

## MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

### **DENOMINATIONS :**

SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible.

SOLUPRED 5 mg, comprimé orodispersible.

### **COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE :**

#### **SOLUPRED 5 mg :**

Prednisolone (DCI), par comprimé : 5 mg (sous forme de métrasulfobenzoate sodique: 7,86 mg/comp.).

Excipient : Dispersion de polyacrylate à 30 % (Eudragit NE 30 D), silice colloïdale hydrophobe (Aérosil R972), mannitol (granulé), mannitol (poudre), crospovidone, aspartam, stéarate de magnésium.

#### **SOLUPRED 20 mg :**

Prednisolone (DCI), par comprimé : 20 mg (sous forme de métrasulfobenzoate sodique: 31,44 mg/comp.).

Excipient : Dispersion de polyacrylate à 30 % (Eudragit NE 30 D), silice colloïdale hydrophobe (Aérosil R972), mannitol (granulé), mannitol (poudre), crospovidone, aspartam, stéarate de magnésium.

### **DONNEES CLINIQUES :**

#### **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 anti-émétique 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 extra-capillaires 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.

#### Ophthalmologiques :

- 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).

#### O.R.L. :

- 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 cervico-brachiales 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.

### **Posologie et mode d'administration :**

#### **Solupred 20 mg**

Voie orale.

Equivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 20 mg de prednisone : 20 mg de prednisolone.

Le comprimé orodispersible est un comprimé qui se délite rapidement dans la bouche grâce à la salive.

Mettre le comprimé orodispersible dans la bouche, laisser fondre, avaler et boire un verre d'eau.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé pourra être délité au préalable dans un peu d'eau, puis avalé.

Ne pas croquer le comprimé pour éviter le risque d'amertume.

RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT DE PLUS DE 10 kg.

Le SOLUPRED 20 mg est adapté aux traitements d'attaque ou aux traitements de courte durée nécessitant des doses moyennes ou fortes chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 kg. En traitement d'entretien et pour des posologies inférieures à 20 mg par jour, il existe des dosages plus appropriés.

#### 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 : 0,35 à 1,2 mg/kg/jour. A titre indicatif : 1 à 4 comprimés chez un adulte de 60 kg. CTJ : 0,32 à 1,27 euros.

Au cours des maladies inflammatoires graves, la posologie varie de 0,75 à 1,2 mg/kg/jour. A titre indicatif : 2 à 4 comprimés par jour pour un adulte de 60 kg.

CTJ : 0,64 à 1,27 euros.

Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.

#### ENFANTS DE PLUS DE 10 kg :

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

Traitement d'attaque : de 0,5 à 2 mg/kg/jour. A titre indicatif : ½ à 2 comprimés pour un enfant de 20 kg.

CTJ : 0,16 à 0,64 euros.

### **Solupred 5 mg**

Voie orale.

Equivalence anti-inflammatoire (équipotence) pour 5 mg de prednisone : 5 mg de prednisolone. Si la dose calculée en fonction du poids est inférieure à 5 mg par jour, il existe un dosage plus approprié.

Le comprimé orodispersible est un comprimé qui se délite rapidement dans la bouche grâce à la salive.

Mettre le comprimé orodispersible dans la bouche, laisser fondre, avaler et boire un verre d'eau.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé pourra être délité au préalable dans un peu d'eau, puis avalé.

Ne pas croquer le comprimé pour éviter le risque d'amertume.

#### 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 : 0,35 à 1,2 mg/kg/jour. A titre indicatif : 4 à 14 comprimés chez un adulte de 60 kg.

CTJ : 0,48 à 1,67 euros.

Au cours des maladies inflammatoires graves, la posologie varie de 0,75 à 1,2 mg/kg/jour. A titre indicatif : 9 à 14 comprimés par jour pour un adulte de 60 kg.

CTJ : 1,07 à 1,67 euros.

Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.

Traitement d'entretien : de 5 à 15 mg/jour, soit de 1 à 3 comprimés par jour.

CTJ : 0,12 à 0,36 euros.

#### ENFANTS :

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

Traitement d'attaque : de 0,5 à 2 mg/kg/jour. A titre indicatif : 2 à 10 comprimés pour un enfant de 25 kg.

CTJ : 0,24 à 1,19 euros.

Traitement d'entretien : de 0,25 à 0,5 mg/kg/jour. A titre indicatif : 1 à 2 comprimés pour un enfant de 25 kg.

CTJ : 0,12 à 0,24 euros.

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 GENERAL

Le traitement "à la dose d'attaque" doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. En cas de traitement au long cours, 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.

### **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 (cf. Indications),
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona),
- Etats psychotiques encore non contrôlés par un traitement,
- Vaccins vivants,
- Hypersensibilité à l'un des constituants,
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).

### **Mises en garde et précautions particulières d'emploi :**

## Mises en garde :

En cas d'ulcère gastro-duodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si un traitement anti-ulcéreux est associé.

En cas d'antécédents ulcéreux, la corticothérapie peut être prescrite, avec une surveillance clinique et au besoin après fibroscopie.

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.

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

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.

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.

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.

Ce médicament est déconseillé en association avec le sultopride ou un vaccin vivant atténué (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

## 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 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.

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.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

#### **Médicament 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 hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

#### **Associations déconseillées** (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi) :

Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Vaccins vivants atténués : Glucocorticoïdes (voies générale et rectale) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

#### **Associations nécessitant des 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 8<sup>ème</sup> jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

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.

Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV, tétracosactide) : risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

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

Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiantes : 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, 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 et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes sauf sultopride (cf associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et antiarythmiques

de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride), bépridil, cisapride, déphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes.

Corriger 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 ; 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, anti-acides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone) : diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux et anti-acides à distances des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

### Associations à prendre en compte :

Antihypertenseurs : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

Ciclosporine : Augmentation des effets de la prednisolone : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides (diminution de la clairance de la prednisolone).

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

### Grossesse et allaitement :

#### Grossesse :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces. Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques, nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse, si besoin.

#### Allaitement :

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

#### Effets indésirables :

Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : 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, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculo-squelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protéidique), 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.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestive, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques :
  - fréquemment : euphorie, insomnie, excitation.
  - rarement : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques, convulsions (voie générale ou intrathécale).
  - état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :**

### **Propriétés pharmacodynamiques :**

Classe pharmacothérapeutique : GLUCOCORTICOÏDES, code ATC : H02AB06  
(H : Hormones systémiques non sexuelles)

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques incluant cette spécialité 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.

### **Propriétés pharmacocinétiques :**

Le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 5 heures.

La  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique est comprise entre 2,5 et 3,5 heures.

Le métabolisme est hépatique.

L'élimination est urinaire et biliaire.

## **PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX :**

349 367.0 : 30 comprimés à 5 mg sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) - 3,56 euros - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect.

349 368.7 : 20 comprimés à 20 mg sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) - 6,35 euros - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :**

Liste I.

**EXPLOITANT :**

sanofi-aventis france.

1-13 bd Romain Rolland - 75014 PARIS.

Tél. 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax. 01 57 62 06 62.

**DATE DE REVISION :**

Août 2007 / V1