

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 novembre 2018

*prednisone*

### CORTANCYL 1 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 302 589 7 2)

### CORTANCYL 5 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 302 590 5 4)

### CORTANCYL 20 mg, comprimé sécable

B/20 (CIP : 34009 332 838 5 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	H02AB07 (Corticoïdes)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <b>Affections ou maladies :</b></p> <p><b>Collagénoses, connectivites :</b>            Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.</p> <p><b>Dermatologiques :</b>            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.</p> <p><b>Digestives :</b>            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.</p> <p><b>Endocriniennes :</b>            Thyroïdite subaiguë de de Quervain sévère.            Certaines hypercalcémies.</p> <p><b>Hématologiques :</b>            Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.</p>

	<p>Anémies hémolytiques auto-immunes.  En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.  Érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales.</p> <p><b>Infectieuses :</b>  Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.  Pneumopathie à <i>Pneumocystis carinii</i> avec hypoxie sévère.</p> <p><b>Néoplasiques :</b>  Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.  Poussée oedémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).</p> <p><b>Néphrologiques :</b>  Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales.  Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.  Stade III et IV de la néphropathie lupique.  Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.  Vascularites avec atteinte rénale.  Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.</p> <p><b>Neurologiques :</b>  Myasthénie.  OEdème 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.</p> <p><b>Ophtalmologiques :</b>  Uvéite antérieure et postérieure sévère.  Exophtalmies oedémateuses.  Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).</p> <p><b>ORL :</b>  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.</p> <p><b>Respiratoires :</b>  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.  Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.  Sarcoïdose évolutive.  Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.</p> <p><b>Rhumatologiques :</b>  Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.  Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.  Rhumatisme articulaire aigu.  Néuralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.</p> <p><b>Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :</b>  Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.  Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte. »</p>
--	--

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure nationale)	Dates initiales des AMM : CORTANCYL 1 mg et 5 mg : 19/08/1974, validée le 13/11/1991 CORTANCYL 20 mg : 02/05/1990
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	H H02 H02A H02AB H02AB07	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues Corticoïdes à usage systémique Corticoïdes à usage systémique non associés Glucocorticoïdes Prednisone
----------------	--------------------------------------	---

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités CORTANCYL réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 20 novembre 2013, la Commission a considéré que le service médical rendu par CORTANCYL restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

**« Affections ou maladies :**

**Collagénoses, 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.

Érythroblastopénies 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 antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.

Poussée oedémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

**Néphrologiques :**

Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.

Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.

Stade III et IV de la néphropathie lupique.

Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.

Vascularites avec atteinte rénale.

Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

**Neurologiques :**

Myasthénie.

OEdème 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 oedémateuses.

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.

Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.

Sarcoïdose évolutive.

Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

**Rhumatologiques :**

Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.

Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.

Rhumatisme articulaire aigu.

Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

**Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :**

Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.

Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de méta-analyses. Elles confirment l'efficacité de la prednisone dans la prise en charge de de l'asthme<sup>1,2,3,4</sup> et du syndrome néphrotique cortico-sensible<sup>5</sup>.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 18 mai 2010 au 27 mars 2018).

► Des modifications du RCP sont survenues depuis a dernière évaluation par la Commission (cf. annexe). Elles concernent les rubriques « mises en garde et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « effets indésirables ».

Il est notamment ajouté que des troubles cardiaques tels que cardiomyopathies hypertrophiques peuvent survenir chez les nourrissons prématurés, et un risque de crise rénale sclérodermique.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile printemps 2018), le nombre de prescriptions de CORTANCYL est estimé à environ 1 768 000. Dans  $\frac{3}{4}$  des cas, les prescriptions sont effectuées par un médecin généraliste.

CORTANCYL est principalement utilisé dans les arthropathies (23%), dorsopathies (15%) et les affections du tissu conjonctif (15%).

### 04.4 Stratégie thérapeutique

En raison de leurs effets anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppresseurs, les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses pathologies, selon deux modalités de prescription :

- en cure courte, de moins de 10 jours, dans le traitement des affections aiguës et des urgences.
- en traitement au long cours, seuls ou en association à d'autres thérapeutiques.

---

<sup>1</sup> Sakae TM, Maurici R, Trevisol DJ, et al. Effects of prednisone on eosinophilic bronchitis in asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2014;40(5):552-63.

<sup>2</sup> Meyer JS, Riese J, Biondi E. Is dexamethasone an effective alternative to oral prednisone in the treatment of pediatric asthma exacerbations?. *Hosp Pediatr.* 2014;4(3):172-80.

<sup>3</sup> Keeney GE, Gray MP, Morrison AK et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(3):493-9.

<sup>4</sup> Su XM, Yu N, Kong LF, Kang J. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Med.* 2014;46(1):24-30.

<sup>5</sup> Hahn D, Hodson EM, Willis NS. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 ;18(3):CD001533.

Les données acquises de la science sur les pathologie visées par CORTANCYL et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>6,7,8,9</sup>. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 novembre 2013, la place de CORTANCYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 novembre 2013 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les spécialités CORTANCYL sont indiquées dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires, dysimmunitaires et allergiques pouvant être graves et avoir un impact sur la qualité de vie ou engager le pronostic vital.
- ▶ Elles entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique, préventif ou curatif selon les indications de l'AMM.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques
- ▶ Les corticoïdes par voie systémique peuvent constituer des médicaments de 1<sup>e</sup> ou 2<sup>nd</sup>e intention, voire des traitements de dernier recours en fonction des pathologies concernées.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CORTANCYL reste important dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>6</sup> Société Française d'ORL et CFC. Recommandation pour la pratique clinique – Rhinosinusites infectieuses aiguës. 2017. Disponible en en ligne : <https://www.orlfrance.org/wp-content/uploads/2017/06/recoRSIA.pdf>

<sup>7</sup> G. K. Scadding, H. H. Kariyawasam, G. Scadding, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). Clin Exp Allergy. 2017;47:856–889.

<sup>8</sup> Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum.2014;81(4):303-312.

<sup>9</sup> Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-977.

ANNEXE

Ancien RCP	Nouvel RCP
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b>Mises en garde</b>            En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.</p> <p>En cas d'antécédent ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.</p> <p>La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.</p> <p>Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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, ostéoporose, myasthénie grave.</p> <p>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.</p> <p>Ce médicament est déconseillé en association avec un vaccin vivant atténué ou avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b>Mises en garde</b>            En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.</p> <p>En cas d'antécédent ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.</p> <p>La corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries, des levures et des parasites. La survenue d'une anguillulose maligne est un risque important. Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie.</p> <p>Les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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, ostéoporose, myasthénie grave.</p> <p>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.</p> <p>Ce médicament est déconseillé en association <del>avec un vaccin vivant atténué ou avec</del> des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p><b>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.</b></p> <p><b>La survenue de crises liées à la présence d'un phéochromocytome, et</b></p>

<p><b><u>Précautions particulières d'emploi</u></b></p> <p><b><u>En cas de traitement par corticoïdes au long cours :</u></b>  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.</p> <p>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'association à un traitement hypokaliémiant. Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.</p> <p>Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge. Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.</p> <p>L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.</p>	<p>pouvant être fatales a été rapportée après administration de corticostéroïdes. Les corticostéroïdes ne doivent être administrés aux patients chez qui un phéochromocytome est suspecté ou identifié, qu'après une évaluation appropriée du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.8).</p> <p><b><u>Précautions particulières d'emploi</u></b></p> <p><b><u>En cas de traitement par corticoïdes au long cours :</u></b>  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.</p> <p>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'association à un traitement hypokaliémiant. Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.</p> <p>Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge. Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.</p> <p>L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.</p> <p><b><u>Crise rénale sclérodermique : des précautions s'imposent pour les patients souffrant de sclérose systémique, car une incidence accrue de crise rénale sclérodermique (susceptible d'être fatale) accompagnée d'hypertension et d'une diminution du débit urinaire a été signalée en cas d'administration d'une dose journalière de 15 mg ou plus de prednisolone. 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.</u></b></p> <p><b><u>La forme pharmaceutique de ce médicament n'est pas adaptée aux enfants de moins de 6 ans (voir rubrique 4.2). Cependant, des cardiomyopathies hypertrophiques ont été rapportées après 5 administration systémique d'autres glucocorticoïdes chez des nourrissons prématurés. Chez les nourrissons traités par des glucocorticoïdes à usage systémique, des échographies cardiaques doivent être effectuées pour surveiller la structure et la fonction myocardique.</u></b></p>
<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>
<p><b>Médicaments hypokaliémiants</b></p> <p>L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).</p>	<p><b>Médicaments hypokaliémiants</b></p> <p>L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).</p>



### Associations déconseillées

(Voir rubrique 4.4)

Vaccins vivants atténués

Risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

Acide acétylsalicylique

Majoration du risque hémorragique.

Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour).

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

#### • Anticoagulants oraux

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral 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 : contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

#### • Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs, stimulants, amphotéricine B par voie IV, tétracosactide)

Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.

#### Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone

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.

#### • Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

• **Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiant** 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

### Associations contre-indiquées

#### + Vaccins vivants atténués

A l'exception des voies inhalées et locales, et pour 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 : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués même pendant les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie.

### Associations déconseillées

Vaccins vivants atténués

Risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

Acide acétylsalicylique

Majoration du risque hémorragique.

Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour).

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

#### • Anticoagulants oraux

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral 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 : contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

#### • Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs, stimulants, amphotéricine B par voie IV, tétracosactide)

Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.

#### Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : ~~carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone~~

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.

#### • Digoxine

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

~~• **Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiant** 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

de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

• **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

• **Rifampicine**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; 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 la rifampicine et après son arrêt.

• **Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone)**

Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

**Associations à prendre en compte**

**Antihypertenseurs**

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

**Fluoroquinolones**

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

**Acide acétylsalicylique**

Majoration du risque hémorragique.

A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour).

l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

• **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

• **Rifampicine**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine ; 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 la rifampicine et après son arrêt.

• **Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone)**

Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

**Inhibiteurs du CYP3A**

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de 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.

**Associations à prendre en compte**

**Antihypertenseurs**

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

**Fluoroquinolones**

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

**Acide acétylsalicylique**

Majoration du risque hémorragique.

A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour).

4.8. Effets indésirables	4.8. Effets indésirables
<p>Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Désordres hydroélectrolytiques</b> : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.</li> <li>• <b>Troubles endocriniens et métaboliques</b> : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, retard de croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.</li> <li>• <b>Troubles musculosquelettiques</b> : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.</li> <li>• <b>Troubles digestifs</b> : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.</li> </ul>	<p>Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Désordres hydroélectrolytiques</b> : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.</li> <li>• <b>Troubles endocriniens et métaboliques</b> : syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, retard de croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles, <b>survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome (effet classe des corticostéroïdes – Voir rubrique 4.4).</b></li> <li>• <b>Troubles musculosquelettiques</b> : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire  (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.</li> <li>• <b>Troubles digestifs</b> : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.</li> </ul>