

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

CORTEF*
Comprimés d'hydrocortisone
10 mg, 20 mg

CORTICOSTÉROÏDE

Pfizer Canada Inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

DATE DE PRÉPARATION :
15 septembre 2003

DATE DE RÉVISION :
10 mai 2011

* M.D. de Pharmacia Enterprises S.A.
Pfizer Canada Inc., licencié
© Pfizer Canada Inc., 2011

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

NOM DU MÉDICAMENT

CORTEF*

Comprimés d'hydrocortisone

10 mg, 20 mg

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Corticostéroïde

MODE 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 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.

À dose pharmacologique, 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.

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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Troubles endocriniens : Insuffisance corticosurrénale primaire ou secondaire (l'hydrocortisone ou la cortisone est le médicament de premier recours; on peut utiliser des analogues synthétiques en association avec des minéralocorticoïdes si indiqué; chez le nourrisson, l'apport d'un supplément de minéralocorticoïdes est particulièrement important); hyperplasie surrénale congénitale; thyroïdite non suppurée; hypercalcémie associée au cancer.

Troubles rhumatismaux : À titre d'adjuvant à court terme (pour aider le patient au cours d'une crise aiguë ou d'une exacerbation) : rhumatisme psoriasique, polyarthrite rhumatoïde, y compris polyarthrite juvénile (certains cas peuvent nécessiter un traitement d'entretien à faible dose), spondylarthrite ankylosante, bursite aiguë et subaiguë, ténosynovite non spécifique aiguë, arthrite goutteuse aiguë, arthrose post-traumatique, synovite de l'arthrose, épicondylite.

Maladies du collagène : Lors d'une intensification ou comme traitement d'entretien dans certains cas de : lupus érythémateux disséminé, rhumatisme cardiaque aigu, dermatomyosite généralisée (polymyosite).

Affections dermatologiques : Pemphigus, dermatite herpétiforme bulleuse, érythème polymorphe grave (syndrome de Stevens-Johnson), dermatite exfoliatrice, mycosis fongoïde, psoriasis grave et parakératose séborrhéique.

Allergies : Maîtrise d'états allergiques graves ou invalidants réfractaires au traitement traditionnel : rhinite allergique saisonnière ou apériodique, asthme bronchique, eczéma de contact, eczéma atopique, maladie sérique et réactions d'hypersensibilité aux médicaments.

Affections ophtalmiques : Inflammations et allergies chroniques et aiguës graves de l'œil et de ses annexes telles que : conjonctivite allergique, kératite, ulcère marginal de la cornée, zona ophtalmique, iritis et iridocyclite, chorioretinite, segmentite antérieure, choroïdite et uvéite postérieure diffuse, névrite optique, ophtalmie sympathique.

Maladies respiratoires : Sarcoïdose symptomatique, syndrome de Löffler ne répondant pas aux autres traitements, béryllose, tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée (utilisé en association avec une chimiothérapie antituberculeuse appropriée), pneumonie par aspiration.

Troubles hématologiques : Purpura thrombocytopénique idiopathique de l'adulte, thrombocytopénie secondaire de l'adulte, anémie hémolytique (auto-immune) acquise, érythroblastopénie, anémie hypoplastique congénitale.

Maladies néoplasiques : Pour le traitement palliatif de : leucémies et lymphomes de l'adulte, leucémie aiguë de l'enfant.

États œdémateux : Pour déclencher la diurèse ou une rémission de la protéinurie dans le syndrome néphrotique sans urémie, de type idiopathique, ou encore dû à un lupus érythémateux.

Affections gastro-intestinales : Pour aider le patient lors de crises aiguës de : rectocolite hémorragique, entérite régionale.

SNC : Poussées aiguës de la sclérose en plaques.

Divers : Méningites tuberculeuses avec blocage sous-arachnoïdien ou blocage imminent en association avec une chimiothérapie antituberculeuse appropriée, trichinose avec répercussion neurologique ou myocardique.

CONTRE-INDICATIONS

Mycoses généralisées et hypersensibilité connue à l'hydrocortisone ou à des composants du comprimé.

MISES EN GARDE

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.

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, mycotique, 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 graves et parfois mortelles. L'augmentation de la posologie des corticostéroïdes accroît le risque de complications infectieuses.

Les personnes qui prennent des immunosuppresseurs sont plus exposés aux infections que celles qui sont en bonne santé. 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 *Strongyloides*, 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.

L'utilisation prolongée des corticostéroïdes peut entraîner l'apparition de cataractes sous-capsulaires postérieures et de glaucome parfois accompagné de lésions des nerfs optiques, et peut favoriser l'établissement d'infections oculaires secondaires dues à des champignons ou à des virus.

Des réactions allergiques (p. ex., œdème angioneurotique) peuvent survenir.

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 hydro-sodée. 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.

L'administration d'un vaccin, vivant ou vivant atténué, est contre-indiquée chez les patients recevant des corticostéroïdes à des doses immunosuppressives. Les vaccins à virus morts ou inactivés peuvent être administrés à des patients recevant des corticostéroïdes à des doses immunosuppressives. Toutefois, 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.

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.

Il n'y a pas de consensus sur le rôle possible des corticostéroïdes dans l'apparition d'ulcères gastro-duodénaux pendant le traitement; cela dit, les glucocorticoïdes pourraient masquer les symptômes d'ulcère gastro-duodéal de sorte qu'une perforation ou une hémorragie pourraient se produire sans entraîner de douleur importante.

L'ostéoporose est un effet indésirable courant, mais rarement reconnu de l'utilisation prolongée de fortes doses de glucocorticoïdes.

Il est possible que les enfants ayant reçu un traitement de longue durée aux glucocorticoïdes en doses quotidiennes fractionnées subissent un retard de croissance; ce type de traitement doit donc être réservé aux indications les plus graves. L'administration de glucocorticoïdes aux deux jours permet habituellement d'éviter ou de réduire au minimum cet effet indésirable.

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.

Grossesse et allaitement : Certaines études animales ont démontré que l'administration de fortes doses de corticostéroïdes à des femelles gravides peut causer des anomalies fœtales. Étant donné l'absence d'études comparables chez la femme, il faut, avant d'utiliser ce médicament pendant la grossesse ou chez la femme qui allaite ou en âge de procréer, soupeser soigneusement les avantages du médicament et les risques possibles pour la mère et l'embryon ou le fœtus. L'innocuité du médicament pendant la grossesse n'ayant pas été établie, on ne doit y recourir pendant cette période que s'il est absolument nécessaire.

Les corticostéroïdes traversent facilement la barrière placentaire. Si l'on en administre des doses importantes pendant la grossesse, il faudra surveiller le nouveau-né attentivement pour déceler tout signe éventuel d'insuffisance surrénale. Les corticostéroïdes n'ont été associés à aucun effet sur le travail et l'accouchement. Ils sont excrétés dans le lait maternel.

PRÉCAUTIONS

L'insuffisance corticosurrénale secondaire d'origine médicamenteuse peut être réduite au minimum par une diminution graduelle de 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.

Les corticostéroïdes ont un effet accru chez les patients atteints d'hypothyroïdie ou de cirrhose.

Il faut prescrire les corticostéroïdes avec prudence chez les patients souffrant d'herpès oculaire en raison du risque de perforation de la cornée.

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.

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.

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

Il faut utiliser les corticostéroïdes avec prudence en cas de colite ulcéreuse non spécifique s'il y a un risque imminent de perforation, d'abcès ou d'autres infections pyogènes, ainsi qu'en présence de diverticulite, d'anastomoses intestinales récentes, d'ulcère gastro-duodéal latent ou actif, d'insuffisance rénale, d'hypertension, d'ostéoporose et de myasthénie grave.

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.

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.

Interactions médicamenteuses

Les interactions pharmacocinétiques données ci-après peuvent être cliniquement importantes. Les médicaments qui induisent les enzymes hépatiques, tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampine, peuvent augmenter la clairance des corticostéroïdes et imposer une augmentation de la dose de corticostéroïdes pour obtenir la réponse désirée. Les médicaments tels que la troléandomycine et le kétoconazole peuvent inhiber le métabolisme des corticostéroïdes et donc

en diminuer la clairance. Par conséquent, la dose de corticostéroïdes doit être ajustée pour éviter la toxicité par les stéroïdes. Les corticostéroïdes peuvent augmenter la clairance de l'AAS utilisé à haute dose et de façon chronique. Ceci peut entraîner une diminution des concentrations sériques de salicylate ou augmenter le risque de toxicité par le salicylate lors du retrait des corticostéroïdes. L'AAS doit être utilisé avec précaution en association avec des corticostéroïdes chez les patients souffrant d'hypoprothrombinémie. 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.

Information à l'intention du patient : Les personnes recevant des doses immunosuppressives de corticostéroïdes devraient être mises en garde contre l'exposition à la varicelle ou à la rougeole. Les patients doivent consulter un médecin sans délai s'ils ont été exposés à ces maladies.

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.

Déséquilibre hydro-électrolytique : Rétention sodique, rétention hydrique, insuffisance cardiaque chez les patients à risque, déplétion potassique, alcalose hypokaliémique, hypertension.

Effets musculo-squelettiques : Myopathie stéroïdienne, faiblesse musculaire, ostéoporose, fractures pathologiques, fractures par tassement des vertèbres, nécroses aseptiques de la tête du fémur et de la tête de l'humérus, perte de masse musculaire, rupture du tendon, particulièrement le tendon d'Achille.

Effets gastro-intestinaux : Ulcère gastro-duodéal avec risque de perforation et d'hémorragie, pancréatite, distension abdominale, œsophagite ulcéreuse, hausses de l'AST, de l'ALT et de la phosphatase alcaline observées après un traitement aux corticostéroïdes. Ces changements sont généralement modestes et sans portée clinique.

Effets dermatologiques : Ralentissement de la cicatrisation, pétéchies et ecchymoses, peau mince et fragile, augmentation de la transpiration et érythème facial; inhibition possible des réactions aux tests cutanés.

Effets métaboliques : Bilan azoté négatif en raison du catabolisme protéique.

Effets neurologiques : Augmentation de la pression intracrânienne, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, troubles psychiques et crises convulsives, convulsions, vertiges et céphalées.

Effets endocriniens : Menstruations irrégulières, apparition d'un état cushingoïde, suppression de l'axe hypophyso-surrénalien particulièrement en période de stress, par exemple traumatismes, chirurgies ou maladies, diminution de la tolérance glucidique, manifestations de diabète sucré latent, augmentation des doses d'insuline ou d'hypoglycémiantes orales requises par les diabétiques, retard de croissance chez l'enfant.

Effets ophtalmiques : Cataractes sous-capsulaires postérieures, augmentation de la pression intra-oculaire, exophtalmie, glaucome.

Effets sur le système immunitaire : Dissimulation des infections, activation d'infections latentes, infections opportunistes, réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie; peut inhiber les réactions aux tests cutanés.

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 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 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 capacité du patient à répondre 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.

PRÉSENTATION.

10 mg : Un comprimé blanc, rond, sécable, et sur lequel est gravé « **CORTEF 10** » contient 10 mg d'hydrocortisone. Ingrédients non médicinaux : acide sorbique, amidon de maïs, huile minérale, lactose, stéarate de calcium, sucrose. Sodium : < 1 mmol. Sans gluten ni tartrazine. Flacons de 100.

20 mg : Un comprimé blanc, rond, et sur lequel est gravé « **CORTEF 20** » contient 20 mg d'hydrocortisone. Ingrédients non médicinaux : acide sorbique, amidon de maïs, huile minérale, lactose, stéarate de calcium, sucrose. Sodium : < 1 mmol. Sans gluten ni tartrazine. Flacons de 100.

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