lactose

For more information, Refer Patient information leaflet.

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 List of Poisonous Substances:**

List-I

### **6.4. Shelf life**

3 years.

### **6.5. Special precautions for storage**

Store below 30°C. Keep this medicine out of sight and reach of children.

### **6.6. Nature and contents of the outer packaging**

A white colored, round shaped, biconvex, uncoated tablet with break line on one side and plain on other side.

Packing configuration: 2x 10's Tablets

### **6.7. Special precautions for disposal and handling**

No special requirements.

Any unused medication or waste must be disposed of in accordance with the regulations in force.

## **7. NAME OF THE MANUFACTURER**

4care Life Science Private Limited  
Survey No.23/3P & 24, Opp Jeans Factory, Daduram Vistar  
Village-Bagdol, Tal-Kathlal  
Dist-Kheda-387 630  
Gujarat, India

## **8. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

Strides Pharma Science Limited  
Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore  
560076. India

## **9. DATE OF UPDATE OF THE TEXT**

Jan 20, 2023

**CORTICOSTRI**  
**Méthylprednisolone 16 mg, comprimé**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Corticostri (Méthylprednisolone 16 mg, comprimés).

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient :

Méthylprednisolone ..... 16 mg  
Excipients-QS.

**Liste des excipients**

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé de couleur blanche, de forme ronde, biconvexe, non-enrobé, avec une barre de cassure sur une face et uni sur l'autre face.

**4. DONNEES CLINIQUES**

**4.1. Indications thérapeutiques**

**AFFECTIONS OU MALADIES :**

· COLLAGENOSSES-CONNECTIVITES

- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

· DERMATOLOGIQUES

- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

· DIGESTIVES

- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose)
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

· ENDOCRINIENNES

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

· HÉMATOLOGIQUES

- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.

- Erythroblastopénies chroniques acquises ou congénitales.
- INFECTIEUSES
    - Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
    - Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère.
- NÉOPLASIQUES
    - Traitement anti-émétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
    - Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).
- NEPHROLOGIQUES
    - Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
    - Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
    - Stades III et IV de la néphropathie lupique.
    - Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
    - Vascularites avec atteinte rénale.
    - Glomérulonéphrites extra-capillaires primitives.
- NEUROLOGIQUES
    - Myasthénie.
    - Œdème cérébral de cause tumorale.
    - Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
    - Spasme infantile (syndrome de West) / syndrome de Lennox-Gastaut.
    - Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.
- OPHTALMOLOGIQUES
    - Uvéite antérieure et postérieure sévère.
    - Exophtalmies œdémateuses.
    - Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).
- ORL
    - Certaines otites séreuses.
    - Polypose nasosinusienne.
    - Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
    - Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
    - Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous glottique) chez l'enfant.
- RESPIRATOIRES
    - Asthme persistant de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
    - Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
    - Bronchopneumopathies chroniques, obstructives en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
    - Sarcoïdose évolutive.
    - Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.
- RHUMATOLOGIQUES
    - Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
    - Pseudo polyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
    - Rhumatisme articulaire aigu.
    - Névralgies cervico-brachiales sévères et rebelles.

## · TRANSPLANTATION D'ORGANE ET DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ALLOGENIQUES

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

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

#### **Posologie**

Voie orale.

Equivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 4 mg de méthylprednisolone.  
Les comprimés seront avalés avec un peu d'eau au cours du repas.

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

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

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

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

#### **Adultes**

La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.

Traitement d'attaque : de 0,3 mg à 1,0 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,35 mg à 1,2 mg/kg/jour équivalent prednisone).

A titre indicatif : 1 à 4 comprimés chez un adulte de 60 kg.

Au cours des maladies inflammatoires graves, la posologie varie de 0,60 à 1,00 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,75 mg/kg/jour équivalent prednisone).

A titre indicatif : 2 à 4 comprimés par jour pour un adulte de 60 kg.

Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.

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

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

Traitement d'attaque : de 0,4 mg à 1,6 mg/kg/jour de méthylprednisolone (soit 0,5 mg à 2 mg/kg/jour équivalent prednisone).

A titre indicatif : 1 à 4 comprimés chez un enfant de 40 kg.

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

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

## **En général**

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

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

## **Arrêt du traitement**

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

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

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

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

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

## **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes : (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale).

- Tout état infectieux à l'exclusion des indications spécifiées (voir rubrique 4.1) non contrôlé par un traitement spécifique,
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatite, herpès, varicelle, zona),
- Etats psychotiques encore non contrôlés par un traitement,
- Vaccins vivants ou vivants atténués (vaccins contre la fièvre jaune, la tuberculose, le rotavirus, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le zona, la grippe) chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle,
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Mises en garde spéciales

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

##### **Effets immunosuppresseurs/susceptibilité accrue aux infections**

La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.

Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.

L'administration des vaccins vivants ou vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie (voir rubriques 4.3 et 4.5). Les vaccins non vivants ou inactivés peuvent être administrés chez les patients recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes. Cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée. Les procédures d'immunisation indiquées peuvent être menées chez les patients recevant des doses non immunosuppressives de corticostéroïdes.

Il importe, avant la mise en route du traitement, d'écartier toute possibilité de foyer viscéral, notamment tuberculeux, et de surveiller, en cours de traitement l'apparition de pathologies infectieuses.

En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique anti-tuberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

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

Le rôle des corticostéroïdes dans le choc septique est controversé, les premières études rapportant des effets bénéfiques et des effets nocifs. Plus récemment, des études ont indiqué qu'un traitement complémentaire par corticostéroïdes pourrait être bénéfique aux patients présentant un choc septique établi et une insuffisance surrénalienne. Cependant, leur utilisation en routine en cas de choc septique n'est pas recommandée et une revue systématique a conclu que l'utilisation de corticostéroïdes à haute dose pendant une brève période n'est pas recommandée. Cependant, des méta-analyses et une autre revue suggèrent que des traitements plus longs (5-11 jours) par corticostéroïde à faible dose pourraient réduire la mortalité, en particulier en cas de choc septique dépendant aux vasopresseurs.

##### **Système immunitaire**

Des réactions allergiques (œdème de Quincke) peuvent survenir.

De rares cas de réactions cutanées et de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été observées chez les patients recevant un traitement par corticostéroïdes. De ce fait, il convient de prendre les

mesures de précaution nécessaires avant le traitement, surtout si le patient présente des antécédents d'allergie à un médicament.

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

### **Fonction endocrine**

Chez les patients sous corticothérapie soumis à un stress inhabituel, l'augmentation de la dose de corticostéroïdes à action rapide avant, pendant et après la situation stressante est indiquée.

L'administration prolongée de doses pharmacologiques de corticostéroïdes peut entraîner une inhibition hypothalamo-hypophyso-surrénaliennne (insuffisance corticosurrénale secondaire). L'importance et la durée de l'insuffisance corticosurrénale produite varient d'un patient à l'autre et dépendent de la dose, de la fréquence, de l'heure d'administration et de la durée du traitement par glucocorticoïde. Cet effet peut être minimisé en administrant le traitement tous les deux jours (voir rubrique 4.2, Posologie et mode d'administration, Administration tous les deux jours.)

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

Un « syndrome de sevrage » lié aux stéroïdes, visiblement sans rapport avec l'insuffisance corticosurrénale, peut également se produire après l'interruption brutale de glucocorticoïdes. Ce syndrome comprend des symptômes tels que : anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleurs articulaires, desquamation, myalgie, perte de poids, et/ou une hypotension. Il semblerait que ces effets sont dus au brusque changement de la concentration de glucocorticoïdes plutôt qu'à de faibles niveaux de corticostéroïdes.

Sachant que les glucocorticoïdes peuvent entraîner ou aggraver un syndrome de Cushing, l'utilisation de glucocorticoïdes doit être évitée chez les patients atteints de la maladie de Cushing.

### **Métabolisme et nutrition**

Les corticoïdes, dont la méthylprednisolone, peuvent augmenter la glycémie, aggraver un diabète préexistant ou prédisposer à un diabète les patients qui les reçoivent à long terme.

### **Effets psychiatriques**

Des troubles psychiques peuvent apparaître lors de l'utilisation des corticostéroïdes, tels que l'euphorie, l'insomnie, les sautes d'humeur, les changements de personnalité, dépression sévère et aussi les manifestations psychotiques franches. De plus, l'instabilité émotionnelle existante ou les tendances psychotiques peuvent être aggravés par les corticostéroïdes.

Des réactions indésirables psychiatriques potentiellement sévères peuvent survenir avec les stéroïdes systémiques (voir rubrique 4.8, Effets indésirables, Troubles psychiatriques).

Les symptômes apparaissent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement. Bien qu'un traitement spécifique puisse dans certains cas être nécessaire, la plupart de ces réactions régressent après réduction de la dose ou arrêt du traitement. Des effets psychologiques ont été rapportés lors de l'arrêt des corticostéroïdes ; leur fréquence est inconnue. Les patients/soignants doivent demander un avis médical en cas d'apparition de symptômes psychologiques chez le patient, en particulier en cas de suspicion de dépression ou d'idées suicidaires. Les patients/soignants doivent être alertés de la possible survenue de troubles psychiatriques pouvant survenir pendant ou immédiatement après diminution de la dose ou l'arrêt des stéroïdes systémiques.

### **Systeme nerveux**

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des troubles convulsifs.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de myasthénie grave (voir le paragraphe sur la myopathie dans la rubrique « Effets musculo-squelettiques »).

Bien que les essais cliniques contrôlés aient démontré l'efficacité des corticostéroïdes dans l'accélération de la résolution des poussées aiguës de la sclérose en plaques, ils ne démontrent pas que les corticostéroïdes affectent le résultat final ou l'évolution naturelle de la maladie. Les études indiquent que des doses relativement élevées de corticostéroïdes sont nécessaires pour démontrer un effet significatif (voir rubrique 4.2).

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

### **Systeme oculaire**

L'utilisation prolongée des corticoïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires et des cataractes nucléaires (en particulier chez l'enfant), une exophtalmie ou une augmentation de la pression intra-oculaire, pouvant entraîner un glaucome avec une possible atteinte des nerfs optiques.

La survenue d'infections oculaires fongiques et virales secondaires peut aussi être renforcée chez les patients sous glucocorticoïdes.

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

### **Troubles visuels**

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

### **Systeme cardiaque**

Les effets indésirables des glucocorticoïdes sur le système cardiovasculaire, tels que la dyslipidémie et l'hypertension, peuvent prédisposer les patients traités, présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, à d'autres effets cardiovasculaires, en cas de traitements prolongés et d'utilisation de doses élevées. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez ces patients, une attention doit être accordée à la modification des risques et une surveillance cardiaque supplémentaire doit être prévue, si nécessaire. Un traitement à faibles doses ou tous les deux jours peut réduire l'incidence des complications de la corticothérapie.

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

### **Systeme vasculaire**

Des thromboses, y compris des cas de maladie thromboembolique veineuse, ont été rapportées avec les corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui ont ou qui peuvent être prédisposés à des troubles thromboemboliques.

En cas d'hypertension, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution.

### **Systeme gastro-intestinal**

De fortes doses de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite aiguë.

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

La corticothérapie peut masquer une péritonite ou d'autres signes ou symptômes associés à des troubles gastro-intestinaux tels qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite.

Le risque de développer des ulcères gastro-intestinaux augmente en cas d'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### **Effets hépatobiliaires**

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

### **Effets musculo-squelettiques**

Une myopathie aiguë a été rapportée lors de l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes, le plus souvent chez des patients présentant des troubles de la transmission neuromusculaire (par exemple myasthénie grave) ou chez des patients recevant un traitement concomitant par des anticholinergiques tels que les inhibiteurs neuromusculaires (par exemple pancuronium). Cette myopathie aiguë est généralisée, peut toucher les muscles oculaires et respiratoires et peut entraîner une quadriparésie. On peut observer une augmentation de la créatine kinase. L'amélioration clinique ou le rétablissement, après arrêt des corticostéroïdes, peut nécessiter plusieurs semaines à plusieurs années.

L'emploi des corticoïdes nécessite une surveillance en cas d'ostéoporose et de myasthénie grave.

### **Affections du rein et des voies urinaires**

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

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

### **Utilisation chez l'enfant**

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

Les nourrissons et les enfants sous corticothérapie prolongée sont particulièrement à risque d'hypertension intracrânienne.

Des doses élevées de corticostéroïdes peuvent provoquer une pancréatite chez l'enfant.

### **Autres**

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

Une crise de phéochromocytome, pouvant être fatale, a été rapportée après administration des corticostéroïdes par voie systémique. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients présentant un phéochromocytome suspecté ou avéré qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque.

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

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

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

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

### **Précautions d'emploi**

#### **En cas de traitement par corticoïdes au long cours**

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

Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles. La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.

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

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

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

Les corticostéroïdes par voie systémique ne sont pas indiqués dans le traitement des traumatismes crâniens, et ne doivent donc pas être utilisés dans ces cas. Une étude multicentrique, a montré une augmentation de la mortalité à deux semaines et à six mois après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo. Une relation de causalité avec le traitement par l'hémisuccinate de méthylprednisolone n'a pas été établie.

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

Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole. Ces viroses peuvent suivre une évolution plus sévère, voire mortelle, chez les enfants non immunisés ou chez les adultes prenant des corticostéroïdes.

Des thromboses, y compris des thrombo-embolies veineuses, ont été rapportées avec la prise de corticostéroïdes. En conséquence, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients qui présentent des troubles thromboemboliques ou qui y sont prédisposés.

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

### **Arrêt du traitement**

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

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

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

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

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

### **HYPOKALIÉMIANTS**

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémisants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

### **METABOLISME PAR CYP3A4**

La méthylprednisolone est un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP) et est principalement métabolisée par l'enzyme CYP3A4. CYP3A4 est l'enzyme dominante de la sous-famille la plus abondante du CYP dans le foie des sujets adultes. Elle catalyse la 6 $\beta$ -hydroxylation des stéroïdes, l'étape essentielle du métabolisme de phase I des corticoïdes endogènes ou de synthèse.

De nombreux autres composés sont également des substrats de CYP3A4, dont certains (ainsi que d'autres médicaments) modifient le métabolisme des glucocorticoïdes par induction ou inhibition de cette enzyme.

**+ Inhibiteurs de CYP3A4 :** [Antibiotiques (isoniazide), antiémétique (aprépitant, fosaprépitant), antifongiques (itraconazole, kétoconazole), antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH : indinavir, ritonavir), agents de potentialisation pharmacocinétique (cobicistat) utilisés dans le traitement du VIH, antagonistes calciques (diltiazem), contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone), jus de pamplemousse, immunosuppresseurs (ciclosporine), antibiotiques macrolides (clarithromycine, érythromycine, troléandomycine) :

Les médicaments qui inhibent l'activité de CYP3A4 diminuent généralement la clairance hépatique et augmentent la concentration plasmatique des médicaments substrats de cette enzyme telle la méthylprednisolone. En cas de traitement concomitant avec un inhibiteur de CYP3A4, il est nécessaire d'adapter la dose de méthylprednisolone afin d'éviter des manifestations de toxicité des corticoïdes.

+ **Inducteurs de CYP3A4** : [Antibiotiques, antituberculeux (rifampicine), anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, et phénytoïne)] :

Les médicaments qui induisent l'activité de CYP3A4 augmentent généralement la clairance hépatique et diminuent la concentration plasmatique des médicaments substrats de cette enzyme. En cas d'administration concomitante, une augmentation de la dose de méthylprednisolone peut être nécessaire pour l'obtention du résultat souhaité.

+ **Substrats de CYP3A4** : [Anticonvulsivants (carbamazépine), antiémétiques (aprépitant, fosaprépitant), antifongiques (itraconazole, kétoconazole), antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH : indinavir, ritonavir), antagonistes calciques (diltiazem), contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone), immunosuppresseurs (ciclosporine, cyclophosphamide, tacrolimus), antibiotiques macrolides (clarithromycine, érythromycine)] :

En présence d'un autre substrat de CYP3A4, la clairance hépatique de la méthylprednisolone peut être affectée, ce qui nécessite une adaptation correspondante de la dose. Une administration conjointe pourrait accroître la probabilité d'effets indésirables associés à l'un ou l'autre médicament administré seul.

### **Associations contre-indiquées**

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

Chez les patients recevant des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pendant plus de deux semaines et pour les « bolus » de corticoïdes (à l'exception des voies inhalées et locales), et pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

### **Associations déconseillées**

+ **Acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires  $\geq$  1g par prise et /ou  $\geq$  3g par jour**

Majoration du risque hémorragique.

Par ailleurs, la méthylprednisolone peut augmenter la clairance de l'acide acétylsalicylique administré à fortes doses ce qui peut provoquer une baisse des concentrations sériques de salicylate. L'arrêt du traitement par la méthylprednisolone peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de salicylate et conduire à un risque accru de toxicité aux salicylates.

+ **Mifamurtide**

Risque de moindre efficacité du mifamurtide.

+ **Inhibiteurs puissants du CYP3A4**

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

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

+ **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe :**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

**+ Anticoagulants oraux (acénocoumarol, apixaban, dabigatran, fluindione, phenindione, rivaroxaban, warfarine)**

Glucocorticoïdes (voies générale et rectale) : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'antivitamine K et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

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

**+ Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine)**

Pour des doses de 0,5 à 1 g de méthylprednisolone administrées en bolus : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.

**+ Autres hypokaliémisants**

Risque majoré d'hypokaliémie.

Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

**+ Digitaliques (digoxine)**

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

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

**+ Inducteurs enzymatiques**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

**+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, fosphénytoïne)**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

**+ Antidiabétiques**

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

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

#### **+ Isoniazide**

Décrit pour la prednisolone : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide.

Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide, potentiellement par acétylation, et diminution de celui des glucocorticoïdes et effet potentiel sur la clairance de l'isoniazide. Surveillance clinique et biologique.

#### **+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants**

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

#### **+ Cobimétinib**

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

#### **Associations à prendre en compte**

##### **+ Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques $\geq 500$ mg par prise et/ou $< 3$ g par jour**

Majoration du risque hémorragique.

##### **+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.

##### **+ Antihypertenseurs**

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

##### **+ Interféron alpha**

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

##### **+ Fluoroquinolones**

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

##### **+ Curares non dépolarisants**

Avec les glucocorticoïdes par voie IV : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois) (voir rubrique 4.4).

Un antagonisme des effets bloquants neuromusculaires du pancuronium et du vécuronium a été décrit chez des patients recevant une corticothérapie. Cette interaction peut être attendue avec tous les curarisants compétitifs.

##### **+ Inhibiteur de l'aromatase (aminoglutéthimide)**

L'inhibition de la fonction surrénalienne induite par l'aminoglutéthimide peut exacerber les changements endocriniens causés par un traitement prolongé par glucocorticoïdes.

#### **+ Anticholinestérasiques**

Les stéroïdes peuvent réduire les effets des anticholinestérasiques sur la myasthénie grave.

#### **+ Antiviraux (inhibiteurs de la protéase du VIH)**

Les corticostéroïdes peuvent avoir un effet inducteur sur le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et réduire ainsi leurs concentrations plasmatiques.

#### **+ Inhibiteurs puissants du CYP3**

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

#### **+ Héparines**

Augmentation du risque hémorragique.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticostéroïdes lorsqu'ils sont administrés chez les femelles à fortes doses.

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

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

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

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

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

#### **Allaitement**

Les corticostéroïdes passent dans le lait maternel et peuvent inhiber la croissance et perturber la production endogène de glucocorticoïdes chez le nourrisson allaité.

Ce médicament ne devra être utilisé pendant l'allaitement qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour la mère et le nourrisson.

En cas de traitement à doses importantes et de façon chronique, l'allaitement est déconseillé.

## **Fertilité**

Une altération de la fertilité a été mise en évidence lors de l'administration de corticostéroïdes dans les études menées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'effet des corticostéroïdes sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a pas été systématiquement évalué. Des effets indésirables, tels que étourdissements, vertiges, troubles visuels et fatigue sont possibles après un traitement par corticostéroïdes. Si ces symptômes apparaissent, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Infections et infestations</b>	Infection opportuniste, infection, péritonite†
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Leucocytose
<b>Affections du système immunitaire</b>	Hypersensibilité (réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes)
<b>Affections endocriniennes</b>	Syndrome cushingoïde, hypopituitarisme, syndrome de sevrage des stéroïdes
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Acidose métabolique, rétention hydrosodée, alcalose hypokaliémique, dyslipidémie, troubles de la tolérance au glucose, augmentation des besoins en insuline (ou en hypoglycémifiants oraux chez les diabétiques), lipomatose, augmentation de l'appétit (pouvant entraîner une prise de poids)
<b>Affections psychiatriques</b>	Troubles affectifs (incluant humeur dépressive, humeur euphorique, labilité, dépendance aux drogues, idées suicidaires), troubles psychotiques (incluant manie, illusion, hallucination et schizophrénie), comportements psychotiques, troubles mentaux, changement de personnalité, état confusionnel, anxiété, sautes d'humeur, comportement anormal, insomnie, irritabilité
<b>Affections du système nerveux</b>	Lipomatose épidurale, augmentation de la pression intracrânienne (avec œdème papillaire [l'hypertension intracrânienne bénigne]), crise convulsive, amnésie, troubles cognitifs, étourdissements, maux de tête
<b>Affections oculaires</b>	Choriorétinopathie, cataracte, glaucome, exophtalmie, vision floue (voir rubrique 4.4)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Vertige
<b>Affections cardiaques</b>	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients à risque)
<b>Affections vasculaires</b>	Événements thrombotiques, thrombose, hypertension, hypotension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Embolie pulmonaire, hoquets

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Ulcère gastroduodéal (éventuellement avec perforation et hémorragie), perforation intestinale, hémorragie digestive, pancréatite, œsophagite ulcéreuse, œsophagite, distension abdominale, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Œdème de Quincke, hirsutisme, pétéchies, ecchymoses, atrophie cutanée, érythème, hyperhidrose, vergetures, rash, prurit, urticaire, acné
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Faiblesse musculaire, myalgie, myopathie, atrophie musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, fracture pathologique, arthropathie neuropathique, arthralgie, retard de croissance
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Irrégularités menstruelles
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Retard de cicatrisation, œdème périphérique, fatigue, malaise
<b>Investigations</b>	Augmentation de la pression intraoculaire, diminution du potassium sanguin, augmentation de la calciurie, diminution de la tolérance glucidique, augmentation des enzymes hépatiques : alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation de l'uricémie, suppression des réactions aux tests cutanés*.
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Fracture vertébrale par compression, rupture tendineuse

\* n'est pas un terme MedDRA

† La péritonite peut être le principal signe ou symptôme d'un trouble gastro-intestinal tel qu'une perforation, une obstruction ou une pancréatite (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

Vous pouvez signaler les effets secondaires en vous rendant sur le site [http://www.strides.com/contact\\_DS.aspx](http://www.strides.com/contact_DS.aspx) ou en nous envoyant un courriel à : [drugsafety@strides.com](mailto:drugsafety@strides.com). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **4.9. Surdosage**

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

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

La méthylprednisolone est dialysable.

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

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

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

Les corticoïdes synthétiques incluant CORTICOSTRI comprimé, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire.

A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone.

La méthylprednisolone est un anti-inflammatoire puissant. Sa puissance anti-inflammatoire est supérieure à celle de la prednisolone et elle entraîne moins de rétention hydrosodée que cette dernière. La méthylprednisolone est 4 fois plus puissante que l'hydrocortisone.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

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

#### **Absorption**

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

#### **Distribution**

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

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

#### **Biotransformation**

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

La méthylprednisolone, comme de nombreux substrats de CYP3A4, peut également être un substrat de la glycoprotéine P, protéine de transport de la famille des ABC (ATP-binding cassette), ce qui peut avoir un impact sur la distribution tissulaire et les interactions avec d'autres médicaments.

#### **Élimination**

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

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

La base de données non clinique ainsi que les preuves concernant l'innocuité glanées au cours des années d'expérience clinique et de pharmacovigilance, démontrent l'innocuité des comprimés de

méthylprednisolone en tant qu'agent anti-inflammatoire puissant en cas de troubles inflammatoires à court terme.

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

### **Potentiel carcinogène**

La carcinogénicité de la méthylprednisolone n'a pas été évaluée convenablement à travers des études chez les rongeurs. Des résultats variables ont été obtenus avec d'autres glucocorticoïdes testés pour leur potentiel carcinogène chez les souris et les rats. Cependant, les données publiées indiquent que plusieurs glucocorticoïdes apparentés, dont le budésonide, la prednisolone et l'acétonide de triamcinolone peuvent augmenter l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires après administration orale dans l'eau potable des rats mâles. Ces effets tumorigènes ont été observés à des doses qui étaient plus faibles que les doses cliniques habituelles sur une base mg/m<sup>2</sup>.

### **Potentiel mutagène**

La génotoxicité de la méthylprednisolone n'a pas été officiellement évaluée. Cependant, le sulfonate de méthylprednisolone, qui possède une structure similaire à la méthylprednisolone, n'a pas été mutagène avec ou sans activation métabolique chez *Salmonella typhimurium* à des doses de 250 à 2 000 µg/plaque, ou via le test de mutation génique sur des cellules de mammifères utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois à des doses de 2 000 à 10 000 µg/ml. Le sulfonate de méthylprednisolone n'a pas induit la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes primaires de rat à des doses de 5 à 1 000 µg/ml. En outre, une revue des données publiées indique que la prednisolone farnésylée, qui possède une structure similaire à la méthylprednisolone, n'a pas été mutagène avec ou sans activation métabolique chez des souches *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli* à des doses de 312 à 5 000 µg/plaque. Dans une lignée de cellules fibroblastiques de hamster chinois, la prednisolone farnésylée a entraîné une légère augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques structurelles avec activation métabolique à la plus forte concentration testée 1 500 µg/ml.

### **Toxicité pour la reproduction**

Une réduction de la fertilité a été mise en évidence lors de l'administration de corticostéroïdes chez le rat. Des doses de corticostérone de 0, 10 et 25 mg/kg/jour ont été administrées à des rats mâles par injection sous-cutanée une fois par jour pendant 6 semaines et ces rats mâles ont été accouplés à des femelles non traitées. La forte dose a été réduite à 20 mg/kg/jour après le 15<sup>ème</sup> jour. Une diminution du bouchon copulatoire a été observée, ce qui peut avoir été secondaire à une diminution du poids des organes accessoires. Le nombre d'implantations et de fœtus viables ont été réduits.

Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces après administration de doses équivalentes à celle chez l'Homme. Dans les études animales sur la reproduction, les glucocorticoïdes tels que la méthylprednisolone augmentaient l'incidence des malformations (fente palatine, malformations squelettiques), de la létalité embryo-fœtale (par exemple, augmentation des résorptions), et un retard de croissance intra-utérine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Lactose anhydre, cellulose microcristalline (PH 102), amidon de maïs, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, polacriline potassique (Kyron T 314) et glycolate d'amidon sodique.

Excipients à effet notoire : Lactose

Pour plus d'informations, se référer à la notice patient.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver en dessous de 30°C. Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimé de couleur blanche, de forme ronde, biconvexe, non-enrobé, avec une barre de cassure sur une face et uni sur l'autre face.

Conditionnement : boîte de 20 comprimés (2X10).

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. NOM DU FABRICANT**

4care Life Science Private Limited

Survey No.23/3P & 24, Opp Jeans Factory, Daduram Vistar

Village-Bagdol, Tal-Kathlal

Dist-Kheda-387 630

Gujarat, India

## **8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Strides Pharma Science Limited

Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore

560076. India

## **9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

20 janvier 2023

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I