

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION**HYDROCORTISONE UPJOHN 500 mg, préparation injectable****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Composition de la poudre :

Hémisuccinate d'hydrocortisone sous forme de sel de sodium	
Quantité exprimée en hydrocortisone	500,00 mg
Phosphate disodique	
Quantité exprimée en phosphate disodique anhydre	44,00 mg
Phosphate monosodique	
Quantité exprimée en phosphate monosodique anhydre	4,00 mg

Pour un flacon

Composition du solvant :

Eau pour préparations injectables	5 ml
---	------

Pour une ampoule

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

- Insuffisance surrénale aiguë,
- Insuffisance surrénale transitoire du nouveau-né,
- Hyperplasie congénitale des surrénales avec syndrome de perte de sel (syndrome de Debré-Fibiger).

4.2. Posologie et mode d'administrationPosologie :

Voie intraveineuse, intramusculaire possible.

Chez l'adulte : 100 à 200 mg en injection intraveineuse (ou éventuellement en injection I.M.)Chez l'enfant et le nourrisson : jusqu'à 5 mg/kg.

A renouveler en fonction des données cliniques (état général, pouls, tension artérielle) et biologiques (ionogramme, glycémie).

Mode d'administration :

Dissoudre le lyophilisat obligatoirement dans le solvant pour garantir l'isotonie finale. La solution obtenue sera utilisée dans un délai de 24 heures.

L'administration de la solution d'hydrocortisone se fait dans la majorité des cas par injection directe dans la tubulure de perfusion. Elle peut également se faire en IV directe lente.

La solution d'hydrocortisone peut être adjointe aux solutions glucosées ou chlorurées sodiques des perfusions ou au sang. L'adjonction à des solutions glucosées n'est valable que si la durée d'écoulement du flacon n'excède pas 4 heures. L'adjonction au sang conservé n'est possible que si le flacon s'écoule en moins de 2 heures.

Les autres mélanges doivent être évités.

4.3. Contre-indications

Les contre-indications habituelles de la corticothérapie générale ne s'appliquent pas aux doses substitutives recommandées.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les causes de la surmortalité dans le groupe méthylprednisolone n'ont pas été établies.

Aux doses substitutives recommandées pour ce produit, les précautions d'emploi et les mises en garde des corticoïdes ne sont pas justifiées (risques infectieux...).

L'équilibre hydroélectrolytique doit être maintenu et le régime diététique normalement salé.

En période de stress : infection intercurrente, fièvre importante, traumatisme, intervention chirurgicale, maladie grave, la posologie doit être transitoirement augmentée (multipliée par deux par exemple) pour revenir rapidement à la posologie antérieure une fois l'épisode aigu passé.

En cas d'intervention chirurgicale, cette spécialité doit être administrée à doses plus importantes que la cortisone par voie orale, par exemple 300 mg par jour le jour de l'intervention avec une décroissance progressive. En cas de chaleur importante, la posologie peut aussi nécessiter d'être légèrement augmentée et surtout la prise de sel doit être renforcée ainsi que la prise de minéralo-corticoïdes en cas d'insuffisance surrénale primitive. En cas de trouble digestif empêchant la prise orale, cette spécialité est utilisée à plus forte dose. Le traitement substitutif ne doit pas être interrompu : risque d'insuffisance surrénale aiguë. Les patients doivent porter sur eux une carte d'insuffisant surrénalien avec mention de leur traitement (en cas d'accident).

Lors de l'accouchement, la dose d'hydrocortisone doit être augmentée dès le début du travail et administrée par voie parentérale à partir du moment où la patiente doit rester à jeun. La

dose habituellement conseillée est équivalente à celle devant couvrir une intervention chirurgicale ; la décroissance doit être rapide dans le post-partum.

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

De rares cas de réactions anaphylactiques étant survenus chez des patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopages.

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

Médicaments hypokaliémiant

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Vaccins vivants atténués

Risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance: contrôle biologique au 8^{ème} jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

+ Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV, tétracosactide)

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

+ **Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques: carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur: les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ **Digitaliques**

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

+ **Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants**

Augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes.

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

+ **Isoniazide**

Décrit pour la prednisolone : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

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

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes.

Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ **Rifampicine**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

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

Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes.

Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs sauf bêta-bloquants

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

+ Curares non dépolarisants

Risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).

+ Fluoroquinolones

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes et notamment de l'hydrocortisone lors du premier trimestre.

L'insuffisance surrénale maternelle doit être traitée en cours de grossesse, en adaptant la posologie de l'hydrocortisone à la clinique, si besoin (voir rubrique 4.4).

Allaitement

L'hydrocortisone étant excrétée dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

En cas de sous-dosage on peut observer:

- asthénie, hypotension orthostatique,
- hyperkaliémie.

Désordres hydro-électrolytiques :

Hypokaliémie. Alcalose hypokaliémique. Rétention hydrosodée avec hypertension artérielle.

Troubles endocriniens et métaboliques:

Prise de poids, gonflement du visage. Diminution de la tolérance au glucose. Parfois irrégularités menstruelles.

Troubles cutanés:

Atrophie cutanée. Retard de cicatrisation, ecchymoses, acné.

Troubles neuro-psychiques :

Surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil.

Troubles musculo-squelettiques :

Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.

De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez des patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (voir rubrique 4.4).

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

HORMONE GLUCOCORTICOIDE

Hormone glucocorticoïde physiologique du cortex surrénal.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intraveineuse, le pic sérique est atteint très rapidement ; la concentration est encore de 50 % du taux maximal 1 heure et demie après l'injection.

Après injection intramusculaire, la résorption est du même ordre qu'après la prise orale d'hydrocortisone :

- le taux maximal est atteint en 1 heure,
- retour au taux basal de la sécrétion endogène en 3 à 5 heures.

Biotransformation : hépatique et rénale.

Élimination urinaire sous forme de glycuronides conjugués surtout.

5.3. Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

3 ans.



6.2. Précautions particulières de conservation

Sans objet.

6.4. Nature et contenance du récipient

1 flacon de poudre + 1 ampoule de solvant, boîte de 1 ou 10.

1 flacon de poudre, boîte de 1 ou 10.

6.5. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet.

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

321 409-0 : boîte de 1 flacon de poudre + 1 ampoule de solvant.

321 410-9 : boîte de 10 flacons de poudre + 10 ampoules de solvant.

337 316-7 : boîte de 1 flacon de poudre (verre).

337 317-3 : boîte de 10 flacons de poudre (verre).

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires SERB

53, rue Villiers de l'Isle-Adam

75020 PARIS

10. DATE D'APPROBATION / REVISION

Juillet 1977/ 13 Juillet 2007