



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

Date : 10/2023. Version 0.06

Pays de référence : Canada

Tunisie

Mentions Légales Longues

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORTEF 10 mg Comprimés d'hydrocortisone

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'hydrocortisone.

Les excipients sont :

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Chaque comprimé blanc, rond, sécable, compressé, portant l'inscription « CORTEF 10 », contient 10 mg 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 Posologie et mode d'administration

Considérations posologiques

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 en comprimés 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 (rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale d'hydrocortisone en comprimés peut varier de 20 à 240 mg d'hydrocortisone par jour, selon l'entité morbide à traiter. Il est important de retenir que la dose requise est variable et qu'elle doit être personnalisée en fonction de la maladie à traiter, de sa sévérité et de la réponse du patient pendant toute la durée du traitement. Pour chaque patient, il faut régulièrement évaluer les risques et les bienfaits de celui-ci. Dans les cas de moindre gravité, de faibles doses administrées pendant une courte période seront généralement suffisantes, alors que chez certains patients, des doses initiales plus fortes 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 en comprimés et faire passer le patient à un autre traitement approprié.

Dose omise

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, il convient de reprendre l'horaire posologique habituel. Il est déconseillé de doubler la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de CORTEF ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population (voir rubrique **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**).

Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (voir rubrique **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**).

4.3 Contre-indications

- CORTEF (hydrocortisone) est contre-indiqué en cas d'infection fongique généralisée (voir rubriques **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** et **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**).
- CORTEF (hydrocortisone) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'hydrocortisone ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir

rubriques **6.1 Liste des excipients** et **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**).

- CORTEF (hydrocortisone) est contre-indiqué chez les patients à qui on a administré un vaccin vivant ou vivant atténué durant un traitement par des corticostéroïdes à des doses immunosuppressives (voir rubriques **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** et **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**).
- CORTEF (hydrocortisone) est contre-indiqué en cas d'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.
- CORTEF (hydrocortisone) est contre-indiqué en cas d'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 (voir rubriques **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** et **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

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.

Il faut conseiller aux patients d'informer les professionnels de la santé 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 (voir rubrique **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**).

Cancérogenèse 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.

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

Appareil cardiovasculaire

Les doses moyennes et fortes 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 fortes doses. 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'hypertension, et seulement en cas d'extrême nécessité en présence d'insuffisance cardiaque congestive.

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

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 lorsqu'on prescrit des corticostéroïdes à des patients atteints d'un trouble thromboembolique ou à ceux qui pourraient y être prédisposés.

Système endocrinien et métabolisme

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.

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

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 glucocorticostéroïde par suite de l'arrêt du traitement. On peut réduire au minimum l'insuffisance corticosurrénale secondaire d'origine médicamenteuse en diminuant progressivement la dose. L'administration prolongée de doses thérapeutiques de corticostéroïdes peut entraîner une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (insuffisance corticosurrénale secondaire). Le degré et la durée de cette insuffisance corticosurrénale sont 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.

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

Comme les glucocorticoïdes peuvent causer ou aggraver un syndrome de Cushing, leur administration est à proscrire en présence de cette maladie.

Les corticostéroïdes, y compris l'hydrocortisone, peuvent accroître la glycémie, exacerber 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.

Système sanguin et lymphatique

Il faut utiliser l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens avec prudence en association avec les corticostéroïdes chez les patients souffrant d'hypoprothrombinémie (rubrique **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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. Des troubles hépatobiliaires, qui peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement, ont été signalés. Il faut donc exercer une surveillance appropriée.

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 leucocytes neutrophiles. Ces infections peuvent être légères, mais également sévères et parfois mortelles. L'augmentation de la posologie des corticostéroïdes accroît le risque de complications infectieuses.

Agents pathogènes 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* et *Toxoplasma*. Il est recommandé d'écartier toute possibilité d'une 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 de fortes doses 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 rubriques **4.3 Contre-indications** et rubrique **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**).

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 entérocolite sévère et d'une septicémie à organismes Gram⁻ dont l'issue peut être mortelle.

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

Vaccins

L'administration d'un vaccin, vivant ou vivant atténué, est contre-indiquée chez les patients recevant des corticostéroïdes à des doses immunosuppressives (voir **rubriques 4.3 Contre-indications** et **rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**). 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les corticostéroïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

Certaines situations peuvent nécessiter un réglage 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 par de fortes doses.

Appareil locomoteur

On a observé l'apparition d'une myopathie aiguë après l'administration de fortes doses 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 généralement associé à l'emploi prolongé de doses élevées de corticostéroïdes qui peut survenir à tout âge. Les corticostéroïdes ralentissent l'ostéogénèse 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 faire preuve de prudence lors de l'emploi de corticostéroïdes chez les patients qui sont atteints d'ostéoporose et chez ceux qui présentent un risque élevé d'ostéoporose (notamment, les femmes ménopausées).

On doit utiliser les corticostéroïdes avec prudence en cas de myasthénie grave.

Systeme nerveux

Il convient d'utiliser les corticostéroïdes avec prudence en présence de troubles convulsifs.

Des convulsions ont été signalées en association avec l'administration concomitante de méthylprednisolone et de cyclosporine. 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.

Les corticostéroïdes à action générale, y compris CORTEF, ne sont pas indiqués dans le traitement des traumatismes crâniens et ne devraient donc pas être utilisés à cette fin. Selon les résultats d'un essai multicentrique, comparatif avec placebo, l'administration de succinate sodique de méthylprednisolone s'est associée à une hausse du taux de mortalité 2 semaines et 6 mois après la blessure.

On doit utiliser les corticostéroïdes avec prudence en cas de myasthénie grave.

On a signalé des cas de lipomatose épidurale chez des patients sous corticothérapie (y compris chez les enfants), généralement lors de l'emploi prolongé de fortes doses.

Fonction visuelle

L'usage prolongé de corticostéroïdes peut causer des cataractes sous-capsulaires postérieures et des cataractes nucléaires (en particulier chez les enfants), une exophtalmie ou

une augmentation de la pression intraoculaire, qui pourrait évoluer en 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 intraoculaire 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.

Fonctions mentale et psychique

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

L'administration d'une corticothérapie à action générale peut s'accompagner de réactions psychiatriques pouvant être sévères (voir rubrique **4.8 Effets indésirables**). Les symptômes se manifestent généralement dans les quelques jours ou semaines suivant le début du traitement. La plupart des réactions se résorbent après la réduction de la dose ou l'arrêt du médicament, mais un traitement particulier peut s'avérer nécessaire dans certains cas. Des effets psychologiques ont été rapportés après l'arrêt du traitement par des corticostéroïdes; la fréquence de telles réactions est inconnue. Patients et aidants doivent être avisés de consulter un médecin advenant tout symptôme psychologique, notamment s'ils soupçonnent la présence de dépression ou d'idées suicidaires. Il faut également les mettre en garde contre l'éventuelle survenue de troubles psychiatriques pendant ou immédiatement après l'ajustement de la dose ou l'arrêt des corticostéroïdes.

Fonction rénale

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 rénale.

Autres

Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients atteints d'un cancer, y compris des patients présentant des hémopathies malignes ou des tumeurs solides, qui avaient pris des corticostéroïdes à action générale seuls ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Les patients exposés à un

risque élevé de syndrome de lyse tumorale, tels que ceux qui présentent une tumeur fortement proliférative, une importante charge tumorale et une grande sensibilité aux agents cytotoxiques, doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et de mesures de précaution appropriées.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir rubrique **4.6 Grossesse et allaitement**

- **Fertilité**

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.

Sensibilité et résistance

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 rubrique **4.8 Effets indésirables**).

Ce médicament contient du lactose produit à partir de lait de vache. La prudence est donc de rigueur chez les patients ayant une hypersensibilité connue ou soupçonnée au lait de vache, à ses composants ou à d'autres produits laitiers car CORTEF peut contenir des traces d'ingrédients laitiers.

Populations particulières

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.

Il est essentiel de surveiller attentivement la croissance et le développement d'un enfant qui reçoit de façon prolongée des corticostéroïdes, comme on le ferait pour un adulte, en mesurant fréquemment sa tension artérielle, son poids, sa taille et sa pression intraoculaire, et en le

soumettant à des examens cliniques visant à déceler d'éventuels signes d'infection, de troubles psychosociaux, de thromboembolie, d'ulcère gastroduodéal, de cataracte et d'ostéoporose. Un traitement de longue durée par des glucocorticoïdes en doses quotidiennes fractionnées peut entraîner un arrêt de la croissance chez l'enfant. L'emploi d'un tel schéma doit se limiter aux indications les plus graves.

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

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

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.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aperçu des interactions médicamenteuses

L'hydrocortisone est métabolisée par la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β -HSD2) et l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). La CYP3A4 catalyse la 6 β -hydroxylation des stéroïdes, réaction de phase I essentielle à la biotransformation des corticostéroïdes tant endogènes que synthétiques. De nombreuses autres molécules sont des substrats de la CYP3A4; certaines d'entre elles agissent sur la biotransformation des glucocorticoïdes par induction (régulation positive) ou inhibition de la CYP3A4.

Interactions médicament-médicament

INHIBITEURS DE LA CYP3A4 – Ils peuvent réduire la clairance hépatique et accroître la concentration plasmatique de l'hydrocortisone. En présence d'un inhibiteur de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, clarithromycine et jus de pamplemousse), il peut être nécessaire de réduire la dose d'hydrocortisone pour éviter la toxicité causée par les stéroïdes.

INDUCTEURS DE LA CYP3A4 – Ils peuvent accroître la biotransformation des corticostéroïdes. Ils peuvent accroître la clairance hépatique et réduire la concentration plasmatique de l'hydrocortisone. En présence d'un inducteur de la CYP3A4 (p. ex., barbituriques, rifampicine, carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne), il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'hydrocortisone pour obtenir la réponse escomptée.

SUBSTRATS DE LA CYP3A4 – En présence d'un autre substrat de la CYP3A4, la clairance hépatique de l'hydrocortisone peut être modifiée; la posologie doit donc être ajustée en conséquence. Il est possible que les effets indésirables de chacun des médicaments soient plus susceptibles de se manifester au cours d'une administration concomitante.

EFFETS NON TRIBUTAIRES DE LA CYP3A4 – D'autres effets et interactions observés durant le traitement par l'hydrocortisone sont décrits ci-dessous, au tableau 1.

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 1. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction/effet
Antibiotiques - ISONIAZIDE	INHIBITEUR DE LA CYP3A4 La concentration sérique de l'isoniazide peut diminuer.
Antibiotiques, antituberculeux - RIFAMPICINE	INDUCTEUR DE LA CYP3A4
Antibiotiques, macrolides - CLARITHROMYCINE - ÉRYTHROMYCINE	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) DE LA CYP3A4 On a constaté que les antibiotiques de la famille des macrolides causent une diminution importante de la clairance des corticostéroïdes.
Anticoagulants (oraux)	L'effet des corticostéroïdes sur les anticoagulants oraux est variable. D'après certains rapports, l'effet des anticoagulants administrés en même temps que des corticostéroïdes peut être accentué ou réduit. Par conséquent, pour assurer l'effet anticoagulant désiré, il faut surveiller les indices de coagulation.
Anticonvulsivants - CARBAMAZÉPINE	INDUCTEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4
Anticonvulsivants - PHÉNOBARBITAL - PHÉNYTOÏNE	INDUCTEURS DE LA CYP3A4
Anticholinergiques - BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES	Les corticostéroïdes peuvent modifier l'effet des anticholinergiques. Une myopathie aiguë a été signalée avec l'administration concomitante de doses élevées de corticostéroïdes et d'anticholinergiques, comme les bloqueurs neuromusculaires (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Appareil locomoteur). On a noté une suppression des effets de blocage neuromusculaire du pancuronium et du vécuronium chez des patients sous corticothérapie. On peut s'attendre à une telle interaction lors de l'utilisation de tout agent de blocage neuromusculaire agissant par antagonisme compétitif.
Inhibiteurs de la cholinestérase	Les stéroïdes peuvent réduire les effets des inhibiteurs de la cholinestérase en cas de myasthénie grave. L'emploi concomitant d'un inhibiteur de la cholinestérase et d'un corticostéroïde peut provoquer une faiblesse sévère chez les patients souffrant de myasthénie grave. Lorsque cela est possible, il est conseillé d'interrompre l'administration de l'agent anticholinestérasique au moins 24 heures avant le début de la corticothérapie.
Antidiabétiques	Étant donné que les corticostéroïdes peuvent augmenter la glycémie, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques.
Antiémétiques - APRÉPITANT - FOSAPRÉPITANT	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la CYP3A4
Antifongiques - ITRACONAZOLE - KÉTOCONAZOLE	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la CYP3A4 Il a été rapporté que le kétoconazole entraîne une diminution notable

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction/effet
	de la biotransformation de certains corticostéroïdes (pouvant atteindre 60 %); par conséquent, le risque d'effets indésirables associés aux corticostéroïdes devient plus important.
Antiviraux - INHIBITEURS DE LA PROTÉASE DU VIH	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la CYP3A4 1) Les inhibiteurs de la protéase, comme l'indinavir et le ritonavir, peuvent causer une augmentation des concentrations plasmatiques de corticostéroïdes. 2) Les corticostéroïdes peuvent induire la biotransformation des inhibiteurs de la protéase du VIH et, par conséquent, réduire la concentration plasmatique de ces derniers.
Inhibiteurs de l'aromatase - AMINOGLUTÉTHIMIDE	La suppression surrénale induite par l'aminoglutéthimide peut exacerber les changements hormonaux causés par une corticothérapie prolongée. L'aminoglutéthimide peut provoquer la perte de la suppression surrénale causée par la corticothérapie.
Bloqueurs des canaux calciques - DILTIAZEM	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4
Glucosides digitaliques - DIGOXINE	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.
Estrogènes (y compris les contraceptifs oraux renfermant des estrogènes)	INHIBITEURS (et SUBSTRATS) de la CYP3A4 Les effets des corticostéroïdes peuvent être excessifs chez les patients qui prennent aussi des estrogènes. Une surveillance s'impose. Les estrogènes peuvent potentialiser les effets de l'hydrocortisone en faisant augmenter la concentration de transcortine, ce qui entraîne une réduction de la quantité d'hydrocortisone disponible pour la métabolisation. Des ajustements de la posologie de l'hydrocortisone peuvent s'avérer nécessaires lorsqu'un traitement par des estrogènes est ajouté ou cessé chez un patient qui reçoit des doses stables d'hydrocortisone.
Hormones -SOMATROPINE	L'emploi concomitant d'un glucocorticostéroïde et de somatropine peut inhiber la réponse à cette dernière.
Hypoglycémifiants	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.
Immunosuppresseurs - CYCLOSPORINE	INHIBITEUR (et SUBSTRAT) de la CYP3A4 L'emploi concomitant de la cyclosporine et d'un corticostéroïde peut entraîner une intensification de l'activité des deux agents. Des convulsions ont été signalées en lien avec cette association.
Immunosuppresseurs - CYCLOPHOSPHAMIDE - TACROLIMUS	SUBSTRATS DE LA CYP3A4
Macrolides	INHIBITEUR DE LA CYP3A4

Classe ou type de médicament - MÉDICAMENT ou SUBSTANCE	Interaction/effet
- TROLÉANDOMYCINE	On a constaté que les antibiotiques de la famille des macrolides causent une diminution importante de la clairance des corticostéroïdes.
AINS - ASPIRINE à dose élevée (acide acétylsalicylique)	<p>1) Les hémorragies et les ulcères digestifs pourraient être plus fréquents lorsqu'on administre en concomitance des corticostéroïdes et des AINS.</p> <p>2) Les corticostéroïdes peuvent accroître la clairance de l'aspirine à dose élevée, ce qui peut entraîner une réduction des concentrations sériques de salicylate. L'arrêt de la corticothérapie peut causer une augmentation des concentrations sériques de salicylate pouvant entraîner un accroissement du risque de toxicité des salicylates.</p> <p>3) L'aspirine doit être utilisée avec précaution en association avec les corticostéroïdes chez les patients souffrant d'hypoprothrombinémie.</p>
Agents provoquant une déplétion potassique	Lorsqu'on administre des corticostéroïdes en concomitance avec des agents provoquant une déplétion potassique (p. ex., amphotéricine B, diurétiques), il faut surveiller étroitement les patients afin de détecter l'apparition d'une hypokaliémie. Il existe également un risque accru d'hypokaliémie lors de l'administration de corticostéroïdes en concomitance avec de l'amphotéricine B, des xanthines ou des agonistes des récepteurs bêta ₂ . 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.
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 rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Système immunitaire).

Interactions médicament-aliment

On sait que le pamplemousse, y compris son jus, inhibe la CYP3A4, ce qui peut accroître la concentration plasmatique d'hydrocortisone. Les patients doivent éviter de consommer ce fruit durant le traitement par CORTEF. Voir rubrique **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les corticostéroïdes peuvent supprimer les réactions aux tests cutanés.

4.6 Grossesse et allaitement

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 (voir rubrique **5.4 Données de sécurité préclinique**). Aucune étude rigoureuse et adéquate 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. Certaines études rétrospectives ont révélé une augmentation de l'incidence de faible poids à la naissance chez des bébés nés de mères qui recevaient des corticostéroïdes. Chez l'humain, le risque de faible poids à la naissance semble être lié à la dose et pourrait être réduit au minimum par l'administration de faibles doses de corticostéroïdes.

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. Ce médicament ne doit être administré durant l'allaitement qu'après une évaluation rigoureuse du rapport risques-bienfaits pour la mère et le bébé.

4.7 Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine

L'effet des corticostéroïdes sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner 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.

4.8 Effets indésirables

Aperçu des 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 2. Effets indésirables du médicament	
Système, appareil ou organe	Fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas de l'établir)
<i>Infections et infestations</i>	Infection masquée Infection opportuniste (causée par tout pathogène, touchant toute partie de l'organisme et dont la gravité peut varier de bénigne à mortelle) Infection (activation d'une infection, y compris réactivation de la tuberculose) Diminution de la résistance aux infections
<i>Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes)</i>	Maladie de Kaposi (des cas ont été signalés chez des patients sous corticothérapie)
<i>Troubles sanguins et lymphatiques</i>	Leucocytose
<i>Troubles du système immunitaire</i>	Réactions d'allergie ou d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie et réactions anaphylactoïdes telles que bronchospasme et œdème du larynx)
<i>Troubles endocriniens</i>	Aspect cushingoïde Suppression de l'axe hypothalamo-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 Syndrome de retrait stéroïdien
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Acidose métabolique Rétention sodique Rétention hydrique Alcalose hypokaliémique Dyslipidémie Altération de la tolérance au glucose Augmentation des doses d'insuline ou d'hypoglycémiantes orales requises par les diabétiques Lipomatose Augmentation de l'appétit (pouvant entraîner une prise de poids)
<i>Troubles 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 2. Effets indésirables du médicament	
Système, appareil ou organe	Fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas de l'établir)
	psychotique); troubles affectifs (y compris dépression, euphorie, instabilité émotionnelle, dépendance aux drogues, idées suicidaires); troubles psychotiques (y compris manie, idées délirantes, hallucinations et schizophrénie); troubles mentaux; modification de la personnalité; état confusionnel; anxiété; sautes d'humeur; comportement anormal; insomnie; irritabilité
Troubles du système nerveux	Augmentation de la pression intracrânienne; avec œdème papillaire (hypertension intracrânienne bénigne); survenant généralement après l'arrêt du traitement Crises épileptiques Amnésie Troubles cognitifs Étourdissements Céphalées Névrite Neuropathie périphérique Paresthésie Arachnoïdite Méningite Paraparésie/paraplégie Lipomatose épidurale
Troubles oculaires	Cataracte sous-capsulaire (associée à un traitement général prolongé par de fortes doses) Cataracte Exophtalmie Glaucome Choriorétinopathie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Troubles cardiaques	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 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Œdème pulmonaire Syncope Tachycardie Embolie Thrombophlébite Vasculite
Troubles vasculaires	Hypotension

Tableau 2. Effets indésirables du médicament	
Systeme, appareil ou organe	Fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas de l'établir)
	Hypertension Thrombose
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	Embolie pulmonaire, hoquet
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	Ulcère gastroduodénal (avec risque de perforation et d'hémorragie de l'ulcère gastroduodénal) 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 Douleur abdominale Diarrhée Dyspepsie Nausées Élévation des taux sériques d'enzymes hépatiques (généralement réversible après l'arrêt du traitement)
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	Œdème angioneurotique Pétéchie Ecchymose Urticaire Prurit Atrophie cutanée et sous-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
<i>Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux</i>	Arthralgie Myopathie Myalgie Faiblesse musculaire Ostéonécrose des têtes fémorale et humérale Ostéoporose Fracture pathologique Retard de croissance Arthropathie neurogène Atrophie musculaire

Tableau 2. Effets indésirables du médicament	
Système, appareil ou organe	Fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas de l'établir)
<i>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</i>	Menstruations irrégulières Motilité progressive anormale des spermatozoïdes Concentration spermatique anormale
<i>Troubles généraux et réactions au point d'administration</i>	Ralentissement de la cicatrisation (habituellement aux fortes doses) Œdème périphérique Fatigue Malaise
<i>Examens</i>	Augmentation de la pression intraoculaire Diminution de la tolérance aux glucides 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 Hausse du taux d'alanine aminotransférase Hausse du taux d'aspartate aminotransférase Hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines Hausse du taux d'azote uréique sanguin Hépatomégalie Suppression des réactions aux tests cutanés*
<i>Lésion, intoxication et complications liées à une intervention</i>	Fractures rachidiennes par tassement Rupture de tendons (particulièrement du tendon d'Achille)

* N'est pas un terme privilégié par MedDRA

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou Sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9 SURDOSAGE

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

L'hydrocortisone est dialysable.

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

5. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code de l'ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) : D07XA01

Corticostéroïde

Mode d'action

Les glucocorticoïdes naturels (l'hydrocortisone et la cortisone), qui possèdent aussi des propriétés de rétention des sels, sont utilisés comme traitement de substitution dans les cas d'insuffisance corticosurrénale.

Leurs analogues synthétiques sont principalement utilisés pour leurs puissants effets anti-inflammatoires contre de nombreuses affections.

Les glucocorticoïdes provoquent des effets métaboliques marqués et variés. De plus, ils modifient la réponse immunitaire de l'organisme à divers stimuli.

Pharmacodynamie

L'hydrocortisone (cortisol) est un corticostéroïde (glucocorticoïde) sécrété par la corticosurrénale. Aux doses physiologiques, elle est administrée pour suppléer à une carence hormonale endogène. Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes corticosurrénaux, naturels comme synthétiques, qui sont rapidement absorbés dans le tractus gastro-intestinal. À des doses plus fortes (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.

Les glucocorticoïdes naturels (l'hydrocortisone et la cortisone), qui possèdent aussi des propriétés de rétention des sels, sont utilisés comme traitement de substitution dans les cas d'insuffisance corticosurrénale. Les analogues synthétiques sont principalement utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires contre de nombreuses affections.

Les glucocorticoïdes provoquent des effets métaboliques marqués et variés. De plus, ils modifient la réponse immunitaire de l'organisme à divers stimuli.

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 jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'hydrocortisone en comprimés chez des sujets en bonne santé de sexe masculin a révélé une cinétique non linéaire à la suite de l'administration orale de 10, de 30 et de 50 mg d'hydrocortisone.

Absorption

Après l'administration orale d'un comprimé d'hydrocortisone à 20 mg, les concentrations d'hydrocortisone suivaient le modèle classique à un compartiment. La biodisponibilité absolue moyenne était de $96 \pm 20 \%$, indiquant une absorption orale complète.

Distribution

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. Chez l'humain, l'hydrocortisone se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 92 %. La demi-vie sérique de l'hydrocortisone en comprimés est de 1,5 heure.

Métabolisme

L'hydrocortisone est métabolisée dans la plupart des tissus, mais principalement dans le foie, en composés biologiquement inactifs. L'hydrocortisone est métabolisée par la 11β -HSD2 en cortisone, puis en dihydrocortisone et en tétrahydrocortisone. Ses autres métabolites comprennent le dihydrocortisol, le 5α -dihydrocortisol, le tétrahydrocortisol et le 5α -tétrahydrocortisol. La cortisone peut être convertie en cortisol par la 11β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11β -HSD1).

L'hydrocortisone est aussi métabolisée par la CYP3A4 en 6β -hydroxycortisol (6β -OHF), qui compte pour 2,8 à 31,7 % de tous les métabolites produits, ce qui indique une grande variabilité interindividuelle.

Élimination

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 glucuroconjugés et de sulfates, mais également sous forme non conjuguée. Enfin, des quantités négligeables sont excrétées dans la bile. Le cortisol libre subit une réduction en tétrahydrocortisol dans le foie et est inactivé par glucuroconjugaison.

5.3 Données de sécurité préclinique

Cancérogénicité : L'hydrocortisone n'a pas augmenté la fréquence des tumeurs chez les rats mâles et les rats femelles dans le cadre d'une étude de carcinogénicité de deux ans.

Génotoxicité : Les corticostéroïdes, la classe d'hormones stéroïdes à laquelle appartient l'hydrocortisone, donnent constamment des résultats négatifs lors des tests de mutagénicité bactérienne. L'hydrocortisone et la dexaméthasone ont entraîné des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains in vitro et chez la souris in vivo. La fludrocortisone (9 α -fluorohydrocortisone, structurellement comparable à l'hydrocortisone) a été associée à des résultats négatifs lors d'un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'administration de corticostéroïdes chez le rat a entraîné une baisse de la fertilité.

Des rats mâles ayant reçu de la corticostérone à raison de 0, 10 et 25 mg/kg/jour par injection sous-cutanée 1 fois par jour pendant 6 semaines ont été accouplés à des femelles non traitées. La dose la plus élevée a été ramenée à 20 mg/kg/jour après le jour 15. On a observé une diminution des bouchons copulatoires, phénomène qui pourrait découler d'une baisse de poids des organes accessoires. Les nombres de nidations et de fœtus vivants étaient réduits.

Les corticostéroïdes se sont révélés tératogènes chez de nombreuses espèces à des doses équivalentes à la dose recommandée chez l'humain. Dans le cadre d'études sur la reproduction animale, on a montré que les glucocorticoïdes accroissent l'incidence de malformations (fente palatine, malformations du squelette), de mortalité embryofœtale (augmentation du nombre de résorptions, par exemple) et de retard de croissance intra-utérin. Des fentes palatines ont été observées chez les petits de rates et de hamsters ayant reçu de l'hydrocortisone durant la phase d'organogenèse de la gestation.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipients :

Stéarate de calcium, amidon de maïs, lactose, huile minérale, acide sorbique, saccharose.
Sodium : < 1 mmol. Sans gluten ni tartrazine-.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

60 mois

6.4. Précautions de conservation particulières

Conserver à une température située entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 100 comprimés.

6.6. Précautions d'élimination et de manipulation particulières

Sans objet

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

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

10763011

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 Novembre 2009

Date de dernier renouvellement : 25 Novembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

18 septembre 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :
Tableau A