



CORTEF*10 mg
Comprimés d'hydrocortisone
Flacon de 100
Hydrocortisone

Date:xxxxxx. Version 0.01

Pays de réf : Canada

Tunisia

Mention Legale Longue

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORTEF 10 mg Comprimés d'hydrocortisone
Corticostéroïde

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg Hydrocortisone.

Les excipients sont :

Les comprimés de CORTEF[®] contiennent du stéarate de calcium, de l'amidon de maïs, de l'huile minérale, de l'acide sorbique, du saccharose et du sodium.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés d'hydrocortisone

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Troubles endocriniens: insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire.
- Troubles rhumatismaux, du collagène, dermatologiques, états allergiques, troubles ophtalmiques, respiratoires, hématologiques, néoplasiques, du système nerveux central, états oedemateux, certains troubles gastro intestinaux.

4.2 CONTRE-INDICATIONS

CORTEF (hydrocortisone) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Infections fongiques généralisées
- Hypersensibilité connue à l'hydrocortisone ou à l'un des composants du comprimé
- Administration d'un vaccin vivant ou vivant atténué durant un traitement par corticostéroïdes à doses immunosuppressives
- Infection oculaire par le virus de l'herpès, sauf pour un traitement de courte durée ou en situation d'urgence, par exemple pour traiter une réaction d'hypersensibilité aiguë
- Infection par le virus de la vaccine ou de la varicelle, sauf pour un traitement de courte durée ou en situation d'urgence, par exemple pour traiter une réaction d'hypersensibilité aiguë

4.3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les patients sous corticothérapie et soumis à un stress inhabituel, il est indiqué d'accroître la dose de corticostéroïdes à action rapide avant, pendant et après la situation stressante.

La plus faible dose possible de corticostéroïde devrait être utilisée pour la maîtrise de l'affection traitée et, lorsqu'une baisse de la dose est possible, elle devrait être graduelle. Étant donné que les complications du traitement aux glucocorticoïdes dépendent de la dose du médicament et de la durée du traitement, les décisions portant sur la dose et la durée ainsi que sur la fréquence d'administration, quotidienne ou intermittente, doivent être fondées sur l'évaluation des risques et des bienfaits.

On doit conseiller aux patients d'informer les médecins consultés ultérieurement qu'ils ont déjà reçu des corticostéroïdes.

En présence de diabète, d'ostéoporose, d'insuffisance rénale, de psychose chronique, d'hypertension, de myasthénie grave ou de prédisposition à la thrombophlébite, administrer CORTEF (hydrocortisone) avec prudence.

L'administration concomitante de corticostéroïdes et d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit se faire prudemment.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des cas de maladie de Kaposi ont été signalés chez des patients sous corticothérapie. L'interruption de la corticothérapie pourrait entraîner une rémission clinique.

Des cas de crises hypertensives associées à un phéochromocytome après l'administration de corticostéroïdes à action générale, dont l'hydrocortisone, ont été rapportés. Par conséquent, en présence d'un phéochromocytome présumé ou avéré, on n'aura recours à une corticothérapie que si l'on a soupesé convenablement les risques et les bienfaits associés à un tel traitement.

Aucune étude adéquate n'a été menée chez l'animal pour déterminer l'éventuel pouvoir mutagène ou carcinogène des corticostéroïdes.

Appareils cardiovasculaire et rénal

Les doses moyennes et élevées d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent faire augmenter la tension artérielle et l'excrétion de potassium, et causer une rétention hydrosodée. Ces effets sont moins fréquents avec les dérivés synthétiques, sauf à doses élevées. Une restriction de l'apport sodique et l'administration d'un supplément potassique peuvent donc être nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium. Comme ils exposent les patients à la rétention sodique ainsi qu'à l'œdème et à la déplétion potassique qui l'accompagnent, les corticostéroïdes doivent être employés avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'insuffisance rénale.

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

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

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

Système endocrinien et métabolisme

Il convient de surveiller les patients qui suivent une corticothérapie prolongée afin de déceler d'éventuels signes de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, du syndrome de Cushing ou d'hyperglycémie. L'administration de corticostéroïdes peut entraîner une suppression réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et un risque d'insuffisance glucocorticoïde par suite de l'arrêt du traitement. On peut réduire au minimum l'insuffisance corticosurrénale secondaire d'origine médicamenteuse en diminuant progressivement la dose. Ce type d'insuffisance relative peut persister pendant des mois après la fin du traitement ; par conséquent, s'il survenait des situations de stress durant cette période, le traitement hormonal doit être repris. Étant donné que la sécrétion des minéralocorticoïdes pourrait être insuffisante, on doit administrer du sel et/ou un minéralocorticoïde en concomitance.

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

L'arrêt soudain du traitement par des glucocorticoïdes peut provoquer une insuffisance surrénale aiguë d'issue mortelle. Un « syndrome de sevrage » stéroïdien, apparemment non lié à l'insuffisance corticosurrénale, peut également s'observer après l'interruption brusque du traitement par les glucocorticoïdes. Ce syndrome se manifeste par les symptômes suivants : anorexie, nausées, vomissements, léthargie, céphalées, fièvre, douleur articulaire, desquamation, myalgie, perte de poids et/ou hypotension. Ces effets seraient imputables à une variation soudaine du taux de glucocorticoïdes plutôt qu'à une faible concentration de corticostéroïdes. On peut réduire au minimum l'insuffisance corticosurrénale causée par un médicament en diminuant progressivement la dose de ce dernier.

Comme les glucocorticoïdes peuvent provoquer ou aggraver un syndrome de Cushing, leur administration est à éviter chez les patients atteints d'un syndrome de Cushing.

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

Appareil digestif

Étant donné que les corticostéroïdes peuvent accroître le risque de perforation, il faut les utiliser avec circonspection comme traitement direct ou comme adjuvant en présence d'un ulcère gastroduodéal latent ou évolutif, de diverticulite, d'anastomoses intestinales récentes et de colite ulcéreuse non spécifique. Les signes d'irritation péritonéale après une perforation gastro-intestinale chez les patients traités par des corticostéroïdes peuvent être minimes, voire inexistantes.

Hématologie

Il faut utiliser l'AAS et les anti-inflammatoires non stéroïdiens avec prudence en association avec les corticostéroïdes chez les patients souffrant d'hypoprothrombinémie. Voir Interactions médicamenteuses.

Foie/Voies biliaires/Pancréas

La présence d'une maladie du foie freine de façon significative le métabolisme et l'élimination de l'hydrocortisone et risque, par conséquent, d'en augmenter les effets. L'effet des corticostéroïdes est plus marqué chez les patients souffrant de cirrhose.

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

Système immunitaire

Les personnes qui prennent des corticostéroïdes sont plus vulnérables aux infections que les personnes en bonne santé. Les corticostéroïdes peuvent dissimuler certains signes d'infection et, pendant leur utilisation, de nouvelles infections peuvent apparaître. Ils peuvent donc diminuer la résistance aux infections et nuire à la localisation de celles-ci. Des infections d'origine virale, bactérienne, fongique, protozoaire ou helminthique, quelle qu'en soit la localisation dans l'organisme, peuvent être associées à l'administration de corticostéroïdes seuls ou en association avec d'autres immunosuppresseurs qui modifient l'immunité cellulaire ou humorale ou qui affectent la fonction des neutrophiles. Ces infections peuvent être légères, mais également graves et parfois mortelles. L'augmentation de la posologie des corticostéroïdes accroît le risque de complications infectieuses.

Germes particuliers

Une maladie latente peut être activée ou il peut y avoir une exacerbation d'infections intercurrentes causées par certains pathogènes, dont les amibes, Candida, Cryptococcus, Mycobacterium, Nocardia, Pneumocystis, Toxoplasma. Il est recommandé d'écarter toute possibilité d'amibiase avant d'entreprendre une corticothérapie chez les patients qui ont séjourné dans des pays tropicaux ou qui présentent une diarrhée sans cause connue.

Les mécanismes de défense de l'hôte sont affaiblis chez les patients recevant des doses élevées de glucocorticoïdes, et cet effet peut accroître la sensibilité aux infections fongiques ainsi qu'aux infections bactériennes et virales.

Infections fongiques

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

Infections virales

La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir une issue plus grave, voire mortelle, chez les enfants non immunisés et chez les adultes sous corticostéroïdes. Chez ces enfants et ces adultes, il faut veiller tout particulièrement à ce que ceux qui n'ont pas eu ces maladies n'y soient pas exposés. Les effets de la dose, de la voie d'administration et de la durée de la corticothérapie sur le risque d'infection disséminée ne sont pas connus. On ignore également quels effets la maladie sous-jacente et/ou les corticothérapies antérieures ont sur le risque. Dans le cas d'une exposition à la varicelle, un traitement prophylactique par des immunoglobulines antivaricelle-zona (VZIG) pourrait être indiqué. Dans le cas d'une exposition à la rougeole, un traitement prophylactique par un mélange d'immunoglobulines (IG) par voie intramusculaire pourrait être indiqué. Si la varicelle est contractée, l'utilisation d'antiviraux peut être envisagée. De même, les corticostéroïdes devraient être utilisés avec une grande prudence dans les cas d'infestation par Strongyloïdes (un nématode) connue ou soupçonnée. Chez ces patients, l'immunosuppression provoquée par les corticostéroïdes peut entraîner une surinfection et la dissémination de Strongyloïdes, la migration massive des larves s'accompagnant souvent d'une grave entérocolite et d'une septicémie à organismes Gram– dont l'issue peut être mortelle.

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

Vaccination

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

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

Tuberculose

En présence de tuberculose active, il ne faut employer l'hydrocortisone que dans les cas de tuberculose fulminante ou disséminée, en association avec un traitement antituberculeux approprié.

Si les corticostéroïdes sont indiqués chez les patients présentant une tuberculose latente ou une réactivité tuberculique, une surveillance étroite s'impose, car la maladie peut se réactiver. Toute corticothérapie prolongée doit s'accompagner d'une chimioprophylaxie.

Appareil locomoteur

On a observé l'apparition d'une myopathie aiguë après l'administration des doses élevées de corticostéroïdes, touchant le plus souvent des patients souffrant d'anomalies de la transmission neuromusculaire (p. ex., myasthénie grave) ou des patients recevant simultanément des agents de blocage neuromusculaire (p. ex., pancuronium). Cette myopathie aiguë est généralisée et peut toucher les muscles oculaires et respiratoires et entraîner une quadriparésie. Le taux de créatine kinase peut être accru. L'amélioration de l'état du patient ou le rétablissement de la fonction musculaire après l'arrêt de la corticothérapie peut nécessiter de plusieurs semaines à plusieurs années.

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

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence en cas de myasthénie grave.

Troubles neurologiques

Il convient d'utiliser les corticostéroïdes avec prudence chez les patients présentant des troubles convulsifs.

Des cas de convulsions ont été rapportés pendant l'utilisation concomitante de méthylprednisolone et de ciclosporine. Étant donné que l'administration concomitante de ces agents provoque une inhibition mutuelle de leur métabolisme, des convulsions ainsi que d'autres effets indésirables associés à la monothérapie par l'un ou l'autre de ces médicaments sont plus susceptibles de se produire.

Selon les résultats d'une étude multicentrique, les corticostéroïdes à action systémique, y compris CORTEF, ne sont pas indiqués dans le traitement des traumatismes cérébraux et ne doivent donc pas être utilisés à cette fin. Les résultats de l'étude ont révélé que

l'administration de succinate sodique de méthylprednisolone a été associée à une hausse du taux de mortalité 2 semaines et 6 mois après la blessure, en comparaison avec le placebo.

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

Fonction visuelle

L'usage de corticostéroïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires postérieures ou un glaucome accompagné d'une éventuelle atteinte des nerfs optiques. Il peut aussi favoriser la survenue d'infections oculaires secondaires bactériennes, fongiques ou virales. Par ailleurs, comme la pression intra-oculaire augmente dans certains cas, il faut surveiller ce paramètre chez les patients qui suivent une corticothérapie de plus de six semaines. L'emploi de corticostéroïdes oraux n'est pas recommandé pour le traitement de la névrite optique et peut même accroître le risque de nouveaux épisodes. Les corticostéroïdes doivent être employés avec prudence chez les patients souffrant d'herpès oculaire en raison du risque de perforation de la cornée. On ne doit pas administrer de corticostéroïdes aux patients atteints d'herpès oculaire évolutif.

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

Troubles psychiatriques

Les corticostéroïdes peuvent entraîner des troubles psychiques, par exemple euphorie, insomnie, sautes d'humeur, modification de la personnalité, dépression grave et manifestations psychotiques franches. Les corticostéroïdes peuvent aussi aggraver l'instabilité émotionnelle ou les tendances psychotiques préexistantes.

L'administration d'une corticothérapie à action systémique peut s'accompagner d'effets indésirables psychiatriques potentiellement sévères (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les symptômes se manifestent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement. La plupart des effets se résorbent après la réduction posologique ou l'arrêt du médicament, mais un traitement particulier peut s'avérer nécessaire. Des effets psychologiques ont été rapportés après l'arrêt du traitement par des corticostéroïdes; la fréquence de tels effets est indéterminée. Les patients et aidants doivent être avisés de consulter un médecin advenant tout symptôme psychologique chez le patient, notamment s'ils soupçonnent la présence de dépression ou d'idées suicidaires. Il faut également mettre en garde les patients et leurs aidants contre l'éventuelle survenue de troubles psychiatriques pendant ou immédiatement après l'ajustement de la dose ou l'arrêt des corticostéroïdes.

Sensibilité

Des réactions allergiques (p. ex., œdème angioneurotique) peuvent survenir. De rares réactions cutanées et anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été observées chez des patients sous corticothérapie. Il importe donc de prendre les précautions nécessaires avant l'administration du produit, particulièrement chez les personnes ayant des antécédents d'allergie médicamenteuse (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction sexuelle et reproduction

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

L'administration de corticostéroïdes chez le rat a entraîné une baisse de la fertilité.

Populations particulières

Femmes enceintes

Les corticostéroïdes traversent facilement la barrière placentaire. Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces à des doses équivalentes à la dose recommandée chez l'humain. Lors d'études ayant évalué l'administration de corticostéroïdes à des souris, à des rates et à des lapines gravides, on a observé une fréquence accrue de fente palatine chez la progéniture exposée. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. L'innocuité du médicament pendant la grossesse n'ayant pas été établie, on ne doit l'administrer aux femmes enceintes ou aux femmes aptes à procréer que s'il est absolument nécessaire et si les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur les risques auxquels pourraient être exposés la mère et l'embryon ou le fœtus.

Si des doses importantes sont administrées pendant la grossesse, il faudra surveiller le nouveau-né attentivement pour déceler tout signe éventuel d'insuffisance surrénale. Les corticostéroïdes n'ont aucun effet connu sur le travail et l'accouchement.

Des cas de cataractes ont été observés chez des nouveau-nés de mères ayant suivi une corticothérapie prolongée durant la grossesse.

Femmes qui allaitent

Les corticostéroïdes administrés par voie générale sont excrétés dans le lait maternel. Ils peuvent inhiber la croissance, perturber la production endogène de corticostéroïdes ou entraîner d'autres effets indésirables. Étant donné le risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, on doit décider de poursuivre ou non la corticothérapie en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Enfants

Les enfants peuvent connaître un ralentissement de leur croissance, lequel s'observe à de faibles doses systémiques et en l'absence de signes cliniques d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (qui est mesurée à l'aide de l'épreuve de stimulation à la cosyntrophine et du taux plasmatique initial de cortisol). Chez l'enfant, la vitesse de la croissance serait donc un indicateur de l'exposition à des corticostéroïdes à action générale plus sensible que certaines méthodes d'évaluation de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui sont utilisées couramment. Afin de réduire au minimum les effets possibles des corticostéroïdes sur la croissance, il faut les employer chez l'enfant à la dose efficace la plus faible et durant la plus courte période possible.

Par ailleurs, il est essentiel de surveiller attentivement un enfant qui reçoit des corticostéroïdes, comme on le ferait pour un adulte, en mesurant fréquemment sa tension artérielle, son poids, sa taille et sa pression intraoculaire, et en le soumettant à des examens cliniques visant à

déceler d'éventuels signes d'infection, de troubles psychosociaux, de thrombo-embolie, d'ulcère gastroduodéal, de cataracte et d'ostéoporose.

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

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

Personnes âgées

En général, il faut déterminer avec soin la dose à administrer à un patient âgé et amorcer le traitement à la dose la plus faible recommandée, compte tenu de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que d'affections ou de traitements médicamenteux concomitants.

Surveillance et épreuves de laboratoire :

Les corticostéroïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

Certaines situations peuvent nécessiter un ajustement de la posologie : rémission ou exacerbation de la maladie ; réponse du patient au traitement et effet de l'exposition du patient à un stress émotionnel ou physique (p. ex., infection grave, chirurgie ou blessure).

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

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'effet des corticostéroïdes sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a pas été évalué de façon systématique. La prise de corticostéroïdes peut entraîner des effets indésirables, tels que des étourdissements, des vertiges, des troubles visuels et de la fatigue. Le cas échéant, le patient doit s'abstenir de conduire ou de faire fonctionner des machines.

4.4 EFFETS INDÉSIRABLES

Remarque : les effets indésirables suivants ont été signalés avec l'emploi des corticostéroïdes par voie générale. Leur inclusion dans cette liste ne signifie pas nécessairement qu'ils ont été observés avec la présente préparation.

Tableau 1 Effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Infections et infestations</i>	Infection masquée ; Infection opportuniste (causée par tout germe, touchant toute partie de l'organisme et de gravité légère à fatale) ; Infection (activation d'une infection, y compris réactivation de la tuberculose) ; Diminution de la résistance aux infections
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</i>	Maladie de Kaposi (des cas ont été rapportés chez des patients sous corticothérapie)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Leucocytose
<i>Affections du système immunitaire</i>	Réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie et réactions anaphylactoïdes telles que bronchospasme, œdème du larynx et urticaire) ; Œdème angioneurotique ; Suppression possible des réactions aux tests cutanés
<i>Affections endocriniennes</i>	Aspect cushingoïde ; Suppression de l'axe hypophyso-surrénalien, particulièrement en période de stress (p. ex., traumatismes, chirurgies ou maladies) ; Hirsutisme ; Hypertrichose ; Distribution anormale des graisses corporelles ; Prise de poids ; Faciès lunaire ; Glycosurie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Rétention sodique ; Rétention hydrique ; Alcalose hypokaliémique ; Altération de la tolérance au glucose
<i>Affections psychiatriques</i>	Troubles psychiques ou manifestations psychotiques (euphorie, insomnie, sautes d'humeur, modifications de la personnalité, dépression, exacerbation d'une instabilité émotionnelle préexistante, comportement

Tableau 1 Effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	psychotique)
<i>Affections du système nerveux</i>	Augmentation de la pression intracrânienne avec œdème papillaire (hypertension intracrânienne bénigne) survenant généralement après l'arrêt du traitement ; Convulsions ; Céphalées ; Névrite ; Neuropathie périphérique ; Paresthésies ; Vertiges ; Arachnoïdite ; Méningite ; Paraparésie/paraplégie ; Lipomatose épidurale
<i>Affections oculaires</i>	Cataracte sous-capsulaire (associée à un traitement général prolongé à doses élevées) ; Exophtalmie ; Glaucome ; Choriorétinopathie séreuse centrale
<i>Affections cardiaques</i>	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients vulnérables) ; Bradycardie ; Arrêt cardiaque ; Arythmie ; Cardiomégalie ; Collapsus circulatoire ; Embolie graisseuse ; Myocardiopathie hypertrophique chez les nourrissons prématurés ; Rupture myocardique faisant suite à un infarctus du myocarde récent (voir MISES EN GARDE) ; Œdème pulmonaire ; Syncope ; Tachycardie ; Embolie ; Thrombophlébite ; Vascularite ;
<i>Affections vasculaires</i>	Hypertension Thrombose
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Embolie pulmonaire

Tableau 1 Effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<p>Ulcère gastroduodéal (avec risque de perforation et d'hémorragie) ; Hémorragie gastrique ; Pancréatite ; Œsophagite ulcéreuse ; Perforation de l'intestin grêle et du gros intestin (surtout chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin) ; Distension abdominale ; Augmentation de l'appétit ; Nausées ; Élévation des taux sériques d'enzymes hépatiques (généralement réversible après l'arrêt du traitement)</p>
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<p>Pétéchie ; Ecchymose ; Atrophie cutanée et sous-cutanée ; Atrophie cutanée ; Acné ; Dermatite allergique ; Sensation de brûlure ou fourmillements (particulièrement dans la région périnéale, après l'injection intraveineuse) ; Dessèchement et desquamation de la peau ; Érythème ; Hyperpigmentation ; Hypopigmentation ; Hyperhidrose ; Éruption cutanée ; Abscessus stérile ; Stries cutanées ; Alopécie ; Érythème facial</p>
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	<p>Myopathie ; Faiblesse musculaire ; Ostéonécrose des têtes fémorale et humérale ; Ostéoporose ; Fracture pathologique ; Retard de croissance ; Arthropathie neurogène ; Atrophie musculaire ; Malaise</p>

Tableau 1 Effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Menstruations irrégulières ; Motilité progressive anormale des spermatozoïdes/concentration spermatique anormale
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Ralentissement de la cicatrisation (habituellement à doses élevées) ; Hoquet
<i>Investigations</i>	Augmentation de la pression intraoculaire ; Diminution de la tolérance aux glucides ; Augmentation des doses d'insuline ou d'hypoglycémiant oraux requises par les diabétiques ; Déplétion potassique pouvant être corrigée et généralement évitée par un apport en sodium limité à 500 mg/j et par des suppléments de potassium ; Bilan azoté négatif (dû au catabolisme protéique) ; Élévation de la calciurie ; Élévation de l'alanine aminotransférase ; Élévation de l'aspartate aminotransférase ; Élévation des phosphatases alcalines ; Hépatomégalie
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	Fractures rachidiennes par tassement ; Rupture de tendons (en particulier du tendon d'Achille)

4.5 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Aminoglutéthimide : l'aminoglutéthimide peut provoquer la perte de la suppression surrénale causée par la corticothérapie.

Antibiotiques : on a constaté que les antibiotiques de la famille des macrolides causent une diminution importante de la clairance des corticostéroïdes.

Anticoagulants : l'effet des corticostéroïdes sur les anticoagulants administrés par voie orale est variable. On a enregistré des cas d'augmentation ainsi que de diminution de l'effet des anticoagulants lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec des corticostéroïdes. Par conséquent, les indices de coagulation doivent être surveillés pour maintenir l'effet anticoagulant désiré.

Inhibiteurs de la cholinestérase : l'emploi concomitant d'un agent anticholinestérasique et d'un corticostéroïde peut provoquer une faiblesse marquée chez les patients souffrant de

myasthénie grave. Lorsque cela est possible, il est conseillé d'interrompre l'administration de l'agent anticholinestérasique au moins 24 heures avant le début de la corticothérapie.

Antituberculeux : la concentration sérique de l'isoniazide peut diminuer.

Glucosides digitaliques : l'administration concomitante de corticostéroïdes et de glucosides digitaliques peut accroître le risque d'arythmie ou de toxicité des digitaliques associée à l'hypokaliémie. Il faut surveiller étroitement les taux d'électrolytes sériques, en particulier le potassium, chez tous les patients soumis à pareille association médicamenteuse.

Cholestyramine : la cholestyramine peut augmenter la clairance des corticostéroïdes.

Ciclosporine : l'emploi concomitant de la ciclosporine et d'un corticostéroïde peut entraîner une intensification de l'activité des deux agents. Des convulsions ont été signalées en lien avec cette association.

Hormones : les effets des corticostéroïdes peuvent être excessifs chez les patients qui prennent aussi un œstrogène.

L'emploi concomitant d'un glucocorticostéroïde et de somatropine peut inhiber la réponse à cette dernière.

Inducteurs des enzymes hépatiques (par ex., barbituriques, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, rifampine) : les médicaments qui stimulent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent causer une accélération de la biotransformation des corticostéroïdes, ce qui peut nécessiter une augmentation de la dose de ces derniers.

Inhibiteurs des enzymes hépatiques (par ex., kétoconazole, antibiotiques de la famille des macrolides, comme l'érythromycine et la troléandomycine) : les médicaments qui inhibent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des corticostéroïdes. Par conséquent, la dose des corticostéroïdes doit être réglée pour éviter la toxicité causée par les corticostéroïdes.

Hypoglycémiant : un ajustement de la posologie de l'antidiabétique peut s'avérer nécessaire en cas d'administration conjointe de corticostéroïdes. Comme ceux-ci peuvent hausser la glycémie, il faut assurer une maîtrise du diabète, en particulier lors de la mise en route ou de l'arrêt de la corticothérapie et lors d'une modification de la dose.

Kétoconazole : il a été rapporté que le kétoconazole entraîne un ralentissement significatif de la biotransformation de certains corticostéroïdes (pouvant atteindre 60 %) ; par conséquent, le risque d'effets indésirables associés aux corticostéroïdes devient plus important.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : la prise concomitante d'aspirine (ou d'un autre AINS) et d'un corticostéroïde augmente le risque de manifestations indésirables gastro-intestinales. L'aspirine doit être utilisée avec précaution en association avec les corticostéroïdes chez les patients souffrant d'hypoprothrombinémie. Une accélération de la

clairance des salicylates peut survenir lors de l'administration concomitante de corticostéroïdes.

Agents provoquant une déplétion potassique (p. ex., diurétiques, amphotéricine B) : il faut surveiller de près les patients sous corticostéroïdes qui prennent également des agents provoquant une déplétion potassique (p. ex., amphotéricine B, diurétiques) afin de déceler l'apparition éventuelle d'une hypokaliémie. On a rapporté des cas d'hypertrophie du cœur et d'insuffisance cardiaque congestive par suite de l'emploi concomitant d'amphotéricine B et d'hydrocortisone.

Tests cutanés : les corticostéroïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

Vaccins : chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, la réponse immunitaire aux anatoxines ainsi qu'aux vaccins vivants et inactivés peut être moins importante en raison de l'inhibition de la réaction des anticorps. Les corticostéroïdes peuvent également potentialiser la réplication de certains micro-organismes présents dans les vaccins vivants atténués. Si possible, il est conseillé de reporter l'administration de vaccins et d'anatoxines jusqu'à ce que la corticothérapie soit terminée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliments

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du CYP3A4. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : INHIBITEURS DES ENZYMES HÉPATIQUES ci-dessus.

4.6 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose initiale peut varier de 20 à 240 mg d'hydrocortisone par jour, selon l'entité morbide à traiter. Dans les cas de moindre gravité, de faibles doses seront généralement suffisantes, alors que chez certains patients, des doses initiales plus élevées peuvent être nécessaires. La dose initiale doit être maintenue ou ajustée jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante. Si, après une période raisonnable, il n'y a pas de réponse clinique satisfaisante, il faut mettre fin à l'administration d'hydrocortisone et faire passer le patient à un autre traitement approprié.

Il est important de retenir que la dose requise est variable et qu'elle doit être personnalisée en fonction de la maladie à traiter et de la réponse du patient.

Une fois qu'une réponse favorable a été constatée, il convient d'établir la dose d'entretien adéquate en abaissant lentement la dose initiale du médicament à intervalles appropriés jusqu'à ce que la plus faible dose assurant une réponse clinique adéquate ait été atteinte. Il faut se rappeler que la dose du médicament doit faire l'objet d'une surveillance constante. Les situations qui pourraient exiger un réglage posologique comprennent les changements de l'état clinique consécutifs à une rémission ou à une exacerbation du processus morbide, la réponse du patient au médicament et l'effet de l'exposition du patient à des situations stressantes qui ne sont pas directement liées à l'entité morbide sous traitement ; dans ce dernier cas, il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'hydrocortisone pendant une

période dont la durée est dictée par l'état du patient. Si on doit cesser d'administrer l'hydrocortisone après un traitement prolongé, il est recommandé de le faire graduellement plutôt que de manière abrupte.

4.7 SURDOSAGE

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

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche, même si vous n'avez aucun symptôme.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'hydrocortisone (cortisol) est un corticostéroïde sécrété par la corticosurrénale. Aux doses physiologiques, elle est administrée pour suppléer à une carence hormonale endogène. À des doses plus élevées (pharmacologiques), l'hydrocortisone réduit l'inflammation et inhibe la réponse immunitaire. Elle stimule les cellules érythrocytaires de la moelle osseuse, prolonge la durée de survie des érythrocytes et des plaquettes et produit une neutrophilie et une éosinopénie. L'hydrocortisone stimule le catabolisme protéique, la gluconéogenèse et la redistribution des graisses de la périphérie vers les régions centrales du corps. Elle réduit l'absorption intestinale et augmente l'excrétion rénale du calcium.

Aux doses pharmacologiques, les glucocorticoïdes administrés par voie générale inhibent la libération de la corticotrophine de l'hypophyse. Le degré et la durée de la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) sont très variables selon les patients et dépendent de la dose, de la fréquence et du moment de l'administration ainsi que de la durée du traitement. Si des doses suppressives sont administrées pendant de longues périodes, la corticosurrénale s'atrophie et les patients acquièrent des caractéristiques cushingoïdes et répondent au stress comme les patients atteints d'une insuffisance surrénale primaire. La durée de l'effet anti-inflammatoire est approximativement égale à la durée de la suppression de l'axe HHS. Dans une étude, la durée de la suppression de l'axe HHS après une dose unique d'hydrocortisone de 250 mg par voie orale était de 1,25 à 1,5 jours.

Une grande partie de l'hydrocortisone est liée à des protéines plasmatiques, soit la transcortine et l'albumine. Aux concentrations physiologiques, elle est principalement liée à la transcortine, et seulement 5 à 10 % du cortisol plasmatique demeure libre.

L'hydrocortisone est métabolisée dans la plupart des tissus, mais principalement dans le foie, en composés biologiquement inactifs. La demi-vie de l'hydrocortisone peut être prolongée chez les patients souffrant d'hypothyroïdie. Les métabolites inactifs sont excrétés par les reins,

principalement sous la forme de glucuroconjugués et de sulfates, mais également sous forme non conjuguée. Enfin, des quantités négligeables sont excrétées dans la bile.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 CONDITIONS DE CONSERVATION

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C (59° et 86° F).

6.2 PRÉSENTATIONS DISPONIBLES

10 mg : chaque comprimé blanc, rond, sécable, compressé, portant l'inscription « **CORTEF 10** », contient 10 mg d'hydrocortisone. Excipients : stéarate de calcium, amidon de maïs, lactose, huile minérale, acide sorbique, saccharose. Sodium : < 1 mmol. Sans gluten ni tartrazine-. Flacons de 100.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Canada Inc.
17,300 Trans-Canada Highway
Kirkland, Québec H9J 2M5

NUMERO D'ENREGISTREMENT : 10763011

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : liste I

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Février 2015.